

膵  $\beta$  細胞由来細胞株 MIN6 からの  
グルコース濃度依存的インスリン分泌能を規定する  
新規遺伝子の同定

日本大学大学院医学研究科博士課程  
内科系糖尿病内科学専攻

田中 彩

修了年 2016 年

指導教員 石原 寿光

膵  $\beta$  細胞由来細胞株 MIN6 からの  
グルコース濃度依存的インスリン分泌能を規定する  
新規遺伝子の同定

日本大学大学院医学研究科博士課程  
内科系糖尿病内科学専攻

田中 彩

修了年 2016 年

指導教員 石原 寿光

## 目次

I.	概要	1
II.	背景・緒言	4
III.	目的	9
IV.	方法	10
V.	結果	15
VI.	考察	21
VII.	結語	27
VIII.	謝辞	28
IX.	表	29
X.	図	46
XI.	図説明	56
XII.	引用文献	60
XIII.	研究業績	67

## 略語

BSA	bovine serum albumin
cDNA	complementary DNA
DOX	doxycycline
DMEM	Dulbecco's modified Eagle's medium
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
Flp	flip recombinase
GCK	glucokinase
K <sub>ATP</sub>	ATP-Sensitive Potassium Channel
mRNA	messenger RNA
PBS	phosphate buffered saline
PCR	polymerase chain reaction
RMCE	recombinase-mediated cassette exchange
RT-PCR	reverse transcription PCR

## I. 【概要】

糖尿病とはインスリン作用の不足により起こる慢性高血糖を主徴とし、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群である。その発症には遺伝因子と環境因子がともに関与する。

糖尿病は、(I) 1 型、(II) 2 型、(III) その他の特定の機序、疾患によるもの、(IV) 妊娠糖尿病に分類される。世界における糖尿病患者の増加は、2 型糖尿病患者の増加が主要な要因である。2 型糖尿病はインスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす複数の遺伝因子に過食、運動不足などの環境因子が加わってインスリン作用不足を生じ発症する。アジア人は欧米人・アフリカ人と比較して、インスリン抵抗性の亢進よりインスリン分泌低下が 2 型糖尿病発症に関与しており、アジア人では軽度の BMI の増加でも 2 型糖尿病を発症する。このため、アジアでの糖尿病の発症・治療を考えるにあたり、膵  $\beta$  細胞でのインスリン分泌機構を詳細に理解することが非常に重要である。

これまでに、ゲノムワイド関連解析により、2 型糖尿病の発症に 50 以上の遺伝子座が関与していると報告されているが、その中で責任遺伝子、機能的意義が明らかになったものは少ない。

MIN6 細胞は Simian Virus 40 large T 抗原を膵  $\beta$  細胞に発現させた遺伝子改変マウスに生じるインスリノーマから樹立された細胞株である。MIN6 細胞は他の膵  $\beta$  細胞モデル細胞と比較し、インスリン分泌のグルコース濃度依存性が膵  $\beta$  細胞と類似しており、インスリン分泌細胞株として最も良いモデルと考えられている。したがって、MIN6 細胞においてグルコース応答性を規定する遺伝子を同定することは、膵  $\beta$  細胞において、グルコース応答性を規定する遺伝子の発見につながると考えられる。

グルコース応答性が本来の  $\beta$  細胞と同様に高い MIN6 細胞であるが、初期の

世代のものを数か月間継代することによりサブクローンを作製すると、グルコース応答性が異なるクローンが生じることが知られている。グルコース応答性の異なるサブクローン間で発現に相違のみられる遺伝子は、グルコース応答性インスリン分泌に関与している可能性が高いと考えられる。

そこで、これまでに当教室で作製されたグルコース応答性に関与しないことが明らかな薬剤耐性遺伝子を導入し、作製された MIN6 細胞のサブクローンを検討し、グルコース応答性のインスリン分泌能の異なるサブクローンを選別した。次にこれらのサブクローンに対して、転写産物のマイクロアレイ解析を行い、転写産物の発現の違いを解析した。

グルコース応答性の良いサブクローン 3 群とグルコース応答性が比較的悪いサブクローン 3 群で発現量が異なる遺伝子を選択し、グルコース応答性の良いクローンで発現が亢進していた 261 個の遺伝子と、グルコース応答性が比較的悪いサブクローンで発現が亢進していた 372 個の遺伝子、計 633 個の遺伝子を選別した。このうち 29 個はすでに、グルコース応答性や  $\beta$  細胞特異的な機能に重要であることが示されている遺伝子であった。このような 29 の遺伝子を選別されたことは、この解析が妥当なものであることを示唆すると考えられる。

これらの遺伝子の発現亢進が、実際にインスリン分泌に影響を与えるかどうかを検討するために、これらの遺伝子のうち 47 個の遺伝子について、ドキシサイクリン依存性に目的遺伝子を過剰発現させ、グルコースによるインスリン分泌に対する影響を検討した。

その結果、過剰発現がインスリン分泌能を上昇させた遺伝子 12 個と減少させた遺伝子 3 個を発見した。これらのうち、いくつかの遺伝子はその機能が知られており、グルコースによるインスリン分泌機構を修飾する可能性が推定された。一方、遺伝子産物の機能が不明である遺伝子も存在した。これらの結果は

膵  $\beta$  細胞におけるグルコース応答性のインスリン分泌の分子メカニズムを解明するための第一歩になると考える。

## II. 【背景・緒言】

### II-1. 糖尿病の成因における膵β細胞インスリン分泌機能低下の重要性

糖尿病とは『インスリン作用の不足により起こる慢性高血糖を主徴とし、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群である。その発症には遺伝因子と環境因子がともに関与する。代謝異常の長期間にわたる持続は特有の合併症を来しやすく、動脈硬化症をも促進する。代謝異常の程度によって、無症状からケトアシドーシスや昏睡に至る幅広い病態を示す。』と概念づけられている[1]。そして、糖尿病は成因により、(I) 1型、(II) 2型、(III) その他の特定の機序、疾患によるもの、(IV) 妊娠糖尿病に分類される。1型糖尿病は発症機構として膵β細胞破壊を特徴とする。2型糖尿病は、インスリン分泌低下とインスリン感受性の低下（インスリン抵抗性）の両者が発症に関与する。IIIは遺伝因子として遺伝子異常が同定されたものと、他の疾患や病態に伴うものとは大別される。妊娠糖尿病は『妊娠中にはじめて発見または発症した糖尿病にいたっていない糖代謝異常である。あきらかな糖尿病は含めない。』と定義されており、妊娠糖尿病と診断された妊婦の将来の糖尿病発症は7.43倍との報告もあり[2]、将来の糖尿病発症のリスクとして管理されるべき病態である。

糖尿病の合併症には、従来から糖尿病網膜症、糖尿病腎症、糖尿病神経障害、心血管障害、脳血管障害、末梢動脈障害が知られ、最近になって“がん”や歯周病、認知症も糖尿病患者で合併率が高くなることが示され、新たな合併症と認識されつつある。これらの合併症の発症はQOLの低下に結びつくばかりでなく、平均寿命にも影響し、糖尿病患者の平均寿命は一般日本人と比較して短く、男性が9.6歳、女性が13.0歳短命である[3]。

このような糖尿病の患者数は、世界規模で増加の一途をたどっている。国際糖尿病連合（IDF）は2014年の糖尿病有病者数は3億8670万人（有病率8.6%）



であり、そのうち日本を含む西太平洋地域が 1 億 3781 万人を占めると発表した。世界での糖尿病患者の増加は、インスリン非依存状態にある糖尿病の大部分を占める 2 型糖尿病患者の増加による。2 型糖尿病はインスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす複数の遺伝因子に過食、運動不足などの環境因子が加わってインスリン作用不足を生じ発症する。アジア人は欧米人・アフリカ人と比較して、インスリン抵抗性の亢進よりもインスリン分泌低下が 2 型糖尿病発症に強く関与しており、アジア人では軽度の BMI の増加でも 2 型糖尿病を発症する [4]。このため、アジアでの糖尿病の発症・治療を考えるにあたり、膵  $\beta$  細胞でのインスリン分泌機構を詳細に理解することが非常に重要である。

これまでに、ゲノムワイド関連解析により、2 型糖尿病の発症に 50 以上の遺伝子座が関与していると報告されている [5] が、その多くは膵  $\beta$  細胞からのインスリン分泌制御や膵  $\beta$  細胞の生存能に関与する遺伝子である。しかし、それらのうち機能的意義が明らかになったものや、遺伝子異常と糖尿病発症の因果関係がはっきり示されたものは少ない。

## II-2. 膵 $\beta$ 細胞インスリン分泌機能機構の概要

膵  $\beta$  細胞において、グルコースは糖輸送担体により細胞内に取り込まれた後にグルコキナーゼから始まる解糖系により代謝され、その最終産物であるピルビン酸がミトコンドリア内に流入する。ミトコンドリア内では、ピルビン酸から TCA 回路までに産生された NADH、FADH<sub>2</sub> から電子が 4 種の膜蛋白からなる電子伝達系を介して酸素に伝達される。これによって、形成されたプロトン勾配を利用して、ATP 合成酵素は、ADP から ATP を産生する。その結果 ATP/ADP 比が上昇すると、ATP-Sensitive Potassium Channel (K<sub>ATP</sub> チャンネル) が閉鎖され、細胞膜電位の脱分極が電位依存性 Ca<sup>2+</sup> チャンネルを開口させ、細胞内に流入した

$\text{Ca}^{2+}$ がインスリン分泌顆粒の開口放出を惹起する[6] (図 1A)。インスリン分泌細胞からのグルコース応答性インスリン分泌を調べる際、陽性コントロールとして、30~50 mM KCl によるインスリン分泌応答を検討する。30~50 mM の KCl に暴露されると、細胞膜電位はカリウム濃度で規定されているので、静止膜電位が上昇し、細胞膜は十分に脱分極し、インスリン分泌が惹起される (図 1B)。一方、KCl を添加することにより細胞膜を完全に脱分極させた状態であっても、グルコースは濃度依存性にインスリン分泌を増強させることが知られている。このことから、グルコースは細胞膜を脱分極させる以外の作用を通して、インスリン分泌を制御する可能性を有していると考えられる。そして、ミトコンドリアにより生成される未知なる分子がグルコースによるインスリン分泌に重要な役割を演じていると考えられているが、その詳細は未だ解明されていない[7]。

### II-3. 膵β細胞インスリン分泌機能低下の原因遺伝子探索の歴史

膵β細胞からのインスリン分泌に重要な役割を果たす遺伝子の同定はインスリン分泌機構の詳細の解明につながり、新たな創薬ターゲットの同定、再生医療における応用などが期待され、多くの研究者が精力を傾けてきた。一つの基本的な方法はインスリン分泌能の高いβ細胞と低いβ細胞の遺伝子発現を比較し、遺伝子発現の差異が、インスリン分泌能の差異を生じる原因であると推定して、そのような差異のある遺伝子を同定しようとするものである。その際に最も多く用いられているのが MIN6 細胞である。

MIN6 細胞は Simian Virus 40 large T 抗原を膵β細胞に発現させた遺伝子改変マウスに生じるインスリンノーマから樹立された細胞株である[8]。MIN6 細胞は他の膵β細胞モデル細胞と比較し、インスリン分泌のグルコース濃度依存性が膵β細胞と類似しており[9]、本来のβ細胞に代替するインスリン分泌細胞とし

て最も良い細胞株と考えられ、用いられている。

Minami ら[10]、Lilla ら[11]、O'Driscoll L[12] はグルコース応答性の良い MIN6 細胞のサブクローン一種とグルコース応答性の悪い一種のサブクローンにおいて、インスリン分泌機構に重要と考えられる遺伝子について、differential display 法や開発後日の浅い oligonucleotide array を用いて、発現に差異のある遺伝子の単離を試みたが、最終的に特定の遺伝子の同定には至っていない。最近、Yamato らは同様の解析を、改良された oligonucleotide array を用いて、行った結果を報告している[13]が、発現の差が実際にインスリン分泌能の差の要因となっているかを検討した成績は報告されていない。また Dowling らは、MIN6 細胞のサブクローン一種とグルコース応答性の悪い一種のサブクローンにおいて、細胞抽出タンパクの網羅的定量を行い、タンパク量に差のあるタンパクを同定した。しかし、やはり実際にインスリン分泌能の差の要因となっているかについて、検討されてはいない。

また、最近になりヒトの膵島を用いた研究も行われている。Fadista らは、次世代シーケンサーの開発の結果可能となった全発現 RNA のシーケンシングによって、正常人の膵島と 2 型糖尿病の膵島における遺伝子発現を、検体提供者の生存中の血糖コントロールの指標と関連づけ、解析している[14]。これによって、いくつかの遺伝子の同定に成功し、因果関係の解析も行っている。しかし、ヒトの膵島においては、 $\beta$  細胞の割合が少なく、 $\alpha$  細胞の割合が高いため、 $\beta$  細胞機能に関与する遺伝子変化が埋もれる可能性もあり、Fadista らの研究では同定されない遺伝子も存在すると考えられる。

#### II-4. 本研究で用いた原因遺伝子候補探索の工夫

このように、従来のインスリン分泌に重要な役割を果たす遺伝子の探索は、

いまだ大きな成果を上げていないことから、いくつかの改良を加えて試みることにした。まず、用いる細胞は本来の膵β細胞ではなく MIN6 細胞とした。

Minami らの報告[10]でも、また最も新しい Yamato らの報告[13]でも、グルコース応答性の良い MIN6 細胞と応答性の悪い MIN6 細胞を用いているが、いずれの研究においても応答性の悪い MIN6 細胞のサブクローンとして用いられている細胞は、ほぼ完全にインスリン分泌のグルコース応答性を失ったサブクローンである。このようなサブクローンでは、インスリン分泌に直接関係ない遺伝子の発現まで大きく変わっている可能性があり、解析を困難にしていると考えた。そこで、本研究ではこれまでの当教室での研究過程で得られた MIN6 細胞のサブクローンのうち、20 mM グルコースによるインスリン分泌が 5 mM グルコースの時の 11~14 倍とよく保たれたクローン 3 種類 (H 群: high responders) と 2~5 倍と低下しているが、全く失われたわけではないサブクローン 3 種類 (ML 群: moderately low responders) を用いた。

## II-5. 遺伝子発現を変化させるインスリン分泌細胞株の樹立

いずれの方法を用いるにせよ、インスリン分泌能に変化を与える遺伝子の候補が得られた場合に、その遺伝子発現の変化が実際にインスリン分泌能に変化を与えているかを検証するには、当該遺伝子の発現をインスリン分泌細胞において特異的に増加させるか抑制させる必要がある。現在、ヒトの iPS 細胞で β 細胞を作製することは可能になりつつあるが、ヒトの iPS 細胞で作られた β 細胞での遺伝子の過剰発現やノックダウンの実験は確立されていない。MIN6 細胞においても遺伝子導入効率が低いという実験上の課題が存在する。一部には、遺伝子導入効率を上げる方法を用いたものもあるが広く使われるには至っていない。

そこで、当教室では遺伝子導入を効率的に可能とするため、Recombinase-mediated cassette exchange (RMCE) 法により、目的遺伝子を導入できるプラットフォームをもった MIN6 細胞を樹立した[15]。安定的に遺伝子がゲノム上に導入された細胞株を用いることにより、ほぼ 100% の細胞で遺伝子発現を増加させた細胞を用いることができる。これにより、一過性の遺伝子導入では導入効率が低くなく導入遺伝子量も一定でないなどに起因すると思われる、実験ごとの変動を抑えることが可能となると考えられる。さらに、このシステムでは、ドキシサイクリンによる誘導的な遺伝子発現を行い、同一の細胞で 2 日間のドキシサイクリンの有無のみの差異の元に遺伝子発現の効果を検討することができるようにした。そして、従来このような安定的に遺伝子が導入された細胞を作製するには、3 か月ほどの時間が必要であり、また労力も必要であったがこれを改良した。その結果、2 か月以内に遺伝子導入細胞を作製し、また労力が軽減されることから同時に 5~10 個の遺伝子導入細胞を作製することが可能となった。

### III. 【目的】

膵β細胞においてインスリン分泌に重要な役割を果たす遺伝子を同定することを目的とし、まず、マイクロアレイを用いてグルコース応答性インスリン分泌能の良いサブクローンと低下しているクローンの中で発現の異なる遺伝子を抽出した。その後、それら遺伝子のうち代表的なものを導入した MIN6 細胞を樹立して、グルコース応答性への影響を検討した。

## IV. 【方法】

### IV-1. 細胞の培養

MIN6 細胞は 15% fetal bovine serum、100 U/ml penicillin、100  $\mu$ l/ml streptomycin を含む Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) (Sigma)を用い、37°C、5% CO<sub>2</sub> の条件下で培養した。

### IV-2. 実験に使用した細胞

RNA 抽出および、マイクロアレイ解析には、当教室で作成した、MIN6 細胞のサブクローンを用いた。

目的遺伝子を挿入するドナーベクターには古川学位論文の研究で MIN6 細胞から樹立したドキシサイクリン誘導性の遺伝子導入ベクター pF3BsdTreGfpFwr を用いた。pF3BsdTreGfpFwr はドキシサイクリン存在下で下流の遺伝子を発現誘導する TRE3G プロモーターを持つ。

目的遺伝子の導入には、MIN6 細胞のクローン H3 (図 2B) から構築した細胞である MIN6F3ZeoFwr40 を使用した。古川の学位論文で示した通り、MIN6F3ZeoFwr40 は recombinase-mediated cassette exchange の原理によって、Flip recombinase の作用で、染色体の特定の位置に導入遺伝子が組み込まれるようにプラットフォームを設置した MIN6 細胞である。MIN6F3ZeoFwr40 における遺伝子導入効率は約 95% であり、挿入した目的遺伝子の発現が均一で強いため、遺伝子導入後のサブクローンを選別した場合と、mix clone でのインスリン分泌実験が同様の結果となる。

### IV-3. インスリン分泌実験

Krebs-Ringer Bicarbonate buffer (KRB:  $\text{Na}^+$  144 mM,  $\text{HCO}_3^-$  25 mM,  $\text{Ca}^{2+}$  1.5 mM, pH 7.4) に 0.1% BSA を加えて、分泌実験溶液とし、1 M グルコース溶液を適量加えて 5 mM グルコース、12.5 mM グルコース、20 mM グルコース、5 mM グルコース + 30 mM KCl を作成した。

各 well から培養液を吸引し、KRB buffer で一度洗浄して、5 mM グルコースにて 30 分 37°C で培養し、作成した各種濃度のグルコース溶液に置換して、60 分 37°C で培養した。その後、各 well から 500  $\mu\text{l}$  ずつ上澄み溶液を取り、-20°C で保存し、後日インスリン濃度を測定した。インスリン濃度は Rat insulin ELISA Kit (Merckodia) を用いて測定した。

### IV-4. RNA 抽出およびマイクロアレイ解析

25  $\text{cm}^2$  のフラスコにて培養した 6 種類の MIN6 のサブクローンから RNAeasy kit (Qiagen) を用いて総 RNA を抽出し、50  $\mu\text{l}$  の  $\text{H}_2\text{O}$  に溶出した。DNA CHIP 研究所に委託し、RNA の分解がないことを確認後、発現 RNA のマイクロアレイ解析が行われた。マイクロアレイは、アジレント社製・SurePrint G3 Mouse GE マイクロアレイ 8 x 60K を用いた。

20 mM グルコースでのインスリン分泌が 5 mM グルコースの時の 11~14 倍になるサブクローン 3 種類 (H 群: high responder) と 2~5 倍であるサブクローン 3 種類 (ML 群: moderately low responder) をマイクロアレイ解析に用いた。マイクロアレイでの発現量は底数 2 の対数で表記されている。まず、発現の変化が小さいプローブを除くため、6 個のクロンの絶対値の総和が 1 未満のものを除いた。次に、H 群の平均と ML 群の平均の差が 1 (すなわち 2 倍) 未満のものを除外した。この時点で 55,681 個のプローブから 5,951 個のプローブが抽出さ

れた。この 5,951 個のプローブから H 群内または ML 群内の 3 つのサブクローン内に発現量が 0.3 以上と -0.3 未満のものが共存していた場合は、その遺伝子がインスリン分泌に関与していない可能性が高いと考え、manual で除いた。その後、gene name の無いものを除き、重複しているプローブを一つにまとめた。さらに、long non-coding RNA および predicted gene なども除き、グルコース応答性の良いクローンで発現が亢進していた 261 個の遺伝子と、グルコース応答性が比較的悪いサブクローンで発現が亢進していた 372 個の遺伝子、計 633 個の遺伝子を抽出した (図 3)。表 1-A に H 群で発現が共通して亢進している遺伝子を示した。表 1-B に ML 群で発現が共通して亢進している遺伝子を示した。

#### IV-5. cDNA クローニングと遺伝導入ベクターの構築

ドキシサイクリン誘導性の遺伝子導入ベクター pF3BsdTreGfpFwr (古川学位論文) の green fluorescent protein cDNA の部分を SalI-EcoRI、SalI-NotI、XhoI-EcoRI、あるいは SalI-SpeI で切断後、同部位に MIN6 細胞の total RNA より RT-PCR によりクローニングした遺伝子の cDNA を組み込んだ。用いた primer を表 2 に示す。遺伝子組換え実験は、日本大学医学部組換え遺伝子実験安全委員会の承認のもと行った (2013 医 8 および 2014 医 10)。

RT-PCR は、ReverTraAce kit (Toyobo) と Q5 polymerase kit (New England Biolabs)、One Taq DNA polymerase kit (New England Biolabs) を用いた。具体的には、25 cm<sup>2</sup> のフラスコにて培養した MIN6 のサブクローンから総 RNA を抽出し、50 µl の H<sub>2</sub>O に溶出した。このうち 4 µl を RT-PCR に供した。Random primer と oligodT primer の mix により、逆転写を行い、20 µl の反応液中の 2~5 µl を PCR に供した。PCR における Annealing 温度は、New England Biolabs 社の Website でのプログラムで決定した (表 2)。



本研究の前半部分では、RT-PCR に用いる primer に上記制限酵素の切断配列を付加し、RT-PCR 後、制限酵素切断し、T4 DNA ligase にて接続した。実験の後半部分では、Clontech 社が発売した InFusion cloning 法を用いた。このために、RT-PCR に用いる primer に vector 配列の切断端から 16 塩基を付加した。用いた primer の配列を表 2 に示す。形質転換には東洋紡の Competent cell higt DH5 を用いた。

RT-PCR で得た部分の塩基配列は、DNA sequencing 受託解析を Macrogen Japan 社（東京）に依頼し、確認した。

#### **IV-6. 遺伝子導入、薬剤耐性細胞の選別、DOX 添加による遺伝子発現増加**

RMCE 法による、遺伝子導入を可能とする MIN6 細胞から構築した細胞である MIN6F3ZeoFwr40 をトリプシン EDTA ではがし、細胞数を算定した後、 $2 \times 10^6$  を遠心にて集めた。Nucreofector (Lonza Japan) に供給されている 100  $\mu$ l の solution V に、細胞を浮遊させ、5  $\mu$ g の精製した導入用 plasmid と Flip recombinase を発現する plasmid pCAG-Flpe 5  $\mu$ g を加え、キュベットに注入した。Nucreofector の設定 G-016 で DNA を導入した。

目的遺伝子を導入した細胞を 88 mm Dish (FARCON) にまき、培養開始後 5 日目から Blasticidin S を最終濃度が 2.5  $\mu$ g/ml になるよう加えて培養液を交換した。Blasticidin S を含む培養液の交換は週 2 回行い、コロニーが 200~500 程度生育する 4 週間後にコロニーを、トリプシン EDTA を用いて解離させ、25  $\text{cm}^2$  フラスコに播きなおした。細胞が十分量、分裂・成長したことを確認した。その後、成長した細胞をトリプシン EDTA を用いて剥がし、細胞数を測定して  $2 \times 10^5$  個/well で 24-well プレートに播いた。48 時間後にドキシサイクリンを最終濃度

1  $\mu\text{g/ml}$  になるように、半分の細胞に加え、さらに 48 時間後にインスリン分泌実験を行った。

#### IV-7. RT-PCR によるドキシサイクリン依存的遺伝子発現増加の確認

25  $\text{cm}^2$  のフラスコにて培養した細胞の一方に、ドキシサイクリンを最終濃度 1  $\mu\text{g/ml}$  になるように加え、48 時間後に前記と同様に、総 RNA を抽出した。cDNA のクローニングと同一の primer を用い、RT-PCR を行った。一部の遺伝子に関しては、Light cycler96 (Roche) を用い、定量 PCR を行い、 $\beta$ -actin の発現量で補正して、解析した。

#### IV-8. 統計解析

インスリン分泌実験のデータは、Student  $t$  検定で統計学的有意差を検討し、 $P < 0.05$  をもって有意とした。

## V. 【結果】

### V-1. グルコース応答性の異なる MIN6 細胞サブクローンの同定

これまでに当教室で作製され、保存されていた MIN6 細胞のサブクローンの中から、13 サブクローンについてグルコースによるインスリン分泌を測定した (図 2A)。これらは、Tet3G transcription activator を最もよく発現するサブクローンを作製する過程で作られたクローンなどであり、ネオマイシン耐性遺伝子やハイグロマイシン耐性遺伝子を発現させ、薬剤耐性による選別でクローン化したものである。これらの薬剤耐性遺伝子の発現は、インスリン分泌に影響を与えないと考えられる。クローンは薬剤耐性による選別と 25cm<sup>2</sup> ボトル内で約 500 万個の細胞数に増えるまで、約 2 か月間、通常の培養条件下で培養されたものであり、グルコースに対する反応性の違いは、自然に生じたと考えられる。図 2B に示すように、本来の膵 β 細胞と同様に低グルコース (5 mM) の時と高グルコース (20 mM) の時のインスリン分泌の比が 11~14 倍に増加するもの 3 クローンと 2~5 倍と比較的低い応答を示すサブクローンを 3 クローン選別した。また、インスリン含有量の差は、グルコースに対する反応性に差を生じる可能性が考えられるので、インスリン含量が他に比べて低いものは除き、インスリン含量に有意差のないものを選別した (図 2C)。

### V-2. グルコース応答性の異なるサブクローン間のマイクロアレイ解析

方法論で示した通り、H 群で共通して発現が亢進している遺伝子、ML 群で発現が亢進している遺伝子を抽出した結果、H 群から 261 個、ML 群から 372 個の遺伝子の合計 633 個の遺伝子を選択された (表 1)。

また、インスリン 1 遺伝子 (*Ins1*)、とインスリン 2 遺伝子 (*Ins2*) 遺伝子は、両群で発現の差がなく、インスリン含量に有意差がないサブクローンを選別し

たことを反映していた (表 3)。

これらの遺伝子に対して、これまでの報告を検討した。PubMed において、(Islet 当該遺伝子名)、あるいは (beta-cell 当該遺伝子名) の 2 通りで、633 個すべての遺伝子を検索した。その結果、633 個の遺伝子のうち 29 個の遺伝子がこれまでにインスリン分泌に影響する遺伝子として知られているものであった (表 3A)。その内訳であるが、H 群にて有意に発現が高い 261 個の遺伝子のうち 14 遺伝子 (*Adora1*[16], *Agt*[17], *Cacna1c*[18], *Gem*[19], *Gpr142*[20], *Inhba*[21], *Inpp1l*[22], *Kcnb1*[23], *Nnt*[24], *Prkcd*[25], *Ptprn2*[26], *Tagln2*[27], *Tmed6*[28], *Ucn3*[29]) がインスリン分泌に重要な遺伝子であることが明らかにされているもので (表 4A)、ML 群の 372 個のうち 15 遺伝子 (*Adcy5*[30], *Aldh1b1*[31], *Atp9a*[32], *Calb1*[33], *Cdkn1c*[34], *Foxa1*[35], *Kiss1r*[36], *Nrg4*[37], *P2ry14*[38], *Pde8b*[39], *Sept9*[40], *Sgk1*[41], *Slit1*[42], *Txnip*[43], *Uchl1*[44]) がインスリン分泌に重要な遺伝子であることが明らかにされているものだった (表 4B)。

### V-3. グルコース応答性インスリン分泌に影響する遺伝子の探索

以上の解析から、両群間で発現量に有意な差のある遺伝子はグルコース応答性に影響を及ぼす遺伝子である可能性が考えられることから、候補となる遺伝子を MIN6 細胞に導入して過剰発現させ、インスリン分泌応答を検討した。

MIN6 細胞への遺伝子導入効率は低いため、一過性の発現でインスリン分泌への影響を正確に検討することは難しい。また、従来の方法で安定的に発現細胞を作製するには時間と労力が必要である。私の所属する教室ではこのことを克服するため新たな方法を樹立していたので、その方法を応用することとした。すなわち、recombinase-mediated cassette exchange によって、遺伝子座の特定の

位置に導入遺伝子が組み込まれるように、プラットフォームを設置した MIN6 細胞を樹立し、Flip recombinase により、目的遺伝子を導入することとした。導入遺伝子は、目的のプラットフォームに導入されて薬剤耐性となるため、薬剤耐性で生存した細胞の約 90-95%（一部ランダム挿入で薬剤耐性となる場合があり、100% にならない）で、目的の位置に遺伝子が挿入され、同一の発現量で外来遺伝子が発現する。さらに、遺伝子の発現はドキシサイクリンで誘導できるように設計されているので、発現細胞を得るための培養期間中にクローンに発現遺伝子とは関係ない原因でグルコース応答性インスリン分泌に差が生じて、その差が解析に影響してしまうというようなことを心配する必要はない。

今回は、47 個の遺伝子について検討を行った。47 個の遺伝子は両群での発現差が大きいものを中心に、遺伝子産物の作用から細胞内代謝に影響し、グルコースによるインスリン分泌に影響与えると予想される遺伝子や、 $\beta$  細胞での発現が高いことが知られている遺伝子などから選別した（表 5）。

今回、選択された 633 個には含まれなかったが、H 群・ML 群での発現の差が大きく、グルコース応答性インスリン分泌に関与する可能性のある遺伝子に関しても、インスリン分泌試験を行った（表 5C）。*Lgil* は興奮性細胞の機能に重要な役割を有している蛋白である。*Asb4* はアンキリンリピート構造を有し、細胞内シグナル伝達に重要と考えられた。*Capn6* は 2 型糖尿病の糖尿病性腎症で発現が亢進しているとの報告がある [45]。*Igsf21* はゲノムワイドメタ解析で糖尿病網膜症との関連が示唆されている [46]。また、*Serpibg1* はゲノムワイドメタ解析で 2 型糖尿病の IGF との関与が示唆されている [47]。このような遺伝子が実際に膵  $\beta$  細胞でのグルコース応答性インスリン分泌に影響を与えているか検討を行った。

このような 47 個の遺伝子の cDNA を MIN6 細胞の総 RNA から RT-PCR によりクローニングし、プラットフォームへ導入するベクターに組み込み、DNA 配列を確認したのちに、細胞にエレクトロポレーションにより導入した。47 個の遺伝子とそれらをクローニングするために用いた primer の一覧を表 2 に示す。

図 4 に今回検討した遺伝子のうち代表的なものについて、グルコース応答性インスリン分泌の結果のうちの 1 つを、グラフで列記した。RT-PCR で得られた転写産物のバンドが示すように、遺伝子発現の増加が確認できる。誘導効率は遺伝子により異なるが、これは主に内在性の遺伝子の発現量の多寡によるところが大きいと考えられる。すなわち、誘導発現は Tet responsive promoter から行われるので、おおむねある一定の発現量となると考えられ、内在性の発現が低ければ誘導率は高くなり、内在性の発現が高ければ誘導率は低くなる。なお、*Acot11*、*Crip1* 遺伝子について定量 PCR を行ったところ、 $\beta$ -actin で補正後、それぞれ  $5.78 \pm 1.13$  (n=3)、 $38.33 \pm 3.32$  (n=3) 倍の増加であった。

インスリン分泌に対する効果は、20 mM グルコースでのインスリン分泌に的を絞って検討した。12.5 mM グルコースは、インスリン分泌が増加する途中の段階であり、結果に変動が大きく解析が困難と考えたためである。30 mM KCl に対する応答は、直接の細胞膜の脱分極によるものであり、グルコースによるインスリン分泌機構の下流部分の主要なメカニズムである。今回の検討では、グルコース応答性を検討することを主目的にしたので、30 mM KCl に対する応答には、解析を加えなかった。ただし、30 mM KCl に対する応答が大きく異なる場合は、細胞数の増減を伴うことが予想される。

まず 47 個の遺伝子について、2 回のインスリン分泌実験を行い、変化が同様に認められたものについて、3 回目以降のインスリン分泌実験を行った。DOX (+) 細胞の 20 mM グルコースで刺激した際のインスリン値を DOX (-) 細胞

の 20 mM グルコースで刺激した際のインスリン値で割ることで、遺伝子を過剰発現させることで変化するインスリン分泌応答の指標とした。47 個の遺伝子の過剰発現による 20 mM グルコースで刺激した際のインスリン応答の変化を図 5 に示す。インスリン分泌実験を 3 回行った遺伝子では、DOX (+) /DOX (-) のインスリン値の比の値に有意差のあったものを水色で示した。

その結果、15 個の遺伝子に関し、遺伝子導入で有意にグルコース 20 mM に対する応答が変化した。*Cab5b*, *Cited4*, *Crip1*, *Dab1*, *Emilin1*, *Fam151a*, *Sult1c2*, *Tgm5*, *Tmem200a*, *Tspan33*, *Zfp105*, *Zmynd15* の過剰発現はグルコースによるインスリン分泌を増強し、*Cxcl16*, *Kcnj12*, *Sox11* の過剰発現はグルコースによるインスリン分泌を減少させた。この 15 個の遺伝子のうち、*Cab5b*, *Cited4*, *Crip1*, *Cxcl16*, *Emilin1*, *Fam151a*, *Sult1c2*, *Tgm5*, *Tmem200a*, *Zfp105*, *Zmynd15* は H 群で発現が亢進していた遺伝子であり、*Dab1*, *Kcnj12*, *Sox11*, *Tspan33* は ML 群で発現が亢進していた遺伝子であった。

*Sox11* の過剰発現ではドキシサイクリンによる発現誘導後、速やかに細胞の増殖が抑制された。さらに、ドキシサイクリン添加 2 日後のインスリン分泌実験の際には、明らかな細胞数の減少が観察された (図 6)。

#### V-4. グルコース応答性に影響する新規遺伝子 *Cited4*

*Cited4* (Cbp/P300-interacting Transactivator, with Glu/Asp-rich carboxy-terminal domain 4) は、HIF1a (Hypoxia inducible factor 1 a) を抑制することが知られている [48]。低酸素にさらされた細胞が、HIF1a の発現を亢進させ、低酸素状態での生存に有利な状況を作る。主なものとしては、糖輸送や解糖系の酵素を誘導し、低酸素でも十分な ATP を得ようとする。HIF1a によって誘導される代表的なタンパクが、グルコース輸送担体 GLUT1 と乳酸脱水素酵素 LDHa である [49]。*Cited4* の発現増加は、*HIF1a* を抑制し、LDHa の発現を抑制することにより、ミ

トコンドリアへのピルビン酸の流入を増加させ、グルコースのミトコンドリア代謝を増強する可能性が考えられる。そこで、*Cited4* の発現を誘導した細胞と対照細胞での *Glut1* および *Ldha* の発現を定量 PCR で検討した。その結果、*Cited4* の発現を誘導した細胞において、*Glut1* が  $67.81 \pm 17.46\%$  に減少し、*Ldha* が  $34.53 \pm 14.81\%$  に減少していた (図 7)。



## VI. 【考察】

### VI-1. グルコース応答性の異なるサブクローン間のマイクロアレイ解析

H群、ML群間のマイクロアレイで発現に差を認めた633個の遺伝子のうちグルコース応答性インスリン分泌に影響を与えることが既に知られている遺伝子が29個検出できた。この結果から、今回選択したH群、ML群間での遺伝子発現量を比較することがグルコース応答性インスリン分泌に関与する遺伝子の検索に有用であると考えた。

### VI-2. グルコース応答性インスリン分泌に影響する遺伝子の探索

グルコース応答性インスリン分泌機構の詳細は、いまだ完全には解明されておらず、新たな創薬のターゲットの同定、将来のインスリン分泌細胞の再生医療への応用にとって、重要な課題である。これまで、多くの研究者がグルコース応答性インスリン分泌に重要な遺伝子の探索を試みてきたが、不十分な解析に終わり、包括的な解析に成功してこなかった。大きな原因と考えられることは、分子生物学的操作をしてインスリン分泌への影響を検討するための十分な精度があり、また時間と労力が実現可能な方法論が欠如していたことである。私が所属する教室では、このことを克服するためにRMCE法を用い、効率的にドキサイクリン依存的に目的遺伝子を過剰発現することのできるMIN6細胞株を樹立した。今回、この方法を応用してグルコース濃度応答性インスリン分泌の重要な影響を与える新規遺伝子を探索し、15個の候補遺伝子を見出した。このうち、*Cited4*については、そのメカニズムの一部の解明を行った。この15個の遺伝子の重要性については、さらに詳細な検討が必要であるが、グルコース応答性インスリン分泌機構の詳細な解明に一步踏み込むことができたと思われる。

ある遺伝子の細胞内での機能を検討する方法としては、その遺伝子をノックアウトあるいはノックダウンする方法と過剰発現する方法と大きく 2 つある。それぞれに長所短所があり、2 つの方法論を用いることが重要である。ただし、ある条件下での細胞の生存能を検討した最近の報告では、多くの場合ノックアウトあるいはノックダウンの方法と過剰発現の方法は、お互いに反対の影響を及ぼすことが示されている[50]。すなわち、どちらの方法論を選択しても、細胞機能への影響をある程度は、解明することができると考えられる。今回同定することができた 15 個の遺伝子については、さらに解明を進めるために、CRISPR/Cas9 の方法を応用した細胞株を作製して検討していく予定である[51]。

これまでも今回の我々の検討のように、グルコース応答性の高いクローンと低いクローンの遺伝子発現を mRNA レベルあるいはタンパクレベルで比較した報告がある。Yamato らは、MIN6 細胞のグルコース応答の高いものとほとんどグルコース応答インスリン分泌の認められないクローンを比較している。今回の実験で同定された候補遺伝子 15 個のうち、*SOX11* が今回の検討と同様に、グルコース応答性の低いクローンで増えているが、他のものについては、Yamato らの検討では見出されていない[13]。Yamato らの用いたグルコース応答性の低いクローンは、応答が認められないばかりかインスリン含量も有意に低いと報告されており、脱分化が高度に進行してしまっているものであり、グルコース応答性以外にも多くの性質において変化が生じており、グルコース応答性に関係した変化が埋もれてしまった可能性が考えられる。さらに今回の検討では、3 つずつのクローンを比較したことも、同定の絞り込みをより正確にした可能性が考えられる。

今回グルコースによるインスリン分泌に影響を与えられた遺伝子のうち、*Cited4* については、*Hif1a* の発現を抑制することによってグルコースの

ミトコンドリア代謝を増強する可能性が考えられる。今後、*Cited4* のノックダウン等を行い、検討を進めていく予定である。

他の候補遺伝子として同定された遺伝子に関してはさらなる検討を行っていないが、それぞれの遺伝子に関しこれまでに報告された結果から考察したい。

*Car5b* は **CAR5B** をコードする遺伝子である。**CAR5A** および **CAR5B** はともにミトコンドリアに局在する carbonic anhydrase、脱炭酸酵素である。様々な代謝過程に関与する可能性が考えられている。*Car5a* の全身ノックアウトマウスは、尿素サイクルの異常をきたすことが報告されている [52]。一方、*Car5b* の全身でのノックアウトマウスは大きな異常を示さないとされている。グルコースによるインスリン分泌には、ミトコンドリア代謝が本質的に重要であり、**CAR5B** が何等かの役割を担っている可能性は否定できない。*Car5b* の全身でのノックアウトマウスは大きな異常を示さないとされているが、代償性の変化が本来の影響を隠してしまうこともあり、膵  $\beta$  細胞特異的ノックアウトを用いた解析が必要である。

*Crip1* は亜鉛の代謝に関与する可能性が示唆されている [53]。亜鉛はインスリン分泌顆粒内でインスリンの 6 量体を形成する上で、重要なイオンである。従って、**CRIP1** は亜鉛の代謝に関与し、インスリン分泌に影響を与える可能性が考えられる。

*Dab1* は神経細胞でタウ蛋白のリン酸化を調節しアルツハイマー病の抑制に関与する可能性があるといわれている [54]。*Emilin1* は、心血管系で発現する分泌性の細胞外マトリックスタンパク質であり、**TGF- $\beta$**  のシグナル伝達を阻害することで血圧を低下させることが知られており、血圧のホメオスタシスに重要な遺伝子である [55]。アルツハイマー病、高血圧は糖尿病との合併疾患であるが、これらの遺伝子の膵島細胞での役割を検討した研究は存在しない。

*Fam151a* は、その機能が全く解明されていないタンパクをコードする遺伝子である。 $\beta$  細胞で特異的に発現する遺伝子であることが明らかにされている [56]。

*Sult1c2* は sulfotransferase のアイソフォームの一つである SULT1C2 をコードする遺伝子である。SULT1C2 は、ホルモンを含む様々な蛋白に sulfate ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) を結合させる酵素である [57]。膵島細胞で検討した研究はなく、どのようなメカニズムでインスリン分泌に影響を与えるのか、全く未解明である。

*Tgm5* は transglutaminase のアイソフォームの一つである TGM5 をコードする遺伝子である。TGM5 とインスリン分泌を検討した研究はこれまでにないが、TGM2 ノックアウトマウスがインスリン分泌障害を来すことが報告されている [58]。また、ヒトにおいて、*Tgm2* のミスセンス変異が若年発症の 2 型糖尿病と連関することも報告されている [59]。TGM2 の基質はいくつか検討されているが、インスリン分泌にどのように関与しているかは、不明である。TGM5 も TGM2 と同様な役割を担っている可能性が考えられる。今後、解析していく予定である。

*Tmem200a* はアミノ酸配列の検討から transmembrane protein と考えられるタンパクの一つであるが、その機能は全く解明されていない。

*Tspan33* は tetraspanin family に属する蛋白のひとつをコードする遺伝子である。tetraspanin は 4 回膜貫通領域を有するタンパクで、様々な細胞機能に関連する可能性が示唆されている [60]。しかし、その詳細な機能が明らかにされたものは少ない。非常に興味深いことに、最近、ヒトの 2 型糖尿病の膵島を用い、その遺伝子および転写産物の解析から、インスリン分泌に影響を与える遺伝子の候補として *Tspan33* が同定された [14]。siRNA を用いた発現抑制実験では、インスリン分泌が低下することも報告されており、今回の研究結果とともに、*Tspan33* 遺伝子産物はグルコースによるインスリン分泌を positive に制御して

いると考えられる。

*Zfp105* は精巣で発現しており、精子形成のシグナル伝達において重要である。ノックアウトマウスで妊孕性の消失が認められている [61]。同様に、*Zmynd15* は精子形成に重要な役割を担う転写抑制因子をコードする遺伝子で、ノックアウトマウスでは、オスマウスの妊孕性の消失が認められる [62]。膵島細胞での役割を検討した研究は存在しない。精子では、運動能を保つためにミトコンドリア機能が発達しているが、膵β細胞でもミトコンドリア機能は非常に重要である。*Zmynd15* がミトコンドリア機能を介して、インスリン分泌に重要な役割を演ずる可能性が示唆されるが、今後検討していきたい。

*Cxcl16* の過剰発現により、インスリン分泌の低下が認められた。*Cxcl16* は、ケモカインの一つであり、*CXCR6* を受容体としている。スカベンジャー受容体、接着因子など、さまざまな役割が示唆されているが、膵島細胞での検討の報告はない。腎臓においては腎障害における繊維化に重要な役割を担っていることが示されており、同様な機序が膵β細胞障害をきたす可能性も考えられる [63]。興味深いことに、*Cxcl16* は前述の *Zmynd15* と、5' の non-coding region を共有しており、発現調節に協調作用が認められる可能性が示唆される。

*Kcnj12* は、内向き整流  $K^+$  チャンネルのサブユニットである Kir 2.2 をコードする。*Kcnj11* が膵β細胞で非常に重要な役割を果たす ATP 感受性 K チャンネルのサブユニットである。膵島内では δ 細胞に発現するとされるが、膵β細胞での機能を検討した報告はない [64]。

*Sox11* は、SOX family 因子群のひとつである SOX11 をコードしている。SOX4, SOX12 とともに、SOXC 亜群を形成する [65]。SOX4 は、正常な膵島の発生に重要な分子である。SOX11 が、SOX4 の機能を阻害している可能性等も考えられるが、ノックダウン等の手法を用いた今後の検討が必要である。*SOX11*

の過剰発現は細胞生存能に大きな影響を与えたため、観察されたインスリン分泌の低下が、SOX11 がグルコース応答機構に影響を与えたことによるのか、細胞数が減った 2 次的影響か、慎重に検討する必要がある。以上をまとめ、図 8 に示した。

最後に、今回の検討では有意なインスリン分泌の上昇が認められなかったが、興味深い遺伝子として *Plin5* を取り上げたい。PLIN5 は細胞内脂質代謝に重要なタンパクであり、ごく最近ダイナミックなインスリン分泌に重要な役割を演じていることが明らかにされた[66]。In vivo では、今回の分泌試験のようにグルコースのみが刺激になるわけではなく、循環する脂質も含めた刺激が重要であり、グルコース刺激のみでは同定に至らなかった可能性が示唆される。

今回の検討で 15 個の遺伝子が新たにインスリン分泌に影響を与えるものとして同定された。グルコース応答性インスリン分泌の高度であるクローンと比較的低いクローンとの比較により候補を絞り込んだとしても、50 個足らずの遺伝子の検討で数多くの遺伝子が同定されたと思われる。この結果は Fadista らが指摘するように、耐糖能を制御する遺伝子が非常に複雑である可能性を示唆していると考えられる[14]。このことは 2 型糖尿病が多因子の遺伝的背景をもとに発症してくるという性質と関連している可能性がある。これまでのところ、2 型糖尿病のリスク遺伝子として 50-100 個の遺伝子が同定されているが、個々ではいずれもその効果は小さく、複数が重なってより大きな影響が出る可能性が示唆されている[67]。今回インスリン分泌に重要な役割を演じているとして同定された遺伝子については、実際のヒト 2 型糖尿病膵島や動物モデルにおける変化についても検討する必要がある。一方、直接糖尿病の原因となっていなくとも、インスリン分泌機構の解明に重要な情報を提供し、新たな創薬ターゲットとして、あるいはβ細胞を用いた再生医療への応用において役立つと考えられる。

## VII. 【結語】

グルコース応答性インスリン分泌の高度であるクローンと比較的低いクローンとの比較によって、発現に差が認められた遺伝子を中心に、インスリン分泌細胞株での遺伝子の過剰発現により、15 個の新たにグルコース応答性インスリン分泌に影響を与える遺伝子を同定した。

## VIII. 【謝辞】

本論文は筆者が日本大学大学院 医学研究科博士課程 内科系糖尿病内科学に在籍中の研究成果をまとめたものである。

日本大学医学部糖尿病・代謝内科 教授 石原寿光博士には指導教官として本研究の実施の機会を与えて戴き、その遂行にあたって終始ご指導を戴いた。ならびに学位論文のご指導、ご校閲を賜り、ここに深謝の意を表す。

また本研究に関し、研究のご指導、ご助言を戴いた同助教 山口賢博士に深謝の意を表す。

研究の遂行にあたり日頃より有益なご討論、ご助言を戴いた古川麻美先生・小須田南先生をはじめとする、糖尿病・代謝内科研究室の各位に感謝の意を表す。



## IX. 【表】

### 表 1. マイクロアレイから抽出した 633 個の遺伝子の一覧

・表 1-A, B とともに H 群、ML 群の発現量は以下のように色分けしている。

	・・・ 1 < 発現量
	・・・ 0.5 < 発現量 ≤ 1
	・・・ 0.3 < 発現量 ≤ 0.5
	・・・ -0.3 < 発現量 ≤ 0.3
	・・・ -0.5 < 発現量 ≤ -0.3
	・・・ -1 < 発現量 ≤ -0.5
	・・・ 発現量 ≤ -1

・ Gene Symbol 水色： グルコース応答性インスリン分泌に関与することがすでに知られている遺伝子。

・ Gene Symbol 橙色： 本研究で遺伝子を過剰発現させ、インスリン分泌実験を行った遺伝子。

・ \*： 平均の差は、H 群と ML 群の発現量の平均の差を表す。

### 表 1-A. H 群で発現が共通して亢進していた遺伝子の一覧

Gene Symbol	Gene Name	H1	H2	H3	ML1	ML2	ML3	平均の差*
Gbe1	glucan (1,4-alpha)-, branching enzyme 1	0.76	0.43	0.28				
Pter	phosphotriesterase related	0.76	1.18	1.39				
Dcaf17	DDB1 and CUL4 associated factor 17	0.95	0.68	-0.01				
Sh3rf2	SH3 domain containing ring finger 2	1.97	0.61	1.42				
Tanc1	tetratricopeptide repeat, ankyrin repeat and coiled-coil containing 1	1.99	1.15	0.34				
Msn	moesin	1.45	0.58	-0.28				
Vps9	vacuolar protein sorting 9 homolog (S. cerevisiae)	1.49	0.85	-0.11				
Ccdc8	coiled-coil domain containing 8	1.66	1.71	1.79				
Zc3h12d	zinc finger CCH type containing 12D	1.68	1.95	0.87				
Galnt5	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylglucosaminyltransferase 5	1.69	0.10	-0.10				
Prss8	protease, serine, 8 (proctasin)	2.05	2.11	0.81				
Lgals12	lectin, galactose binding, soluble 12	2.72	0.67	0.54				
Igf2r4	insulin-like growth factor binding protein 4	3.00	2.61	0.36				
Wipf1	WAS/WASL interacting protein family member 1	3.22	4.25	1.26				
Trk1	tyrosine kinase, non-receptor, 1	4.29	4.83	0.66				
Emiln1	elastin microfibril interfacier 1	4.43	4.33	2.29				
Xlr	X-linked lymphocyte-regulated complex	0.69	0.03	0.70	-6.15	-4.17	-5.32	5.686
Slx	Syp3 like X-linked	0.63	-0.06	0.25	-6.63	-4.29	-5.09	5.611
Ucn3	urocortin 3	3.06	2.12	-0.01	-3.17	-1.77	-6.10	5.402
Zfp105	zinc finger protein 105	4.64	3.80	1.21	-1.40			4.615
Ccnb1ip1	cyclin B1 interacting protein 1	3.57	3.00	0.45		-2.20		4.535
Sult1c2	sulfotransferase family, cytosolic, 1C, member 2	1.80	2.43	3.15	-2.98	-0.28	-1.44	4.030
Cxcl16	chemokine (C-X-C motif) ligand 16	1.39	1.67	1.34	-0.86	-3.51	-2.93	3.903
Cyp2s1	cytochrome P450, family 2, subfamily s, polypeptide 1	2.24	0.54	0.17	-4.74	-0.17	-3.84	3.900
Rab19	RAB19, member RAS oncogene family	3.74	3.18	2.02	0.01	-0.76	-1.83	3.841
Cdhr5	cadherin-related family member 5	4.66	2.35	0.88	-0.88	-0.91	-1.46	3.716
Ak3	adenylate kinase 3	1.24	0.47	0.54	-2.11	-4.86	-1.75	3.656
Dhdh	dihydrodiol dehydrogenase (dimeric)	-0.24	0.73	0.24	-3.71	-1.36	-5.01	3.604
Cyct	cytochrome c, testis	4.45	4.00	-0.28			-0.81	3.534
Fbln7	fibulin 7	1.22	0.35	1.33	-1.94	-1.22	-4.52	3.526
Gpr142	G protein-coupled receptor 142	1.39	2.49	-0.12	-3.57	0.12	-2.97	3.397
Hvcn1	hydrogen voltage-gated channel 1	3.23	2.82	-0.20	-0.46	-1.00	-2.66	3.325
Notx2	neuronal pentraxin 2	2.30	2.62	1.87	-1.43	-0.60		3.279
Zmynd15	zinc finger, MYND-type containing 15	1.83	1.69	1.54	-1.05	-1.74	-1.90	3.250
Col16a1	collagen, type XVI, alpha 1	1.90	1.40	3.24	-0.64	-0.89	-1.15	3.073
Dapl1	death associated protein-like 1	0.01	1.72	0.12	-1.98	-5.28	-0.01	3.043
Egfr	epidermal growth factor receptor	1.19	0.87	0.11	-3.64	-3.04	-0.11	2.986
Pcdhb14	protocadherin beta 14	1.94	1.50	0.08	-1.97	-0.74	-2.50	2.911
Crip1	cysteine-rich protein 1 (intestinal)	1.19	1.71	-0.13	-2.99	-2.20	-0.67	2.875
Cxcl12	chemokine (C-X-C motif) ligand 12	1.29	2.38	0.29	-0.29	-2.46	-1.89	2.859
Lefty1	left right determination factor 1	0.34	1.01	0.69	-0.69		-3.55	2.799
Apoe	apolipoprotein E	0.63	5.38	0.55	-0.57	-0.66	-0.55	2.778
Hspb1	heat shock protein 1	0.90	0.62	0.01	-1.02	-1.84	-3.54	2.643
Acpat2	1-acetylglucero-3-phosphate O-acetyltransferase 2 (lysophosphatidic acid acyltransferase, beta)	2.14	0.96	0.32	-3.30	-0.85	-0.32	2.625
Six1	sine oculis-related homeobox 1	0.63	1.68	0.19	-4.33	-1.39	-0.19	2.597
Fam151a	family with sequence similarity 151, member A	1.41	0.45	1.54	-2.69	-1.26	-0.12	2.490
Il1rel	interleukin 11 receptor, alpha chain 1	0.60			-1.13	-0.94	-0.60	2.483
Sphk1	sphingosine kinase 1	0.39	2.48	0.05	-1.74	-2.62	0.05	2.446
Akr1c14	aldo-keto reductase family 1, member C14	1.92	2.19	0.32	-0.82	-1.56	-0.32	2.373
Pcdhb21	protocadherin beta 21	2.04	1.29	0.76	-0.45	-0.73	-1.67	2.315
Apo11	acyl-CoA thioesterase 11	1.95	1.79	0.29	-0.29	-1.45	-1.01	2.258
Pax4	paired box gene 4	0.28	0.27	-0.11	-2.25	-0.75	-3.32	2.255
Npepl1	aminopeptidase-like 1	1.13	2.23	1.78	-1.48	-0.05	0.05	2.207
Car13	carbonic anhydrase 13	2.23	1.36	1.27	-0.06	-1.04		2.170
Rspo4	R-spondin family, member 4	0.75	0.71	0.80	-0.69	-0.97	-2.52	2.147
Cited4	Cbp/p300-interacting transactivator, with Glu/Asp-rich carboxy-terminal domain, 4	1.84	2.78	-0.07	0.07	-0.94	-0.81	2.077

表 1-A. 続き 1

Gene Symbol	Gene Name	H1	H2	H3	ML1	ML2	ML3	平均の差*
Psors1c2	psoriasis susceptibility 1 candidate 2 (human)	2.63	2.18	-0.01	-0.56	-0.35	-0.48	2.061
Lvsr1	lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1	0.08	0.82	0.33	-1.48	-0.66	-2.88	2.060
Prrt1	proline-rich transmembrane protein 1	0.30	0.13	0.08	-0.08	-5.06	-0.53	2.059
Plscr4	phospholipid scramblase 4	2.51	2.89	0.04	-0.04	-0.09	-0.57	2.050
Pcdh9	protocadherin alpha 9	1.27	1.33	1.13	-0.72	-0.88		2.043
Necab2	N-terminal EF-hand calcium binding protein 2	0.02	1.48	1.46	-0.02	-1.74	-1.40	2.037
Tgm5	transglutaminase 5	1.68	1.31	0.51	-0.58	-1.15		2.032
Car15	carbonic anhydrase 15	1.04	0.93	0.05	-2.16	-1.81	-0.05	2.012
Prkcd	protein kinase C, delta	1.23	0.44	0.44	-1.77	-1.13	-0.85	1.954
Mtap7d3	MAP7 domain containing 3	0.75	0.43	0.39	-2.23	-1.61	-0.39	1.929
Rec8	REC8 homolog (yeast)	-0.01	0.11	0.01	-0.30	-0.17	-5.19	1.925
Car5b	carbonic anhydrase 5b, mitochondrial	0.46	-0.05	0.05	-1.01	-1.53	-2.56	1.852
Naip2	NLR family, apoptosis inhibitory protein 2	1.40	0.35	0.77	-0.30	-3.01	0.30	1.843
Glis1	GLIS family zinc finger 1	0.44	2.92	0.13	-0.77	-1.06	-0.13	1.817
Chrm4	cholinergic receptor, nicotinic, beta polypeptide 4	1.29	0.27	0.01	-1.09	-0.01	-2.73	1.803
Rorb	RAR-related orphan receptor beta	2.79	1.80	0.01	-0.27			1.800
Dmrt2	doublesex and mab-3 related transcription factor like family A2	1.95	1.71	0.14	-0.92	-0.14		1.792
Cldn7	claudin 7	1.32	2.59	-0.06	-1.05	-0.23	-0.24	1.791
Mtus2	microtubule associated tumor suppressor candidate 2	1.13	0.88	-0.23	-1.67	-0.89	-1.00	1.782
Bricd5	BRICHOS domain containing 5	1.57	0.97	0.10	-1.27	-0.63	-0.74	1.757
Fam117a	family with sequence similarity 117, member A	-0.12	0.57	0.55	-1.88	-0.71	-1.61	1.732
Gprc5c	G protein-coupled receptor, family C, group 5, member C	0.58	1.10	0.86	-1.37	-0.58	-0.70	1.733
Fgf7	c-fos induced growth factor	1.80	1.20	-0.06	-0.77	-1.49	0.06	1.715
Tmem200a	transmembrane protein 200A	0.87	1.65	0.66	-0.66			1.715
Crybb1	crystallin, beta B1	0.73	0.44	0.06	-0.65	-0.21	-3.05	1.711
Ang	angiotensinogen (serpin peptidase inhibitor, clade A, member 8)	0.01	0.86	1.69	-1.42	-0.44	-0.71	1.709
Zfp647	zinc finger protein 647	0.21	-0.05	0.40	0.05	-4.15	-0.44	1.700
Cdhr1	cadherin-related family member 1	0.73	0.44	0.03	-0.76	-0.24	-2.87	1.690
Mybph	myosin binding protein H	0.48	0.54	0.57	-2.09	-0.90	-0.48	1.688
Spac1	sperm associated antigen 1	1.29	1.73	-0.06	-0.72	-0.29	-1.06	1.677
Inhba	inhibin beta-A	0.37	0.31	1.02	-0.31	-1.26	-1.74	1.671
Kbtbd11	kelch repeat and BTB (POZ) domain containing 11	0.92	0.23	1.55	-1.23	-1.31	0.24	1.668
Coll1a2	collagen, type XI, alpha 2	2.62	1.89	0.03	-0.28	-0.03		1.651
Pcdhb22	protocadherin beta 22	1.47	0.67	0.23	-0.79	-0.23	-1.55	1.648
Adamtsl2	ADAMTS-like 2	0.44	0.75	0.50		-1.68	-0.44	1.622
Adcy7	adenylate cyclase 7	0.85	0.32	2.08	0.26	-1.70	-0.26	1.622
Dmpk	dystrophia myotonica-protein kinase	1.71	1.98	-0.18	-0.22	-1.16	-0.55	1.614
Pmyh1p	phytanoyl-CoA hydroxylase interacting protein	0.31	0.84	0.27	-0.27	-0.41	-2.75	1.614
Ndst4	N-deacetylase/N-sulfotransferase (heparin glucosaminyl) 4	1.01	-0.15	0.98	-1.65	0.15	-1.53	1.608
Rgs16	regulator of G-protein signaling 16	0.88	1.58	-0.29	0.10	-1.87		1.607
Tlr12	toll-like receptor 12	1.40	0.06	-0.16	-0.06	-2.71	-0.71	1.593
Glra1	glycine receptor, alpha 1 subunit	1.52	1.43	0.12	-0.12	-0.75	-0.72	1.570
Defb1	defensin beta 1	0.30	0.52	0.73	-2.01	-0.84	-0.30	1.563
Tgln2	transglin 2	0.58	0.46	-0.04	-2.69	-0.43	-0.57	1.547
Ffar2	free fatty acid receptor 2	0.92	0.67	0.90	-0.61	-0.23	-1.30	1.547
Il20rb	interleukin 20 receptor beta	0.83	0.45	-0.04	0.04	-1.04	-2.41	1.539
Xndr-trpc2	Xndr-Trpc2 readthrough	1.56	1.14	0.16	-1.10	-0.49	-0.16	1.528
Shd	src homology 2 domain-containing transforming protein D	0.10	1.29	0.13	0.17	-1.37	-1.86	1.525
Fam196a	family with sequence similarity 196, member A	1.12	0.57	0.75		-1.66	0.24	1.515
Tmed6	transmembrane emp24 protein transport domain containing 6	1.00	1.93	0.16	-0.32	-0.98	-0.16	1.511
Tbc1d2	TBC1 domain family, member 2	2.59	1.39	-0.23	-0.46	-0.41	0.09	1.487
Efcab12	EF-hand calcium binding domain 12	2.02	2.49	-0.01	0.01			1.485
Rasaf2	RAS protein-specific guanine nucleotide-releasing factor 2	1.32	1.90	0.10	-0.10	-0.65	-0.39	1.478
Dennd2d	DENN/MADD domain containing 2D	1.48	1.50	-0.23	-0.77	-0.79	-0.13	1.476
Prr22	proline rich 22	1.02	1.03	-0.14	-0.52	-0.07	-1.93	1.467
Acsb1	acyl-CoA synthetase bubblegum family member 1	0.26	0.82	-0.14	-1.55	-0.83	-1.28	1.461
Galr3	galanin receptor 3	1.25	1.17	0.61	-0.26	-0.82	-0.27	1.460
Der13	Der1-like domain family, member 3	1.49	0.42	0.20	-1.37	-0.69	-0.20	1.459
Cd40	CD40 antigen	0.10	0.21	1.31	-1.40	-1.26	-0.10	1.459
Enpp3	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 3	1.94	0.52	0.39	0.16	-0.16	-1.52	1.457
Slc8a3	solute carrier family 8 (sodium/calcium exchanger), member 3	1.08	0.77	-0.07	-1.57	-0.87	-0.14	1.455
Foxl1	forkhead box J1	1.88	2.20	-0.28	-0.35	-0.02		1.454
Rab33a	RAB33A, member of RAS oncogene family	-0.28	0.28	2.47	-1.30	0.29	-0.88	1.448
Igf1r	insulin-like growth factor 1 receptor	0.09	0.43	-0.06	-2.35	-1.30	-0.23	1.444
Fam163b	family with sequence similarity 163, member B	0.11	0.04	0.98	-2.34	-0.82	-0.04	1.444
Asb11	ankyrin repeat and SOCS box-containing 11	0.91	1.01	0.23	-1.09	-0.47	-0.63	1.430
Usp18	ubiquitin specific peptidase 18	0.91	0.72	-0.24	-0.73	-0.38	-1.79	1.423
Fbxo17	F-box protein 17	0.44	0.50	0.05	-0.05	-1.07	-2.16	1.416
Vps37c	vacuolar protein sorting 37C (yeast)	0.48	0.07	0.43	-1.06	-0.89	-1.32	1.413
Tmem61	transmembrane protein 61	0.78	0.82	0.08	-0.91	-0.80		1.412
Neurod4	neurogenic differentiation 4	1.84	0.96	0.07	-0.52			1.408
LOC100041708	nuclear body protein SP140-like	-0.13	0.61	3.07	0.10	-0.37	-0.10	1.403
Uba7	ubiquitin-like modifier activating enzyme 7	1.80	0.77	0.83	-0.12	-0.80	0.12	1.387
Adh1	alcohol dehydrogenase 1 (class I)	0.86	1.12	-0.16	-0.93	-0.72	-0.89	1.385
Pou5f2	POU domain class 5, transcription factor 2	0.39	0.96	0.14	-1.44	-0.76	-0.47	1.376
Itkb	inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase B	0.57	0.32	0.14	-0.14	-0.48	-2.47	1.367
Ifih1= MDA5	interferon induced with helicase C domain 1	2.11	0.82	0.28	-0.19	-0.98	0.19	1.358
Syn2	synapsin II	0.14	0.70	-0.14	-0.89	-0.88	-1.66	1.347
Med12	mediator of RNA polymerase II transcription, subunit 12 homolog (yeast)	1.24	1.62	0.00	-0.09	-0.00	-1.09	1.339
Mpe1	metallophosphoesterase 1	0.67	0.65	0.64	-1.03		-0.34	1.324
Ntik	nicotinamide nucleotide transhydrogenase	0.73	0.34	0.05	-1.79	-0.05	-1.01	1.320
Six5	sine oculis-related homeobox 5	1.14	0.97	-0.18	-1.33	-0.87	0.18	1.318
Usp8	ubiquitin specific peptidase 8	1.13	0.34	0.72	-0.39	-0.82	-0.55	1.317
Desp2	degenerative spermatocyte homolog 2 (Drosophila), lipid desaturase	0.45	0.63	-0.09	-1.20	-1.48	-0.27	1.297
Oacyl	O-acyltransferase like	1.20	0.89	-0.26	-1.27	-0.61	-0.19	1.296
Rnase4	ribonuclease, RNase A family 4	0.47	0.73	0.44	-0.44	-0.64	-1.18	1.295
Btnl10	butyrophilin-like 10	1.35	0.95	-0.27	-1.10	-0.53	-0.24	1.295
Mmd2	monocyte to macrophage differentiation-associated 2	0.69	1.33	-0.22	-1.03	-1.28	0.22	1.291
Dscam	Down syndrome cell adhesion molecule	0.09	0.83	-0.09	-0.31	-1.23	-1.50	1.291
S100bpb	S100P binding protein	0.39	0.68	0.08	-0.93	-1.27	-0.52	1.287
Mfsd1	major facilitator superfamily domain containing 1	0.79	0.47	0.24	-0.46	-1.96	0.07	1.281
Rnf183	ring finger protein 183	1.76	0.87	-0.06	-0.08		-0.76	1.276
Rhobtb3	Rho-related BTB domain containing 3	1.42	0.93	0.02	-0.92	-0.21	-0.34	1.274
Slglech	sialic acid binding Ig-like lectin H	1.51	1.25	0.23	-0.33	-0.23		1.273
Luzp4	leucine zipper protein 4	1.15	1.38	-0.11	-0.17	-0.50	-0.73	1.273
LOC640793	schlafen family member 13-like	0.65	0.59	0.72	-0.65	-0.59	-0.62	1.262
Crp	C-reactive protein, pentraxin-related	0.49	0.93	0.43	-1.18	-0.51	-0.24	1.259
Zfp219	zinc finger protein 219	2.93	0.14	-0.06	-0.58	0.07		1.254
Senn1b	sodium channel, nonvoltage-gated 1 beta	0.37	0.11	-0.11	-1.16	-1.02	-1.21	1.251
Slc22a21 (Ocn3)	solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 21	1.33	0.42	0.47	-0.51			1.246
Pcsk9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	1.62	1.02	0.03	-0.03	-0.68	-0.35	1.243
Tspan15	tetraspanin 15	0.03	0.43	0.29	-1.85	-1.10	-0.03	1.240

表 1-A. 続き 2

Gene Symbol	Gene Name	H1	H2	H3	ML1	ML2	ML3	平均の差*
Eva1c	eva-1 homolog C (C. elegans)	0.82	0.33	0.22	-1.77	-1.07	0.28	1.238
Fcer1g	Fc receptor, IgE high affinity I gamma polypeptide	0.77	2.92	-0.26	-0.29	-0.04	0.04	1.236
Esvt2	extended synaptotagmin-like protein 2	1.67	1.24	0.18	-0.20	-0.25	-0.18	1.234
Pnma2	paraneoplastic antigen MA2	0.56	0.16	0.18	-0.63	-0.16	-2.00	1.229
Foxc1	forkhead box C1	0.22	1.22	-0.00	-1.61	0.00	-0.64	1.223
Tacr3	tachykinin receptor 3	0.28	0.07	0.85	-0.07	-1.48	-0.93	1.217
Tmem37	transmembrane protein 37	2.54	0.71	0.13	-0.09			1.217
Glt1d1	glycosyltransferase 1 domain containing 1	0.91	1.65	-0.10	-0.29	-0.43	-0.47	1.211
Adora1	adenosine A1 receptor	0.41	0.39	-0.22	-1.00	-2.27	0.22	1.210
Anks4b	ankyrin repeat and sterile alpha motif domain containing 4B	0.76	0.59	0.27	-0.40	-0.20	-1.40	1.206
Rgae4	retrotransposon gag domain containing 4	1.37	0.66	-0.28	-0.34	-0.32	-1.21	1.206
Fcrls	Fc receptor-like S, scavenger receptor	0.92	1.11	-0.27	-0.95	-0.13	-0.77	1.203
Prom1	prominin 1	1.39	1.40	-0.26	-0.34	-0.99	0.26	1.199
Inmt	indoethylamine N-methyltransferase	0.74	1.71	0.02	-0.59	-0.04	-0.49	1.199
Ptprn2 = IA-2	protein tyrosine phosphatase, receptor type, N polypeptide 2	1.23	1.13	0.05	-0.40	-0.05	-0.73	1.194
Rnf135	ring finger protein 135	0.10	0.11	0.15	-0.68	-1.11	-1.43	1.190
Vmn1r65	vomer nasal 1 receptor 65	0.59	-0.07	0.76	-0.94	0.06	-1.42	1.190
Faah	fatty acid amide hydrolase	1.51	0.46	-0.18	-0.90	-0.74	-0.13	1.184
Rab43	RAB43, member RAS oncogene family	1.16	0.51	-0.07	-0.71	-0.62	-0.64	1.183
Man1a	mannosidase 1, alpha	0.90	1.18	-0.08	-0.96	-0.67	0.08	1.179
Ugt3a2	UDP glycosyltransferases 3 family, polypeptide A2	0.42	0.14	2.28		-0.35	-0.14	1.178
Cldn1	claudin 1	2.61	1.08	-0.16	0.10	-0.10		1.178
Tenn4	teneurin transmembrane protein 4	0.61	0.18	0.56	-1.48	-0.18	-0.49	1.169
St6galnac5	ST6 (alpha-N-acetyl-neuraminy-2,3-beta-galactosyl-1,3)-N-acetylgalactosaminide alpha-2,6-sialyltransferase 5	0.27	0.09	0.51	-1.12	-0.62	-0.89	1.168
Ripply3	rippy3 homolog (zebrafish)	1.10	0.45	0.18	-0.58	-0.36	-0.84	1.166
Adhfe1	alcohol dehydrogenase, iron containing, 1	1.70	0.86	0.24	-0.24			1.165
Bin3	bridging integrator 3	0.65	0.78	0.10	-0.67	-0.10	-1.18	1.165
Shf	Src homology 2 domain containing F	0.51	0.52	-0.01	-1.39	-1.09	0.01	1.164
Nabp1	nucleic acid binding protein 1	0.83	0.54	0.18	-1.05	-0.73	-0.18	1.160
Syt4	synaptotagmin-like 4	0.87	0.04	-0.20	-0.03	-0.74	-2.00	1.157
RspH3a	radial spoke 3A homolog (Chlamydomonas)	0.75	0.09	-0.09	-0.40	-0.61	-1.70	1.155
Arap1	ArfGAP with RhoGAP domain, ankyrin repeat and PH domain 1	0.46	0.35	0.05	-0.05	-2.17	-0.38	1.154
Myo1e	myosin IIE	0.96	0.52	0.19	-0.27	-0.99	-0.53	1.152
Car2	carbonic anhydrase 2	1.86	0.07	0.20	-0.07	-0.73	-0.73	1.143
Lrrc16b	leucine rich repeat containing 16B	0.50	0.52	-0.02	-0.37	-0.11	-1.94	1.141
Inpp1	inositol polyphosphate phosphatase-like 1	0.09	0.17	0.03	-1.34	-1.13	-0.66	1.139
Myo18a	myosin XVIIIa	0.27	0.31	-0.06	-0.77	-1.07	-1.06	1.130
Fkbp1b	FK506 binding protein 1b	1.86	0.54	-0.07	-0.52	0.07	-0.91	1.128
Dagla	diacylglycerol lipase, alpha	0.91	1.05	0.00	0.75	-0.00	-0.86	1.125
Cpt1b	carnitine palmitoyltransferase 1b, muscle	1.94	0.81	0.27	-0.69	-0.32	-0.27	1.122
Ncapg2	non-SMC condensin II complex, subunit G2	1.88	1.49	-0.12	0.07	-0.12	-0.08	1.122
Nxph1	neuraxophilin 1	0.34	0.10	-0.10	-1.96	-1.17	0.10	1.122
Cap192	centrosomal protein 192	0.35	0.68	0.20	-0.77	-0.56	-0.90	1.119
Pcdhb16	protocadherin beta 16	0.01	-0.01	0.25	-1.25	-0.37	-1.50	1.118
Ncor1	nuclear receptor co-repressor 1	0.84	0.34	0.03	-1.45	-0.56	-0.33	1.115
Ubxr2b	UBX domain protein 2B	0.77	0.56	0.20	-0.27	-0.59	-0.96	1.114
Prickle3	prickle homolog 3 (Drosophila)	1.04	0.51	0.70		-0.37		1.109
Rhbdl2	rhomoid, veinlet-like 2 (Drosophila)	0.55	0.76	-0.30	-0.67	-0.26	-1.40	1.107
Ptger4	prostaglandin E receptor 4 (subtype EP4)	1.73	1.40	-0.27	0.27	-0.33	-0.41	1.105
Tnfrsf12	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 12	0.82	0.77	-0.00	0.00	-1.61	-0.13	1.104
Fbxo32	F-box protein 32	0.20	0.60	0.25	-1.31	-0.84	-0.12	1.104
Cacna1d	calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1D subunit	0.73	0.88	-0.08	-0.17	-0.03	-1.59	1.103
Ston2	stonin 2	0.55	0.65	0.56		-0.78	-0.26	1.102
Dio1	deiodinase, iodothyronine, type I	0.76	0.78	0.12	-1.13	-0.41	-0.11	1.100
Pycard	PYD and CARD domain containing	1.02	1.09	-0.05	-0.70	-0.60	0.05	1.094
Kdm2b	lysine (K)-specific demethylase 2B	0.96	0.57	-0.15	-0.35	-0.28	-1.29	1.094
Abcb4	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 4	1.00	0.85	-0.20	-0.30	-1.47	0.14	1.093
Plekha2	pleckstrin homology domain-containing, family A (phosphoinositide binding specific) member 2	0.87	0.59	0.29	-0.65	-0.71	-0.17	1.091
Rcctb1	regulator of chromosome condensation (RCC1) and BTB (POZ) domain containing protein 1	0.75	0.40	-0.30	-0.78	-0.84		1.088
Ap1a2	adaptor protein complex AP-1, gamma 2 subunit	1.05	0.44	0.02	-0.39	-0.34	-1.03	1.084
Artn	artemin	1.74	1.99	-0.12				1.081
Sap25	sin3 associated polypeptide	1.11	0.92	0.03	-0.24	-0.93	-0.03	1.081
Lig2	lethal giant larvae homolog 2 (Drosophila)	0.19	1.00	-0.19	-1.15	-0.89	-0.20	1.075
Zcwpw2	zinc finger, CW type with PWPF domain 2	0.88	1.18	-0.05	-0.57	-0.71	0.05	1.074
Cacna1c	calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1C subunit	0.60	-0.02	0.05	-0.91	-0.83	-0.86	1.073
Flnb	filamin, beta	0.54	0.66	0.02	-0.28	-0.36	-1.36	1.073
Tmem8	transmembrane protein 8 (five membrane-spanning domains)	0.75	0.64	-0.16	-0.25	-1.81	0.08	1.072
Tfdp2	transcription factor Dp 2	0.96	0.60	-0.23	-0.72	-0.96	-0.21	1.070
Pard3	par-3 (partitioning defective 3) homolog (C. elegans)	0.23	0.12	0.29	-0.28	-0.12	-2.18	1.067
Tmem87a	transmembrane protein 87A	0.72	0.96	-0.05		-0.53		1.061
Amiax3	adhesion molecule with Ig like domain 3	1.83	1.20	-0.30	0.07	-0.77	-0.07	1.059
Esvt1	extended synaptotagmin-like protein 1	0.12	0.32	0.06	-0.54	-0.50	-1.64	1.052
Gem	GTP binding protein (gene overexpressed in skeletal muscle)	0.84	0.62	0.12	-0.12	-0.56	-0.90	1.049
Kidins220	kinase D-interacting substrate 220	0.76	0.70	0.27	-0.20	-0.65	-0.58	1.048
Zp2	zona pellucida glycoprotein 2	0.83	1.07	0.04	-1.26	-0.22	0.26	1.047
Abcc5	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 5	0.86	0.33	0.05	-0.05	-0.11	-1.75	1.046
Hexim1	hexamethylene bis-acetamide inducible 1	0.35	0.23	-0.01	-0.70	-0.19	-1.70	1.046
Fbxl17	F-box and leucine-rich repeat protein 17	0.90	0.39	-0.03	-0.88	-0.64	-0.35	1.045
Chaf1b	chromatin assembly factor 1, subunit B (p60)	1.91	0.76	-0.09	-0.72	-0.91	0.09	1.044
Kcnb1	potassium voltage gated channel, Shab-related subfamily, member 1	0.33	0.36	0.34	-1.09	-0.83	-0.18	1.044
Psd	pleckstrin and Sec7 domain containing	0.51	0.40	-0.18	-0.42	0.12	-2.11	1.042
Cd44	CD44 antigen	1.59	-0.05	0.06	-0.41	-1.17	0.05	1.041
Isg15	ISG15 ubiquitin-like modifier	1.34	0.93	-0.06	-0.42	-0.16	-0.33	1.041
Slain1	SLAIN motif family, member 1	0.41	0.53	0.07	-0.62	-0.07	-1.42	1.040
Fam149b	family with sequence similarity 149, member B	0.79	0.37	-0.12	0.06	-0.06	-2.08	1.032
Ddx31	DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) box polypeptide 31	0.85	0.17	0.17	-0.93	-0.12	-0.82	1.031
Dhh3	diphthamine biosynthesis 3	0.56	0.33	-0.04	-0.59	0.04	-1.68	1.024
Demnd4c	DENN/MADD domain containing 4C	0.89	0.24	0.23	-0.34	-0.41	-0.98	1.023
Zfx2	zinc fingers and homeoboxes 2	0.57	0.42	1.00	-0.46	-0.27		1.022
Kcnmb2	potassium large conductance calcium-activated channel, subfamily M, beta member 2	0.18	0.20	-0.17	-0.85	-0.15	-1.87	1.021
Fasn	fatty acid synthase	0.87	0.62	-0.29	-0.08	-0.45	-1.34	1.017
Slitrk6	SLIT and NTRK-like family, member 6	0.01	0.11	0.10	-0.73	-0.01	-2.11	1.011
Ospbl10	oxysterol binding protein-like 10	0.16	0.26	0.03	-0.20	-1.10	-1.29	1.010
Sic6a19	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 19	1.17	0.64	0.57	0.23	-0.65	-0.23	1.005
Dhcr24	24-dehydrocholesterol reductase	1.12	0.91	-0.03	-0.45	-0.61	0.03	1.005
Nkd2	naked cuticle 2 homolog (Drosophila)	0.74	0.78	0.09	-0.34	-0.39	-0.68	1.004
Acot6	acyl-CoA thioesterase 6	0.31	0.28	1.17	-0.25	0.25	-1.25	1.001
Prmt8	protein arginine N-methyltransferase 8	0.68	0.83	0.37	-0.15	-0.50	-0.48	1.000
Chmp4b	charged multivesicular body protein 4B	0.03	0.19	0.61	-0.83	-0.81	-0.54	1.000
Pank1	pantothenate kinase 1	1.00	0.87	0.12	-0.38	-0.52	-0.12	1.000
Dolr1c	DNA cross-link repair 1C, PSO2 homolog (S. cerevisiae)	0.40	0.24	0.02	-1.02	-1.30	-0.02	1.000
Gdk1l	cyclin-dependent kinase-like 1 (CDC2-related kinase)	0.69	0.96	0.08	-0.73	-0.01	-0.53	1.000
Mrgpra2b	MAS-related GPR, member A2B	0.67	0.13	-0.13	-1.59	-1.03	0.28	1.000

表 1-B. ML 群で発現が共通して亢進していた遺伝子の一覧

Gene Symbol	Gene Name	H1	H2	H3	ML1	ML2	ML3	平均の差*		
Fam126a = hyccin	family with sequence similarity 126, member A				6.09	5.39	4.64			
Tfpi	tissue factor pathway inhibitor				4.51	1.80	7.78			
Tpsg1	tryptase gamma 1				4.19	0.97	1.74			
C4bp	complement component 4 binding protein				3.86	0.51	6.84			
Eya2	eyes absent 2 homolog (Drosophila)				3.15	1.48	1.23			
Cmya5	cardiomyopathy associated 5				3.09	1.93	3.41			
Morc1	microrchidia 1				2.61	0.88	2.63			
Esx1	extraembryonic, spermatogenesis, homeobox 1				2.46	1.75	2.70			
Lrmp	lymphoid-restricted membrane protein				2.36	0.50	2.26			
Sec14i3	SEC14-like 3 (S. cerevisiae)				2.32	3.12	1.21			
Mgl1	monoglyceride lipase				2.08	1.11	3.32			
Irga1	integrin alpha 1				1.90	1.10	0.89			
Maats1	MYCBP-associated, testis expressed 1				1.89	1.56	0.74			
H2-Eb1	histocompatibility 2, class II antigen E beta				1.82	3.44	3.44			
Myk	myosin, light polypeptide kinase				1.75	1.08	3.12			
Mgst2	microsomal glutathione S-transferase 2				1.67	0.99	1.46			
Olf1383	olfactory receptor 1383				1.52	0.41	1.89			
Robo3	roundabout homolog 3 (Drosophila)				1.50	0.42	2.88			
Pik3cd	phosphatidylinositol 3-kinase catalytic delta polypeptide				1.33	1.12	1.74			
Stat4	signal transducer and activator of transcription 4				1.13	0.32	0.32			
Afm	afamin				1.11	1.06	2.59			
Fam228b	family with sequence similarity 228, member B				0.97	0.15	0.86			
Slc8a1	solute carrier family 8 (sodium/calcium exchanger), member 1				0.94	1.10	0.09			
Ccdc150	coiled-coil domain containing 150				0.89	0.57	1.23			
Sowaha	soosowah ankryin repeat domain family member A				0.88	1.45	2.25			
Slc37a2	solute carrier family 37 (glycerol-3-phosphate transporter), member 2				0.85	0.38	0.36			
Mamd2	MAM domain containing 2				0.84	0.72	1.06			
P4h3	procollagen-proline 2-oxoglutarate 4-dioxygenase (proline 4-hydroxylase), alpha polypeptide III				0.69	0.50	1.60			
Tubb1	tubulin, beta 1, class VI				0.63	0.52	1.17			
Gvs2	glucosyltransferase 2				0.61	1.28	1.62			
Pysb	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class B				0.59	0.45	0.10			
Gskr	glucokinase regulatory protein				0.48	0.49	1.36			
Mogat1	monoacylglycerol O-acyltransferase 1				0.43	0.08	3.33			
Dpvs	dihydropyrimidinase				0.43	1.31	0.97			
Ankr45	ankryin repeat domain 45				0.41	0.62	0.77			
Rnasel	ribonuclease L (2', 5'-oligoadenylate synthetase-dependent)				0.40	0.43	1.31			
Kif7	kinesin family member 7				0.31	0.77	0.82			
Cbln1	cerebellin 1 precursor protein				0.31	0.19	0.84			
Cbln1	pre B cell leukemia homeobox 1				0.26	0.34	0.93			
Uchl1	ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1	-4.12	-3.85	-1.56	2.07	1.56	2.87	-5.345		
Nr2f1	nuclear receptor subfamily 2, group F, member 1	-1.70	-2.91	0.09	2.30	4.18	4.78	-5.264		
Foxa1	forkhead box A1				3.42	0.29	-0.29	1.95	-4.068	
Stmn4	stathmin-like 4	-2.01	-3.15	-0.43	2.40	0.43	2.33	-3.584		
Kcni12	potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 12	-3.41	-1.51	-1.01	1.62	1.61	1.73	-3.436		
Phi2	four and a half LIM domains 2				3.39	0.32	4.02	-3.299		
Emid1	EMI domain containing 1	-3.00	-2.64	-0.02	0.02	1.17	2.95	-3.266		
Evc	Ellis van Creveld gene syndrome				3.93	2.86	2.62	-3.136		
Smtnl2	smoothelin-like 2	-2.92	-0.55	-0.46	0.59	1.29	3.43	-3.079		
Pcsk6	proprotein convertase subtilisin/kexin type 6				2.00	2.36	1.02	-3.045		
Mum11	melanoma associated antigen (mutated) 1-like 1	-5.54	-3.08	0.03	0.02	0.47	-0.02	-3.022		
Hck	hemopoietic cell kinase	-2.05	-1.89	-0.32	2.12	1.73	0.69	-2.938		
Lin28b	lin-28 homolog B (C. elegans)	-4.94	-1.62	-0.32	0.82	0.58	0.32	-2.868		
Rasi10a	RAS-like, family 10, member A				1.81	0.89	3.19	-2.768		
Sox11	SRY-box containing gene 11				0.73	1.69	0.68	3.69	-2.736	
Rftn1	raftlin lipid raft linker 1	-1.90		-0.64	1.90	1.81	0.64	-2.724		
Hhip	Hedgehog-interacting protein	-0.19	-0.18	-1.51	1.19	1.76	3.14	-2.660		
Rab9b	RAB9B, member RAS oncogene family	-4.16	-2.70	0.17	0.90	0.49	-0.17	-2.638		
Prickle1	prickle homolog 1 (Drosophila)	-1.81	-0.45	0.30	2.88	0.85	2.22	-2.637		
Nrxn2	neurexin II	-1.98	-2.02	-0.51	2.06	0.51	0.78	-2.619		
Slc32a1	solute carrier family 32 (GABA vesicular transporter), member 1				-0.15	0.15	1.97	5.25	-2.612	
Sntg2	syntrophin, gamma 2				0.26	-1.66	-0.16	2.83	3.02	-2.598
Plin5	perilipin 5	-2.13	-0.28	0.28	2.19	1.04	2.31	-2.555		
Slc14a3	solute carrier family 14, member 3	-4.05	-2.88	0.08	0.65	-0.08	0.10	-2.508		
Podh8	podocadherin 8				-0.02	2.04	3.18	2.22	-2.499	
Slc45a1	solute carrier family 45, member 1	-4.53	-1.45	-0.07	0.53	0.07	0.74	-2.461		
Zcchc18	zinc finger, CCHC domain containing 18	-4.18	-2.32	0.20	0.31	0.49	0.24	-2.448		
Camk1d	calcium/calmodulin-dependent protein kinase ID				-1.67	-0.87	0.87	1.14	1.51	-2.443
Sec14i2	SEC14-like 2 (S. cerevisiae)	-2.24	-1.31	0.22	1.37	0.89	1.68	-2.420		
BC048546	cDNA sequence BC048546	-1.51	0.24	-2.45	0.65	0.69	2.11	-2.393		
Slc25a13	solute carrier family 25 (mitochondrial carrier, adenine nucleotide translocator), member 13	-1.30	0.22	-2.32	-0.01	1.05	2.70	-2.376		
Tmem171	transmembrane protein 171	0.22	-0.22	-0.96	2.39	0.70	3.05	-2.367		
Olf1466	olfactory receptor 1466	-3.33	-3.27	0.29	-0.17	0.67	0.17	-2.326		
Hs6st2	heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 2				0.19	0.07	2.49	-0.07	2.61	-2.301
Kcnc1	potassium voltage-gated channel, Shaw-related subfamily, member 1	-1.54	-1.71	-0.66	0.88	0.68	1.37	-2.287		
Nrg1	neuregulin 1	-4.10	-2.87	0.29	0.06	-0.06	0.17	-2.285		
Pabpc1	poly(A) binding protein, cytoplasmic 1-like	-0.44	-0.12	-1.94	1.43	0.44	2.31	-2.226		
Smardc3	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily d, member 3	-2.30	-1.56	-0.66	1.32	0.05	0.77	-2.221		
Wdr16	WD repeat domain 16				-0.48	-0.17	1.26	1.52	2.89	-2.214
Arhgap22	Rho GTPase activating protein 22				-0.79	-0.31	1.11	-0.00	0.81	-2.186
Hecw2	HECT, C2 and WW domain containing E3 ubiquitin protein ligase 2	-0.98			-1.12	1.14	0.32	1.90	-2.171	
Dbn1	drebrin 1	-1.52	-1.24	-0.73	1.55	1.08	0.39	-2.169		
Slc1a6	solute carrier family 1 (high affinity aspartate/glutamate transporter), member 6	-0.41	-0.47	0.28	2.78	0.06	2.97	-2.139		
Vmn2r96	vomer nasal 2, receptor 96				-1.57	-0.38	0.38	1.70	1.28	-2.101
Edil3	EGF-like repeats and discoidin 1-like domains 3	-1.09	-1.78	0.20	1.05	2.10	0.46	-2.093		
Fam107b	family with sequence similarity 107, member B				-0.17	0.17	3.60	0.59	1.94	-2.045
Akap17b	A kinase (PRKA) anchor protein 17B	-1.27	-2.43	-0.13	0.97	0.44	0.88	-2.042		
Dab1	disabled 1	-0.74	-0.63	-0.48	1.78	1.41	1.07	-2.041		
BC005764 (Plpp3)	cDNA sequence BC005764	-2.27	-0.88	-0.13	0.76	0.91	1.14	-2.031		
Ptprt	protein tyrosine phosphatase, receptor type, T	-2.24	-0.30	-0.77	1.58	0.86	0.30	-2.016		
Akap12	A kinase (PRKA) anchor protein (gravin) 12	-0.36	-0.07	-0.62	2.83	0.07	2.10	-2.015		
Fbxo41	F-box protein 41				-1.92	-1.59	-0.09	0.44	0.40	-2.003
Tmcc3	transmembrane and coiled coil domains 3	-0.20	-0.25	-0.91	1.22	0.80	2.62	-1.998		
Mkrr3	makorin, ring finger protein, 3	-2.82	-2.30	0.25	-0.25	1.02	0.35	-1.994		
Podxl2	podocalyxin-like 2				-2.00	-0.29	1.28	0.98	0.29	-1.990
Igsf1	immunoglobulin superfamily, member 1	-1.51	-0.88	-0.59	1.18	0.46	1.34	-1.986		
Slc35f3	solute carrier family 35, member F3	-3.53	-1.21	0.15	0.17	1.34	-0.15	-1.983		
Gpr1	G protein-coupled receptor 1	-0.64	-1.42	-1.85	1.02	0.24	0.77	-1.978		
Lrrtm2	leucine rich repeat transmembrane neuronal 2	-1.45	-2.04	-0.20	0.59	1.41	0.20	-1.964		
Dclk2	doublecortin-like kinase 2				-1.08	-0.42	2.53	0.03	1.08	-1.963
Col14a1	collagen, type XIV, alpha 1				0.11	1.76	2.16	2.27	-1.949	
Syne1	spectrin repeat containing, nuclear envelope 1				-0.52	-0.36	3.14	0.97	0.36	-1.938
Dmtn	dematin actin binding protein				-0.15	4.44	0.72	0.15	-1.926	
Tcn2	transcobalamin 2	-2.16	-1.68	0.16	1.07	-0.16	1.18	-1.925		

表 1-B. 続き 1

Gene Symbol	Gene Name	H1	H2	H3	ML1	ML2	ML3	平均の差*
Vil1	villin 1	-0.25	-1.47	-0.99	0.28	0.60	2.10	-1.899
Slit1	slit homolog 1 (Drosophila)	-2.03	-1.46	-0.06	0.57	0.42	1.13	-1.891
Slc3a10	solute carrier family 5 (sodium/glucose cotransporter), member 10	-0.41	-0.09	-0.58	1.65	2.19	0.70	-1.866
Vsig1	V-set and immunoglobulin domain containing 1			-0.41	1.85	1.91	0.59	-1.861
Adcv5	adenylate cyclase 5			-1.25	0.15	1.82	-0.15	-1.860
Eps811	EPS8-like 1	-1.36	-1.32	0.28	1.07	1.63	0.45	-1.849
Vstm2b	V-set and transmembrane domain containing 2B	-1.26	-1.31	-0.51	1.09	-0.28	1.65	-1.849
Etnk2	ethanolamine kinase 2	-0.03	-0.03	0.02	-0.02	0.83	4.63	-1.831
Alg13	asparagine-linked glycosylation 13		-3.05	0.10	0.39	0.42	0.24	-1.822
Ccn1l	cyclin J-like	-0.14	-1.27	0.05	1.46	1.56	1.03	-1.802
Myo18b	myosin XVIIIb	-0.51	-1.89	-0.41	0.94	0.41	1.22	-1.790
Lims2	LIM and senescent cell antigen like domains 2	-0.20	-0.19	-0.23	1.16	0.95	2.63	-1.786
Svop	SV2 related protein	-0.64	0.19	-0.68	1.45	1.81	0.93	-1.778
Ctsh	cathepsin H	-0.30	-0.13	-0.05	0.65	0.32	3.85	-1.769
Sorcs2	sortilin-related VPS10 domain containing receptor 2	-0.64	-0.09	-0.06	1.80	2.63	0.06	-1.756
Arrdc4	arrestin domain containing 4	-1.63	-0.91	0.23	1.07	-0.21	2.03	-1.731
Sult4a1	sulfotransferase family 4A, member 1	-2.66	-0.61	-0.31	0.90	0.38	0.31	-1.719
Plcg2	phospholipase C, gamma 2	-1.63	0.11	-0.11	2.45	0.20	0.83	-1.701
Khl30	kelch-like 30			-0.13	1.56	0.23	2.93	-1.699
Garnl3	GTPase activating RANGAP domain-like 3	-1.26	-0.61	-0.04	1.36	0.33	1.46	-1.688
Kcnc4	potassium voltage gated channel, Shaw-related subfamily, member 4	0.17	-1.17	-1.08	1.28	0.35	1.31	-1.676
Zpld1	zona pellucida like domain containing 1	-0.14	-0.86	-1.26	0.42	0.29	2.01	-1.660
Plxd1	plexin D1	-1.68	-0.75	0.22	0.47	-0.22	2.48	-1.641
Lonrf1	LON peptidase N-terminal domain and ring finger 1	-3.46	-0.82	0.22	0.15	-0.11	0.82	-1.641
Fam49a	family with sequence similarity 49, member A	-1.16	-1.71	0.19	1.08	0.09	1.07	-1.640
Wnt4	wingless-related MMTV integration site 4	-2.50	-0.05	-1.82	0.41	0.05	0.06	-1.632
Zfyve28	zinc finger, FYVE domain containing 28	-1.71	-1.52	-0.12	0.49	0.09	0.96	-1.630
Gng3	guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 3	-2.07	-1.50	0.23	1.42	-0.23	0.35	-1.627
Nrg4	neuregulin 4			-0.08	0.08	1.69	2.65	-1.623
Lrrc4b	leucine rich repeat containing 4B	-1.28	-1.15	-0.86	0.21	1.13	0.23	-1.622
Plp1	proteolipid protein (myelin) 1		-2.99	0.30	0.15	0.49	0.18	-1.618
Kdelr3	KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu) endoplasmic reticulum protein retention receptor 3	-2.33	-0.51	-0.15	0.72	0.65	0.46	-1.607
Nipsnap1	4-nitrophenylphosphatase domain and non-neuronal SNAP25-like protein homolog 1 (C.elegans)	-1.53	-1.22	0.04	0.88	0.59	0.61	-1.599
Neto1	neuropilin (NRP) and tolloid (TLL)-like 1	-2.06	-1.76	0.01	0.18	-0.01	0.82	-1.599
Lix1	limb expression 1 homolog (chicken)	-0.54	-1.23	0.25	2.18	-0.11	1.18	-1.594
Tmem116	transmembrane protein 116	-0.82	-1.12	-0.27	0.27	0.61	1.68	-1.593
Tpm1	tropomyosin 1, alpha	-0.91	-0.52	-0.62	1.63	0.74	0.35	-1.587
Plin3	perilipin 3			0.13	2.70	0.42	2.00	-1.581
Sfxn5	sideroflexin 5	-3.23	-0.95	0.15	0.43	-0.15	0.43	-1.578
Ncan	neurocan	-2.10	-1.47	0.10	0.41	0.93	-0.10	-1.569
Tyro3	TYRO3 protein tyrosine kinase 3	-0.50	-0.75	-0.47	0.46	1.05	1.47	-1.566
Cd300f	CD300 antigen like family member F	-0.45	-0.54	-0.42	0.96	0.94	1.34	-1.549
Ak8	adenylate kinase 8		-1.81	-0.10	0.10	0.21	1.44	-1.542
Lgi2	leucine-rich repeat LGI family, member 2	-2.06	-0.27	-0.03	1.01	0.03	1.20	-1.531
Arhgef6	Rac/Cdc42 guanine nucleotide exchange factor (GEF) 6	-2.64	-0.09	-1.02	0.21	0.52	0.09	-1.524
Cpne5	copine V	-1.24	-0.76	-0.03	1.65	0.99	-0.11	-1.521
Fetub	fetuin beta	-0.15	0.27	-0.29	-0.13	3.72	0.78	-1.518
Yiefn3	YieF N-terminal domain containing 3	-1.51	-1.39	-0.18	0.66	0.27	0.52	-1.513
Trp53i11	transformation related protein 53 inducible protein 11	-1.63	-1.36	0.06	0.78	-0.06	0.88	-1.511
Rnd3	Rho family GTPase 3	-0.74	-0.55	-0.37	1.00	0.99	0.88	-1.508
BC021891	cDNA sequence BC021891			-0.27	0.56	0.27	2.82	-1.487
Scn1a	sodium channel, voltage-gated, type I alpha	-0.97	-0.78	0.02	1.92	0.77	0.04	-1.485
Radi1	Ras association and DIL domains	-1.51	-1.49	0.23	0.82	0.61	0.23	-1.476
Six3	sine oculis-related homeobox 3	-1.24		0.02	-0.28	1.32	1.54	-1.468
Lats2	large tumor suppressor 2	0.20	-2.56	-0.20	0.43	0.60	0.82	-1.468
Arrb1	arrestin, beta 1	-2.21	-1.84	0.01	0.66	-0.30	-0.01	-1.466
Oas1d	2'-5' oligoadenylate synthetase 1D	-1.12	-1.44	0.29	0.85	0.47	0.80	-1.465
Stfgal1	beta galactosidase alpha 2.6 sialyltransferase 1		0.28	-0.28	1.79	1.77	0.83	-1.462
Pthlh	parathyroid hormone-like peptide		-0.95	-0.25	0.93	-0.03	1.69	-1.462
Txnip	thioredoxin interacting protein	0.00	-0.00	-0.58	2.81	0.18	0.79	-1.457
Bpifb4	BPI fold containing family B, member 4		-0.91	-0.37	1.16	1.19	0.11	-1.455
Nvap1	neuronal tyrosine-phosphorylated phosphoinositide 3-kinase adaptor 1	-0.53	-0.29	-1.62	0.89	0.57	0.44	-1.447
Nek11	NIMA (never in mitosis gene a)-related expressed kinase 11		-1.14	-0.44	0.67	0.86	0.44	-1.444
Dtx1	deltex 1 homolog (Drosophila)	-1.75	-0.49	0.01	0.35	1.02	0.72	-1.438
Tnnt1	tropoin T1, skeletal, slow	0.03	-0.55	-0.70	1.00	0.75	1.32	-1.431
Dusp22	dual specificity phosphatase 22	-0.61	-0.19	-0.03	1.63	0.03	1.81	-1.429
Map3k6	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 6	-0.09	0.04	-0.16	1.60	0.57	1.89	-1.426
Nefh	neurofilament heavy polypeptide	-1.37	-1.33	0.18	1.28	0.65	-0.18	-1.420
Slc1a2	solute carrier family 1 (glial high affinity glutamate transporter), member 2	-1.22	-2.21	0.24	1.06	-0.06	0.06	-1.416
Shank2	SH3/ankyrin domain gene 2	-1.25	-0.96	0.16	0.94	-0.16	1.42	-1.416
Lingo3	leucine rich repeat and Ig domain containing 3		-1.52	0.06	1.33	0.80	-0.06	-1.415
Dpy19l1	dpy-19-like 1 (C.elegans)	0.12	-0.20	0.01	0.01	4.21	-0.07	-1.408
Tspan18	tetraspanin 18	-0.27	-0.76	-0.90	1.37	0.50	0.59	-1.407
Zfp467	zinc finger protein 467		-0.93	-0.17	0.33	0.17	2.08	-1.406
Clec11a	C-type lectin domain family 11, member a	-1.65	-1.03	-0.00	0.00	0.48	1.04	-1.401
Mifp1	mitochondrial fission process 1	-1.26	-0.81	-0.04	0.97	1.06	0.04	-1.397
MacroD2	MACRO domain containing 2	-0.21	-0.36	-0.29	0.95	1.64	0.74	-1.395
Ccdc113	coiled-coil domain containing 113	-0.04	-0.23	-0.88	1.51	1.46	0.04	-1.391
Smtn	smoothelin	-1.39	-1.35	0.23	1.65	0.16	-0.16	-1.391
Ngef	neuronal guanine nucleotide exchange factor			-0.09	0.99	1.31	1.59	-1.386
Mapt	microtubule-associated protein tau	-1.06	-1.28	-0.16	0.16	0.63	0.86	-1.383
Adcv2	adenylate cyclase 2	-0.50	-1.20	-1.50	0.27	0.35	0.32	-1.382
Epdrl	ependymin related protein 1 (zebrafish)	-0.84	0.10	-2.14	1.91	-0.10	0.24	-1.379
R3hdml	R3H domain containing-like	-0.05	-0.16	0.05	0.49	1.58	0.89	-1.375
Anxa10	annexin A10		-1.18	0.30	2.76	0.33	-0.30	-1.370
Ccdc112	coiled-coil domain containing 112	-0.95	-0.61	-0.66	0.97	0.43	0.95	-1.370
Spaar4	sperm associated antigen 4	-1.08	-0.82	-0.23	0.27	0.23	1.49	-1.369
Sh3brg	SH3-binding domain glutamic acid-rich protein	-1.42	0.18	-0.84	1.08	-0.18	1.11	-1.368
Gast	gastrin	-0.88	-0.24	-1.02	0.56	0.92	0.47	-1.360
Shisa4	shisa homolog 4 (Xenopus laevis)	-0.13	-0.59	-0.46	1.06	0.22	1.60	-1.358
P2rv14	purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 14			0.04	1.55	1.18	1.46	-1.356
Lypd6	LY6/PLAUR domain containing 6	-0.03	-0.19	-1.19	0.87	0.03	1.74	-1.352
Matn2	matrilin 2	-1.71	-0.95	0.15	0.48	-0.08	1.13	-1.348
Vegfc	vascular endothelial growth factor C	-1.22	-0.28	0.18	0.57	0.39	1.77	-1.347
Lhfp12	lipoma HMGIC fusion partner-like 2	0.29	-1.00	-0.29	0.76	1.27	1.01	-1.345
Zfp454	zinc finger protein 454	-1.25	-0.68	-0.08	0.94	0.46	0.62	-1.337
Aldh1b1	aldehyde dehydrogenase 1 family, member B1	-0.74	0.07	-0.38	0.97	-0.07	2.05	-1.332
Sept6	septin 6	-0.30	-1.09	-0.11	0.39	0.83	1.48	-1.331
Atp9a	ATPase, class II, type 9A	-0.77	-0.95	-0.68	0.80	0.59	0.18	-1.326
Tmem53	transmembrane protein 53	-0.99	-0.57	-0.21	0.32	0.58	1.30	-1.325
Fbxo15	F-box protein 15	-0.85	-0.74	-0.08	0.72	0.08	1.38	-1.319

表 1-B. 続き 2

Gene Symbol	Gene Name	H1	H2	H3	ML1	ML2	ML3	平均の差*
Tnr	tenascin R	-0.39	-0.35	-0.79	0.35	0.81	1.29	-1.314
Arid3a	AT rich interactive domain 3A (BRIGHT-like)	-0.44	-0.51	-1.25	0.47	0.54	0.78	-1.314
Prkcb	protein kinase C, beta	-3.13	0.16	0.22	1.19	-0.04	0.04	-1.310
Drz1	developmentally regulated GTP binding protein 1	-1.90	-1.38	0.04	0.48	0.26	-0.04	-1.309
Galnt16	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 16		-1.14	-0.13	0.91	0.19	0.92	-1.307
Rassf5	Ras association (RalGDS/AF-6) domain family member 5	-0.07	0.07	-0.34	0.76	0.49	2.30	-1.294
Pcdhb4	protocadherin beta 4	-1.81	-0.36	-0.08	0.77	0.13	0.72	-1.294
Trim12c	tripartite motif-containing 12C		0.06	-0.51	0.49	-0.06	2.77	-1.293
Xdh	xanthine dehydrogenase	-1.61		0.26	1.20	0.23	0.43	-1.293
Vax2	ventral anterior homeobox containing gene 2	-0.53	-0.49	-0.28	1.18	1.00	0.40	-1.293
Car12	carbonic anhydrase 12	-1.17	0.07	-0.07	1.34	0.31	1.08	-1.289
Pik3c2b	phosphoinositide-3-kinase, class 2, beta polypeptide			-0.89	1.18	0.02	-0.02	-1.283
Pcdhb5	protocadherin beta 5	-0.82	-0.54	-0.10	1.04	0.90	0.44	-1.281
Asic5	acid-sensing (proton-gated) ion channel family member 5	-0.67	-0.49	0.22	0.92	1.84	0.05	-1.280
Gpr88	G-protein coupled receptor 88	0.20		-1.17	0.57	-0.26	2.08	-1.280
Kdm4d	lysine (K)-specific demethylase 4D	-0.54	-1.07	0.11	1.07	0.66	0.61	-1.280
Smox	spermine oxidase	-0.76	0.00	-0.97	0.63	-0.11	1.55	-1.267
Mfap5	microfibrillar associated protein 5	-0.80	-0.08	-1.06	1.56	0.22	0.08	-1.266
Hlx	H2O-like homeobox	-0.46	-0.57	-0.60	0.66	-0.10	1.62	-1.264
Enc1	ectodermal-neural cortex 1	0.02	-0.02	-1.65	0.83	0.97	0.32	-1.256
Skor1	SKI family transcriptional corepressor 1	-0.05	-1.13	-0.24	0.05	0.77	1.51	-1.255
Mmp24	matrix metalloproteinase 24	-0.19	-0.49	-0.19	0.54	1.03	1.30	-1.250
Hist1h1a	histone cluster 1, H1a	-0.66	-0.35	-0.59	0.35	1.29	0.51	-1.249
Ctfl1	cardiotrophin 1	-0.08	-0.11	-0.75	0.85	0.08	1.87	-1.249
Slc38a9	solute carrier family 38, member 9	-1.78	-0.76	0.17	1.06	0.49	-0.17	-1.248
Frlt1	fibronectin leucine rich transmembrane protein 1	0.13	-0.75	-0.19	0.41	-0.13	2.65	-1.247
Thoc5	THO complex 5	-1.56	-1.41	0.20	0.83	0.30	-0.17	-1.243
Mtpp	microsomal triglyceride transfer protein	-0.81	-0.59	-0.18	1.03	0.09	1.01	-1.241
Inpp5i	inositol polyphosphate 5-phosphatase J	-1.14	-1.24	0.17	1.49	0.01	-0.01	-1.238
Akap6	A kinase (PRKA) anchor protein 6	-1.34	-0.49	0.05	1.68	0.29	-0.05	-1.236
Dmkn	dermokine		-0.45	-0.01	0.39	0.01	2.60	-1.236
Srgap1	SLIT-ROBO Rho GTPase activating protein 1	-0.17	-1.10	-1.11	0.48	0.18	0.66	-1.232
Folr1	folate receptor 1 (adult)	-0.63	-0.15	-0.14	2.21	0.41	0.14	-1.229
Syt13	synaptotagmin-like 3	-0.36	-0.44	-0.04	0.04	1.17	1.62	-1.224
Reck	reversion-inducing-cysteine-rich protein with kazal motifs		-1.01	-0.04	1.07	0.04	0.97	-1.222
Gsta3	glutathione S-transferase, alpha 3		-0.06	-0.07	0.17	1.11	2.20	-1.222
Atxn71l	ataxin 7-like 1	-1.02	-1.08	0.03	0.88	0.36	0.36	-1.221
Neur12	neuronal-like 2 (Drosophila)	-0.81	-0.33	0.02	0.52	0.10	1.92	-1.218
Tln2	talin 2	-1.08	-0.76	-0.16	0.38	0.16	1.11	-1.217
Prex1	phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate-dependent Rac exchange factor 1	-2.07	-1.58	0.09	-0.00	0.06	0.00	-1.206
Coro1a	coronin, actin binding protein 1A	0.07	-0.17	-0.41	1.45	0.68	0.98	-1.205
Spez	SPEG complex locus	0.12	-1.11	-0.12	0.80	1.44	0.26	-1.203
Hs2t1	heparan sulfate 2-O-sulfotransferase 1	-0.87	-0.72	0.29	0.82	0.72	0.75	-1.200
Adap1	ArfGAP with dual PH domains 1	-1.39	-0.74	-0.20	0.64	0.16	0.45	-1.196
Rhoc	ras homolog gene family, member C	-0.17	-0.21	0.28	0.91	0.16	2.41	-1.196
Nxn12	nucleoredoxin-like 2	-0.60	-0.05	0.05	0.42	0.50	2.05	-1.190
Limch1	LIM and calponin homology domains 1	-0.16	-0.40	-1.03	0.22	0.42	1.35	-1.190
Atp1a3	ATPase, Na+/K+ transporting, alpha 3 polypeptide	-0.79	-0.25	0.06	1.45	0.11	1.03	-1.187
Sf3a1	splicing factor 3a, subunit 1	-1.61	-1.22	0.18	0.89	0.14	-0.14	-1.185
Ube3a	ubiquitin protein ligase E3A		-0.96	-0.11	0.43	0.58	0.92	-1.181
Plekhd1	pleckstrin homology domain containing, family D (with coiled-coil domains) member 1	-1.98	0.14	-1.34	0.33	0.18	-0.14	-1.180
Cdh4	cadherin 4	-1.20	-0.32	0.07	1.08	-0.07	1.07	-1.178
Jag1	jagged 1	-0.47	-1.78	-0.08	0.41	0.55	0.25	-1.176
Pes1	pescadillo homolog 1, containing BRCT domain (zebrafish)	-1.54	-1.44	0.16	0.47	0.39	-0.16	-1.174
Itgb7	integrin beta 7		-0.18	-0.65	1.59	0.36	0.28	-1.170
Fank1	fibronectin type 3 and ankyrin repeat domains 1	-0.54	-0.09	-0.61	0.20	0.22	1.84	-1.170
Slc7a3	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 3	-0.30	-0.61	-0.30	0.70	0.08	1.51	-1.169
Cpne2	copine II	-0.20	-0.76	-0.06	1.22	0.45	0.81	-1.167
Kalrn	kalirin, RhoGEF kinase	-0.35	-0.28	-0.35	0.63	0.78	1.11	-1.166
Tmeff1	transmembrane protein with EGF-like and two follistatin-like domains 1	-0.37	-0.03	-0.91	0.74	0.20	1.24	-1.163
Zfp951	zinc finger protein 951	-0.46	-0.38	-0.36	1.18	0.79	0.32	-1.161
Mfhas1	malignant fibrous histiocytoma amplified sequence 1	-0.70	-0.19	0.19	1.35	0.73	0.70	-1.158
Tspan33	tetraspanin 33	-0.08	0.08	-0.39	0.60	0.71	1.78	-1.158
Sema6b	sema domain, transmembrane domain (TM), and cytoplasmic domain, (semaphorin) 6B	-0.17	-0.94	-0.13	1.32	0.44	0.47	-1.157
Enkur	enkurin, TRPC channel interacting protein			-0.16	0.60	0.92	1.45	-1.157
Cacna1g	calcium channel, voltage-dependent, T type, alpha 1G subunit	-1.52	-1.58	0.24	0.37	0.44	-0.24	-1.147
Pib1	phospholipase B1	-1.23	-0.12	-0.44	0.51	0.12	1.03	-1.147
Eif2s2	eukaryotic translation initiation factor 2, subunit 2 (beta)	-0.14	-0.28	-0.22	0.51	0.63	1.66	-1.145
Dlgap4	discs, large homolog-associated protein 4 (Drosophila)	-1.23	-0.95	-0.12	0.33	0.12	0.66	-1.139
Gnas	GNAS (guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating) complex locus	-0.10	-0.36	-2.11	1.00	0.10	-0.24	-1.137
Stk32a	serine/threonine kinase 32A	-0.60	-0.11	-1.14	0.03	0.43	0.90	-1.136
Tex26	testis expressed 26	-0.93	-1.19	-0.10	0.42	0.10	0.66	-1.133
Park2	Parkinson disease (autosomal recessive, juvenile) 2, parkin	-0.88	-0.61	0.19	0.73	0.75	0.62	-1.131
Mcam	melanoma cell adhesion molecule		0.01	-0.06	1.18	-0.25	2.40	-1.131
Dpyl3	dihydropyrimidinase-like 3			0.02	1.80	1.68	-0.02	-1.130
Ccnv	cyclin Y	-0.24	-0.80	-1.49	0.16	0.53	0.17	-1.129
Frem1	Fras1 related extracellular matrix protein 1	-0.22	-0.64		0.98	0.88	0.22	-1.124
Rab3c	RAB3C, member RAS oncogene family			-0.07	0.07	1.59	1.52	-1.124
Slc39a11	solute carrier family 39 (metal ion transporter), member 11	-0.45	-0.51	-0.28	1.10	0.41	0.61	-1.124
Cep85l	centrosomal protein 85-like	-0.38	-1.50	0.03	0.35	0.46	0.70	-1.121
Till11	tubulin tyrosine ligase-like family, member 11	-0.75	-1.15	-0.03	0.42	1.02	-0.01	-1.121
Pak7	p21 protein (Cdc42/Rac)-activated kinase 7	-0.33	-0.70	-0.85	0.53	0.95	0.01	-1.120
Slc18b1	solute carrier family 18, subfamily B, member 1	-0.61	-0.32	-0.24	1.01	0.64	0.53	-1.118
Itga4	integrin alpha 4	-1.78	-0.95	0.15	-0.15	0.72	0.20	-1.115
Rwd3	RWD domain containing 3	-0.91	-0.79	-0.16	0.99	0.16	0.94	-1.115
Dusp18	dual specificity phosphatase 18	-1.50	-1.57	0.25	0.55	0.13	-0.13	-1.114
Popdc3	popliteal domain containing 3	-1.03	-1.15	-0.07	0.46	0.07	0.56	-1.113
Fam78b	family with sequence similarity 78, member B	-0.57	-0.79	-0.35	0.63	0.38	0.68	-1.113
Fam171a2	family with sequence similarity 171, member A2			-0.16	0.16	0.44	0.58	-1.113
Hrasls	HRAS-like suppressor		0.21		0.71	-0.21	3.44	-1.110
Pcdhb2	protocadherin beta 2	-1.06	-0.69	-0.05	1.21	0.44	-0.12	-1.108
Epha8	Eph receptor A8	-0.98	-0.21	-0.42	1.18	0.32	0.21	-1.105
Nelfed	negative elongation factor complex member C/D, Th11	-0.79	-0.58	0.04	0.73	0.64	0.63	-1.104
Zfp385a	zinc finger protein 385A	-1.21	-0.98	-0.18	0.47	0.28	0.18	-1.103
Zfp365	zinc finger protein 365	-0.53	-0.75	-0.65	0.60	0.00	0.78	-1.103
Car11	carbonic anhydrase 11	-1.13	0.20	-0.25	-0.20	1.59	0.93	-1.101
Dusp8	dual specificity phosphatase 8	-0.39	-1.21	0.01	0.61	-0.01	1.12	-1.100
Pcdhb3	protocadherin beta 3	-1.00	-0.54	-0.13	0.78	0.40	0.44	-1.095



表 1-B. 続き 3

Gene Symbol	Gene Name	H1	H2	H3	ML1	ML2	ML3	平均の差*
Gas2l1	growth arrest-specific 2 like 1	-1.48	-1.49	0.25	0.56	-0.12	0.12	-1.094
Pde4a	phosphodiesterase 4A, cAMP specific	-1.51	-0.35	-0.51	0.40	0.22	0.28	-1.093
Pde6c	phosphodiesterase 6C, cGMP specific, cone, alpha prime	-0.64	-0.56	-0.68	0.36	0.28	0.77	-1.093
Mtmr3	myotubularin related protein 3	-1.83	-1.35	0.29	0.39	0.15	-0.15	-1.093
Tox	thymocyte selection-associated high mobility group box		-1.10	-0.14	0.14	0.38	0.92	-1.092
P2rx3	purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel, 3	-0.73	-0.15	-1.35	0.70	0.18	0.16	-1.092
Nsg1	neuronal specific gene family member 1	-0.37	-0.46	-0.61	0.76	0.80	0.27	-1.090
Egln3	EGL nine homolog 3 (C. elegans)	-2.00	-0.72	0.13	-0.09	0.09	0.67	-1.087
Fgf12	fibroblast growth factor 12	0.02	-0.04	-1.01	0.48	0.72	1.03	-1.086
Uroc10	ubiquinol-cytochrome c reductase, complex III subunit X	-1.39	-1.17	0.11	0.37	0.23	0.21	-1.085
Calb1	calbindin 1	-0.10	-0.61	0.10	0.37	0.59	1.89	-1.085
Ppp1r32	protein phosphatase 1, regulatory subunit 32	-0.92	-0.73	0.06	0.46	0.16	1.03	-1.083
Nyap2	neuronal tyrosine-phosphorylated phosphoinositide 3-kinase adaptor 2	-0.64	-0.64	-0.24	0.31	1.03	0.38	-1.083
Ccn1	cyclin J	-1.04	-0.64	-0.01	0.52	0.41	0.64	-1.082
Cers3	ceramide synthase 3		-0.31	-0.01	1.17	0.48	1.11	-1.082
Lrp2bp	Lrp2 binding protein	-0.80	-0.16	-0.00	0.00	0.68	1.59	-1.076
Ctcf	cardiotrophin 2	-0.26	-0.49	-0.13	1.27	0.66	0.13	-1.076
Adam23	a disintegrin and metalloproteinase domain 23	-0.30	-0.63	-0.12	0.51	0.12	1.59	-1.073
Nipa2	NIPA-like domain containing 2	0.09	-0.09	-0.97	1.58	-0.09	0.75	-1.072
Poin	DNA polymerase N	0.22	0.12	-0.75	0.72	-0.14	2.22	-1.071
Mmp17	matrix metalloproteinase 17	-1.26	-0.75	-0.05	0.51	0.08	0.54	-1.068
Aloxe3	arachidonate lipoxygenase 3	-1.67	0.00	-0.67	0.63	0.25	-0.00	-1.068
Smc2os	Smc2 opposite strand transcript	-0.26	-0.47	-0.16	0.59	0.64	1.09	-1.067
L3mbt3	l(3)mbt-like 3 (Drosophila)	-0.12	-1.44	0.17	0.55	0.12	1.14	-1.066
Mex3a	mex3 homolog A (C. elegans)	-0.82	-0.46	-0.34	0.08	0.09	1.40	-1.065
Nme5	NME/NM23 family member 5	-1.08	-0.82	-0.17	0.30	0.17	0.65	-1.065
Cd276	CD276 antigen		-0.02	-0.34	1.05	0.02	1.59	-1.064
Asns	asparagine synthetase	-0.98	-0.42	-0.20	0.09	0.22	1.28	-1.062
Cistn3	calyntenin 3	-1.14	-0.66	0.24	0.91	0.31	0.41	-1.059
Pcdhb7	protocadherin beta 7	-0.53	-0.02	0.19	0.74	-0.04	2.12	-1.059
LOC101056478	high mobility group protein B1-like	-0.11	-0.30	-1.45	0.77	0.81	-0.28	-1.054
Nrp2	neuropilin 2	-0.07		-0.29	0.68	0.07	1.88	-1.054
Txnrd3	thioredoxin reductase 3	-1.19	-1.72	0.05	-0.05	0.09	0.28	-1.054
Shisa7	shisa homolog 7 (Xenopus laevis)		0.08	-1.22	-0.08	0.18	1.36	-1.052
Pall1	palladin, cytoskeletal associated protein	0.04	-0.09	0.10	1.72	-0.14	1.62	-1.050
Mgst3	microsomal glutathione S-transferase 3	-0.94	-0.10	-0.47	0.15	-0.01	1.51	-1.049
Kiss1r	KISS1 receptor	-0.88	-0.18	-0.16	0.83	0.14	0.95	-1.047
Pde8b	phosphodiesterase 8B	-0.39	-0.18	0.06	0.90	1.81	-0.08	-1.045
Tmem74b	transmembrane protein 74b	-0.83	-0.50	-0.26	0.26	0.55	0.73	-1.044
Crif3	cytokine receptor-like factor 3	-0.21	-0.23	0.05	0.29	2.20	0.25	-1.043
Iqsec1	IQ motif and Sec7 domain 1	-1.50	-0.68	-0.01	0.62	0.29	0.01	-1.042
Steap3	STEAP family member 3	-0.98	-0.52	-0.23	0.91	0.17	0.33	-1.042
Adc	arginine decarboxylase	-0.74	-0.79	-0.16	0.07	0.23	1.14	-1.042
Rfxank	regulatory factor X-associated ankyrin-containing protein	-1.63	-1.39	0.09	0.18	-0.09	0.10	-1.041
Kcna4	potassium voltage-gated channel, shaker-related subfamily, member 4	-0.45	-0.17	-0.41	1.04	0.91	0.14	-1.041
Spry1	sprouty homolog 1 (Drosophila)	-1.23	0.13	-0.13	-0.26	-0.27	2.41	-1.039
Skp1	serum/glucocorticoid regulated kinase 1	-0.29	-0.03	-0.20	0.24	0.03	2.33	-1.037
Syt17	synaptotagmin XVII			0.25	1.37	0.08	2.40	-1.034
Ccrrn4	CCR4 carbon catabolite repression 4-like (S. cerevisiae)	-0.12	-0.43	-0.85	1.20	-0.04	0.54	-1.032
Porcn	porcupine homolog (Drosophila)	-0.37	-0.72	-0.13	0.26	0.29	1.33	-1.032
Tspan2	tetraspanin 2	-0.57	-0.58	-0.42	0.60	0.18	0.75	-1.032
Prtn3	proteinase 3			-0.14	0.37	0.82	1.48	-1.030
Fam78a	family with sequence similarity 78, member A	-1.26	-0.39	0.23	0.01	-0.01	1.66	-1.030
Cdkn1c	cyclin-dependent kinase inhibitor 1C (P57)	-0.92	-1.27	0.24	0.14	1.11	-0.11	-1.030
Ap1b1	adaptor protein complex AP-1, beta 1 subunit	-1.30	-1.23	0.09	0.39	0.34	-0.09	-1.028
Mthfr	5,10-methylenetetrahydrofolate reductase	-0.91	-1.01	-0.05	0.86	0.05	0.18	-1.022
Tubb2a	tubulin, beta 2A class IIA	-0.19	-0.17	-0.27	1.24	0.63	0.57	-1.020
Smim18	small integral membrane protein 18	-1.28	-0.47	-0.09	0.71	0.41	0.09	-1.019
Etv4	ets variant gene 4 (E1A enhancer binding protein, E1AF)	-0.81	-0.22	-0.05	0.05	0.53	1.39	-1.018
Hmgb1	high mobility group box 1	-0.15	-0.19	-1.46	0.82	0.72	-0.28	-1.018
Sebt	small glutamine-rich tetratricopeptide repeat (TPR)-containing, beta	-0.71	-0.45	-0.07	0.46	1.29	0.07	-1.018
Sept9	septin 9	-2.58	-0.04	0.09	0.07	0.04	0.41	-1.017
Agpat4	1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 4 (lysophosphatidic acid acyltransferase, delta)	-0.76	-1.04	-0.09	0.13	0.31	0.71	-1.016
Sort1	sortilin 1	-0.26	-0.43	-0.23	0.45	0.13	1.54	-1.015
Rab30	RAB30, member RAS oncogene family	-1.24	-1.03	0.26	0.27	-0.26	1.02	-1.014
Celf3	CUGBP, Elav-like family member 3	-0.34	-0.17	-1.07	0.64	0.47	0.34	-1.010
Atp6ap1l	ATPase, H+ transporting, lysosomal accessory protein 1-like			0.02	0.51	2.22	0.33	-1.005
Zfp955b	zinc finger protein 955B	-0.50	-0.34	-1.12	0.52	0.29	0.23	-1.002
Hes5	hairy and enhancer of split 5 (Drosophila)	0.03	-0.30	-1.37	0.30	0.07	0.99	-1.002
Zfp354b	zinc finger protein 354B	-0.91	-0.71	-0.01	0.68	0.05	0.64	-1.001

表 2. RT-PCR による cDNA cloning に用いた primer の一覧

遺伝子名	Forward primer Reverse primer	Ta (°C) (annealing)	Length (bps)
<i>Acot11</i>	gtacaggtcgacAGCACTTGGGTAAAACCCGATG	70	1,845
	gtctagggcgccgcTTTGTTCCACGCACTGTGTAAG		
<i>Asb4</i>	gatggctggtcgacCACCATGGACGGCATCACTGCC	69	1,281
	gtctagtgactagtCGTCTACCCAGTGAGTCCCCTTA		
<i>ApoE</i>	gatggctggtcgacCACCATGAAGGCTCTGTGGGCCGT	72	936
	gtctagtggaatTCATTGATTCCTGGGCCACTGG		
<i>Capn6</i>	ccctcgtaaagtcgacCACCATGGGTCTCCTCTGAAGCTCTT	71	1,926
	cctgaggagtgaattcTTAGAGCTCAGTGAGATCATCGCTAGAG		
<i>Car15</i>	gatggctggtcgacCACCATGTGGGCCCTGGACTTCTT	71	975
	gtctagtggcgccgcGAATCATTGCTGGACCTAGGGACC		
<i>Car5b</i>	gatggctggtcgacCACCATGGCTGTGATGAATCACCTGAGAG	70	954
	gtctagtgactagtCAAGATGCTGCTGAAGAATGCTGTC		
<i>Cited4</i>	gatggctcgtcgacCACCATGGCCGACCACCTGATGC	72	549
	gtctagtggaattcTGGCTCTCAACAGCTCACCGA		
<i>Crip1</i>	gatggctggtcgacAGAGCCTGCAACCTACTTCCTTCTA	70	234
	gtctagaggaattcTACTTGAAAGTGTGGCTCTCAGC		
<i>Cxcl16</i>	gtacaggtcgacCACCATGAGGCGGGCTTTGGA	71	741
	gtctaggaattCGCTAGGGTCTTGTTCAACAGG		
<i>Cyct</i>	gtcgacCACCATGGGAGATGCTGAAGCAGGC	57	318
	gaattcACTTCATGAGGATGTGGCCTGTTTTAAATACT		
<i>Dab1</i>	gctggtcgaccaccATGTCAACTGAGACAGAACTTCAAGT	67	1,668
	gtctagaggaatTCTAGCTACCGTCTTGTGGAC		
<i>Dclk2</i>	gtacaggtcgacCACCATGGCCAGCACAAGGAGCATT	71	2,271
	gtctagggcgccgcCTGTGTACACAGGGTTCAGTC		
<i>Dhdh</i>	gatggctggtcgacGAAGACGTGCAAAATGGCGCT	70	1,002
	gtctagtggcgccgcTCAGCGTTTATCCTGGGGGAAG		
<i>Dpysl3</i>	gatggctggtcgacCAGAAATCGCCACCATGTCCT	71	1,713
	gtctagtggcgccgcGGGAGGGCTTAACTCAGGGATG		



表 2 続き 1

遺伝子名	Forward primer Reverse primer	Ta (°C) (annealing)	Length (bps)
<i>Emilin1</i>	gatggctgactagtCAGCAAGGAACATTTACCATGGC	70	3,054
	gtctagtggaattcTACACCTGTTCAAGCTCTGTGTC		
<i>Fam126a</i>	gatgctggtcgacCACCATGTTTACCTCAGAGATAGGAGTTGTGG	71	1,566
	gtctagtggaattcTTACTCTGCAGACAGAGTGACGCT		
<i>Fam151a</i>	gatggctggtcgacCACCATGTCCTGCAAGAAAATGGTGCTCC	71	1,827
	gtctagaggaattcACCTTGACTCCCCAGGGAA		
<i>Fbln7</i>	gatggctggtcgacAAGGCTGTGAGTGCCAAGATG	70	1,323
	gtctagtggaattcGGCATCCTCAGAAGTCATAGCGA		
<i>Fhl2</i>	gtacaggtcgacCACCATGACTGAACGCTTTGACTGCC	70	840
	gtctaggaattcAAATATCCTTTCCACAGTCAGGACAGA		
<i>Folr1</i>	gatggctggtcgacCACCATGGCTCACCTGATGACTGTG	69	768
	gtctagtgactagtCAGCTGATCACCCAGAGCA		
<i>Hck</i>	gatggctggtcgacCACCATGGGATGCGTGAAGTCCAGG	71	1,512
	gtctagtggaattcAAGGCTGCTGCTGATACTGGC		
<i>Igfbp4</i>	gatggctggtcgacCACCATGCTGCCCTTCGGCCT	72	765
	gtctagtggaattcAGGTCTCACTCTTGAAGCTGTCA		
<i>Igsf21</i>	gatggctggtcgacCACCATGCAAGCTGCTCCAA	70	1,407
	gtctagtggaattcTTCACGTGAGCTCCAGGATC		
<i>Il1ra1</i>	gatgtggtcgacCACCATGAGCAGCAGCTGCTCAGG	72	1,299
	tcgcatgcccgcTCAGCTGAAGTTCTCTGGGGTCC		
<i>Kcnj12</i>	gatggctggtcgacCACCATGACCGCAGCCAGTCGGG	70	1,284
	gtctagaggcccgcTCAAATCTCCGACTCCCGTCTG		
<i>Lgi1</i>	gatggctggtcgacCACCATGGAATCAGAAAGCAGCAGAAGG	69	1,674
	gtctagtgactagtGGTGTCTCATGCGCTTAAGTCAA		
<i>Plin5</i>	ccctcgtaaagtcgacCACCATGGACCAGAGAGGTGAAGACAC	70	1,392
	cctgaggagtgaattcAGTAGAGACCTCGATAGTCAGAAGTCC		
<i>Rab19</i>	gtcgacCACCATGCAGTTCTCCAGCTCATCCAGGACATC	61	654
	gaattcAACAAGTACAGCGGGTGTCTCATTTGG		

表 2 続き 2

遺伝子名	Forward primer Reverse primer	Ta (°C) (annealing)	Length (bps)
<i>Rab43</i>	ccctcgtaaagtcgacCACCATGGCGGGCCCTGGCC	72	633
	cctgaggagtgaattcTGCAGAAATCCCTCTAGAGAAGCCAGT		
<i>Ras110a</i>	gatggctggtcgacGGGAGCGCGGGCCAGCCATG	71	612
	gtctagtggaattcTGCTTTCAAGAGATTTCCCTGTCCAATC		
<i>Rfn1</i>	gatggctggtcgacCACCATGGGTTGCAGTTTGAACAAGC	68	1,665
	gtctagaggaattcGGACTCAATTTGCTTCTGTTGG		
<i>Rnf135</i>	gatggcttgtcgacCACCATGGCGGCCGTTTGTCTTG	70	1,254
	gtctagtggaattcGGGAAGCTCATGTGTTTAGCTGC		
<i>Serping1</i>	ccctcgtaaagtcgacCACCATGGCCTCCAGGCTGACC	71	1,515
	cctgaggagtgaattcTCAACCCCTGGGGTCATATACAC		
<i>Slc18b1</i>	ccctcgtaaagtcgacCACCATGGACGAGGCGGGCTC	72	1,374
	cctgaggagtgaattcTAGGTGTCATTGGGCAAGAGAGCA		
<i>Slx</i>	gatggctggtcgacAGGGTTGTGGACAGTTAATCGAG	69	639
	gtctagtggaattcGGGAAAGGAGAAGAGTACTTCAGAGTATG		
<i>Smtnl2</i>	gtacaggtcgacAAGGAGCTGCGGATCTCTCAA	70	1,371
	gtctaggaattcTIACTCAAAGCGACGAAGGTGGTT		
<i>Sox11</i>	gatggctggtcgacCACCATGGTGCAGCAGGCCGA	72	1,188
	gtctagaggaattcTCAATACGTGAACACCAGGTCCGAG		
<i>Sult1c2</i>	gtacaggtcgacCACCATGGCCTTGACCCAGAAC	70	891
	gtctaggaattcGATCAGAGTTCCATGGAGAAGTTCAGAG		
<i>Tex13</i>	gatggctggtcgacCACCATGAATTGCGAGGATGTCACCA	69	561
	gtctagaggaattcTCTGGGGACTAGGGACGATTTT		
<i>Tgm5</i>	gatggctgctcgagAGCCAGAAGGAGCCACCATG	70	2,175
	gtctagtggaattcAGCCTCTGTCTCAGAGTTTATAAGCC		
<i>Tmem171</i>	gtacaggtcgacCACCATGTCTTCTGTAGGAAGTCTGAG	70	969
	gtctaggaattcTTGAGTCCATAGCTCATGGCGG		
<i>Tmem200a</i>	ccctcgtaaagtcgacCACCATGATAGCCACTGGTGGGGTCAT	72	1,476
	cctgaggagtgaattcACTAAAACCTTGTCTCAGAAGTTCCTCGC		

表 2 続き 3

遺伝子名	Forward primer Reverse primer	Ta (°C) (annealing)	Length (bps)
<i>Tnk1</i>	gatggctggtcgacCACC <u>ATG</u> CTCCCTGAAGCCAGTTC	70	2,001
	gtctagtggaattc <u>AGG</u> ACCGGGCTAGGATG		
<i>Tspan33</i>	ccctcgtaaagtcgacCACC <u>ATG</u> GCGCGGAGACCT	72	852
	cctgaggagtgaattcTCAGTACCACGGG <u>T</u> CAGCTC		
<i>Xlr</i>	gtacaggtcgacCACC <u>ATG</u> GAAAACCTGGGACTTGTCAAGTG	69	627
	gtctaggaattcC <u>TTAG</u> TCTGAAGATGGGAAACTAGAAGA		
<i>Zfp105</i>	gtacaggtcgacCACC <u>ATG</u> ACTACAGAATTGAAAGAGACCATGGG	69	1,575
	gtctagggcggccgcTAT <u>TCA</u> ACAAGATGGGTTCTGTGATG		
<i>Zmynd15</i>	cagaagggtcgacCACC <u>ATG</u> GAGTTTGTGTCTGGATACCG	68	2,211
	agtagccccttgccggccgcTGGGCCTTGGAAATGTTTTCTCT		

- Forward primer、Reverse primer の小文字の部分は、クローニングのために追加したシーケンスの部分を示す。開始コドン、終止コドンは下線で示す。Forward primer、Reverse primer の部分に開始コドン、終止コドンが含まれていない場合は、CG 量の関係から、開始コドンの上流、もしくは終止コドンの下流部分のシーケンスを用いてプライマーを設計した。
- Ta : PCR における Annealing 温度。Annealing 温度は NEB 社の Website でのプログラムで決定した。
- *Cyct*, *Rab19* では One Taq DNA polymerase (New England Biolabs) を用いているため、Ta が他の遺伝子 (Q5 polymease を使用) の場合と異なっている。
- Length (bps) : 目的遺伝子の coding sequence の長さ。

表 3. H 群と ML 群での *Ins1* 遺伝子と *Ins2* 遺伝子の発現量

Gene Symbol	H1	H2	H3	ML1	ML2	ML3
<i>Ins1</i>	0.14	0.06	-0.15	-0.23	-0.06	0.06
<i>Ins2</i>	0.16	0.04	-0.24	-0.14	0.04	-0.04

表 4. インスリン分泌への関与がすでに知られている遺伝子

A

Gene Symbol	H1	H2	H3	ML1	ML2	ML3
<i>Adora1</i>	0.41	0.39	-0.22	-1.00	-2.27	0.22
<i>Agt</i>	0.01	0.86	1.69	-1.42	-0.44	-0.71
<i>Cacna1c</i>	0.60	-0.02	0.05	-0.91	-0.83	-0.86
<i>Gem</i>	0.84	0.62	0.12	-0.12	-0.56	-0.90
<i>Gpr142</i>	1.39	2.49	-0.12	-3.57	0.12	-2.97
<i>Inhba</i>	0.37	0.31	1.02	-0.31	-1.26	-1.74
<i>Inpp1l</i>	0.09	0.17	0.03	-1.34	-1.13	-0.66
<i>Kcnb1</i>	0.33	0.36	0.34	-1.09	-0.83	-0.18
<i>Nnt</i>	0.73	0.34	0.05	-1.79	-0.05	-1.01
<i>Prkcd</i>	1.23	0.44	0.44	-1.77	-1.13	-0.85
<i>Ptprn2</i>	1.23	1.13	0.05	-0.40	-0.05	-0.73
<i>Tagln2</i>	0.58	0.46	-0.04	-2.69	-0.43	-0.57
<i>Tmed6</i>	1.00	1.93	0.16	-0.32	-0.98	-0.16
<i>Ucn3</i>	3.06	2.12	-0.01	-3.17	-1.77	-6.10

B

Gene Symbol	H1	H2	H3	ML1	ML2	ML3
<i>Adcy5</i>			-1.25	0.15	1.82	-0.15
<i>Aldh1b1</i>	-0.74	0.07	-0.38	0.97	-0.07	2.05
<i>Atp9a</i>	-0.77	-0.95	-0.68	0.80	0.59	0.18
<i>Calb1</i>	-0.10	-0.61	0.10	0.37	0.39	1.89
<i>Cdkn1c</i>	-0.92	-1.27	0.24	0.14	1.11	-0.11
<i>Foxa1</i>			-3.42	0.29	-0.29	1.95
<i>Kiss1r</i>	-0.88	-0.18	-0.16	0.83	0.14	0.95
<i>Nrg4</i>			-0.08	0.08	1.69	2.85
<i>P2ry14</i>			0.04	1.55	1.18	1.46
<i>Pde8b</i>	-0.39	-0.18	0.06	0.90	1.81	-0.08
<i>Sept9</i>	-2.58	-0.04	0.09	0.07	0.04	0.41
<i>Sgk1</i>	-0.29	-0.03	-0.20	0.24	0.03	2.33
<i>Slit1</i>	-2.03	-1.46	-0.06	0.57	0.42	1.13
<i>Txnip</i>	0.00	0.00	-0.58	2.81	0.18	0.79
<i>Uchl1</i>	-4.12	-3.85	-1.56	2.07	1.56	2.87

表 4-A: グルコース応答性が異なるサブクローン間で有意に発現に差が認められた 633 個の遺伝子のうち、H 群で発現が亢進しており、かつグルコース応答性インスリン分泌への関与が既に知られている遺伝子。

表 4-B: グルコース応答性が異なるサブクローン間で有意に発現に差が認められた 633 個の遺伝子のうち、ML 群で発現が亢進しており、かつグルコース応答性インスリン分泌への関与が既に知られている遺伝子。赤字で示した遺伝子は、発現が亢進するとグルコース応答性インスリン分泌が増加する遺伝子。

表 5

A

GeneSymbol	H1	H2	H3	ML1	ML2	ML3
<i>Acot11</i>	1.95	1.79	0.29	-0.29	-1.45	-1.01
<i>ApoE</i>	0.63	5.38	0.55	-0.57	-0.66	-0.55
<i>Car15</i>	1.04	0.93	0.05	-2.16	-1.81	-0.05
<i>Car5b</i>	0.46	-0.05	0.05	-1.01	-1.53	-2.56
<i>Cited4</i>	1.84	2.78	-0.07	0.07	-0.94	-0.81
<i>Crip1</i>	1.19	1.71	-0.13	-2.99	-2.20	-0.67
<i>Cxcl16</i>	1.39	1.67	1.34	-0.86	-3.51	-2.93
<i>Cyct</i>	4.45	4.00	-0.28			-0.81
<i>Dhdh</i>	-0.24	0.73	0.24	-3.71	-1.36	-5.01
<i>Emilin1</i>	4.43	4.33	2.29			
<i>Fam151a</i>	1.41	0.45	1.54	-2.69	-1.26	-0.12
<i>Fbln7</i>	1.22	0.35	1.33	-1.94	-1.22	-4.52
<i>Igfbp4</i>	3.00	2.61	0.36			
<i>Il1ral</i>	0.60	1.39	2.79	-1.13	-0.94	-0.60
<i>Rab19</i>	3.74	3.18	2.02	0.01	-0.76	-1.83
<i>Rab43</i>	1.16	0.51	-0.07	-0.71	-0.62	-0.64
<i>Rnf135</i>	0.10	0.11	0.15	-0.68	-1.11	-1.43
<i>Slx</i>	0.63	-0.06	0.25	-6.63	-4.29	-5.09
<i>Sult1c2</i>	1.80	2.43	3.15	-2.98	-0.28	-1.44
<i>Tgm5</i>	1.68	1.31	0.51	-0.58	-1.15	
<i>Tmem200a</i>	0.87	1.65	0.66	-0.66		
<i>Thkl</i>	4.29	4.83	0.66			
<i>Xlr</i>	0.69	0.03	0.70	-6.15	-4.17	-5.32
<i>Zfp105</i>	4.64	3.80	1.21	-1.40		
<i>Zmynd15</i>	1.83	1.69	1.54	-1.05	-1.74	-1.90

褐色細胞のインスリン抵抗性に関与する。  
 脂質代謝に関連しインスリン抵抗性に関与する。  
 細胞内代謝に関係すると予想される。  
 ミトコンドリアに存在する、脱炭酸酵素であり、細胞内代謝に関与する可能性が考えられた。  
 細胞内代謝に関係すると予想される。  
*Zmynd15* の近傍にあるため。  
 ATP合成に関与するため。  
 発現量の差が大きい。  
 発現量の差が大きい。  
 膵β細胞に発現が高いことが知られているため。  
 発現量の差が大きい。  
 糖尿病性腎症に関与。  
 膵の免疫応答に関与。  
 分泌顆粒の細胞内輸送に関与している可能性があるため。  
 小胞体 - ゴルジ輸送に関与している。  
 細胞内のタンパク質分解など重要な機能に関与すると予想されるため。  
 発現量の差が大きい。  
 細胞内代謝に関与するため。  
 細胞内グルタミン代謝に関係するため。  
 膜蛋白で分泌に影響を及ぼすことが予想されたため。  
 発現量の差が大きい。  
 発現量の差が大きい。  
 発現量の差が大きい。  
 発現量の差が大きい。  
 細胞機能に広く関わる転写制御因子であるため。  
 細胞機能に広く関わる転写制御因子であるため。

表 5

B

GeneSymbol	H1	H2	H3	ML1	ML2	ML3
<i>Dab1</i>	-0.74	-0.63	-0.48	1.78	1.41	1.07
<i>Delk2</i>		-1.08	-0.42	2.53	0.03	1.08
<i>Dpys13</i>			0.02	1.80	1.68	-0.02
<i>Fam126a</i>				6.09	5.39	4.64
<i>Fhl2</i>		-1.12	-0.32	3.39	0.32	4.02
<i>Folr1</i>	-0.63	-0.15	-0.14	2.21	0.41	0.14
<i>Hek</i>	-2.05	-1.89	-0.32	2.12	1.73	0.69
<i>Kenj12</i>	-3.41	-1.51	-1.01	1.62	1.01	1.73
<i>Plin5</i>	-2.13	-0.28	0.28	2.19	1.04	2.31
<i>Ras110a</i>		-1.84	0.23	1.81	0.89	3.19
<i>Rfn1</i>	-1.90		-0.64	1.90	1.81	0.64
<i>Slc18b1</i>	-0.61	-0.32	-0.24	1.01	0.64	0.53
<i>Smtn2</i>	-2.92	-0.55	-0.46	0.59	1.29	3.43
<i>Sox11</i>			-0.72	1.69	0.68	3.69
<i>Tmem171</i>	0.22	-0.22	-0.96	2.39	0.70	3.05
<i>Tspan33</i>	-0.08	0.08	-0.39	0.60	0.71	1.78

発現量の差が大きい。  
 微小管重合に関与しているため、インスリン分泌に影響を及ぼす可能性がある。  
 ピリミジン代謝に関与するため。  
 発現量の差が大きい。  
 糖尿病性腎症に関与している。  
 多くの生物学的過程に重要な働きをする葉酸を取り込む受容体であるため。  
 膝の炎症に関与し、ウイルス関連性糖尿病の発症に関与している。  
*Kenj11* がK<sub>ATP</sub> チャネルを構成しており、インスリン分泌に影響を及ぼすことが予想されたため。  
 骨格筋のインスリン抵抗性に関与している。  
 細胞内制御に重要なRas 関連蛋白であるため。  
 インスリン分泌過程に重要なラフト領域に豊富な蛋白であるため。  
 インスリン分泌顆粒のポリアミン輸送担体であるため。  
 発現量の差が大きい。  
 細胞分化に重要なSOXファミリーの一つであるため。  
 膜蛋白でインスリン分泌に影響を及ぼすことが予想されたため。  
 膜蛋白でインスリン分泌に影響を及ぼすことが予想されたため。

C

GeneSymbol	H1	H2	H3	ML1	ML2	ML3
<i>Lgi1</i>	0.85	1.17	-0.35	-2.18	-2.88	-2.11
<i>Asb4</i>	-4.60	-2.28	0.41	1.32	1.61	0.03
<i>Capn6</i>	-0.29	0.29	-2.22	2.21	3.67	
<i>Igsf21</i>	-1.74	-1.80	0.33	2.69	1.42	1.86
<i>Serping1</i>	-0.70	-0.76	0.40	1.18	1.23	1.06
<i>Tex13</i>	-2.95	-2.65	0.31	1.94	2.42	-0.31

興奮性細胞の機能に重要な役割を有している蛋白であるため。  
 アンキリンリピード構造を有し、細胞内シグナル伝達に重要と考えられるため。  
 2型糖尿病の糖尿病性腎症で発現が亢進している。  
 ゲノムワイドメタ解析で糖尿病網膜症と関連が示唆されている。  
 2型糖尿病のIGFと関与。  
 H1、H2で発現が大きく低下し、ML1、ML2で発現が亢進しているため。



## 表 5. 本研究でインスリン分泌実験を行った遺伝子

表 5-A: 本研究で、H、ML 群の両群間で発現が異なることが認められた遺伝子のうち、これまでにグルコース応答性インスリン分泌への関与に関する報告がなく、今回、候補遺伝子として当教室で樹立した MIN6 細胞に導入してインスリン分泌実験を行った遺伝子。そのうち H 群での発現が明らかに亢進していた遺伝子の一覧。

表 5-B: 候補遺伝子としてインスリン分泌実験を行ったもののうち、ML 群で明らかに発現が亢進していた遺伝子の一覧。

表 5-C: 633 個の遺伝子には含まれなかったが、H 群、ML 群で発現の差を認め、過去の論文からインスリン分泌や 2 型糖尿病に関連する可能性が考えられたため、インスリン分泌実験を行った遺伝子の一覧。

X. 【図】

図 1 A

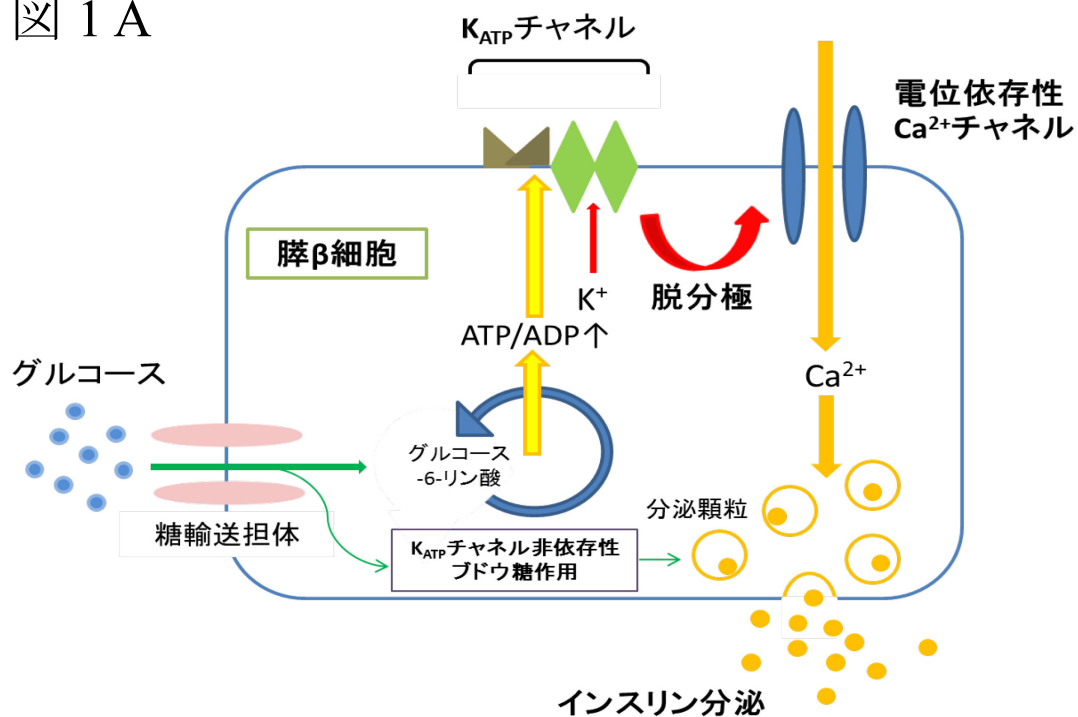
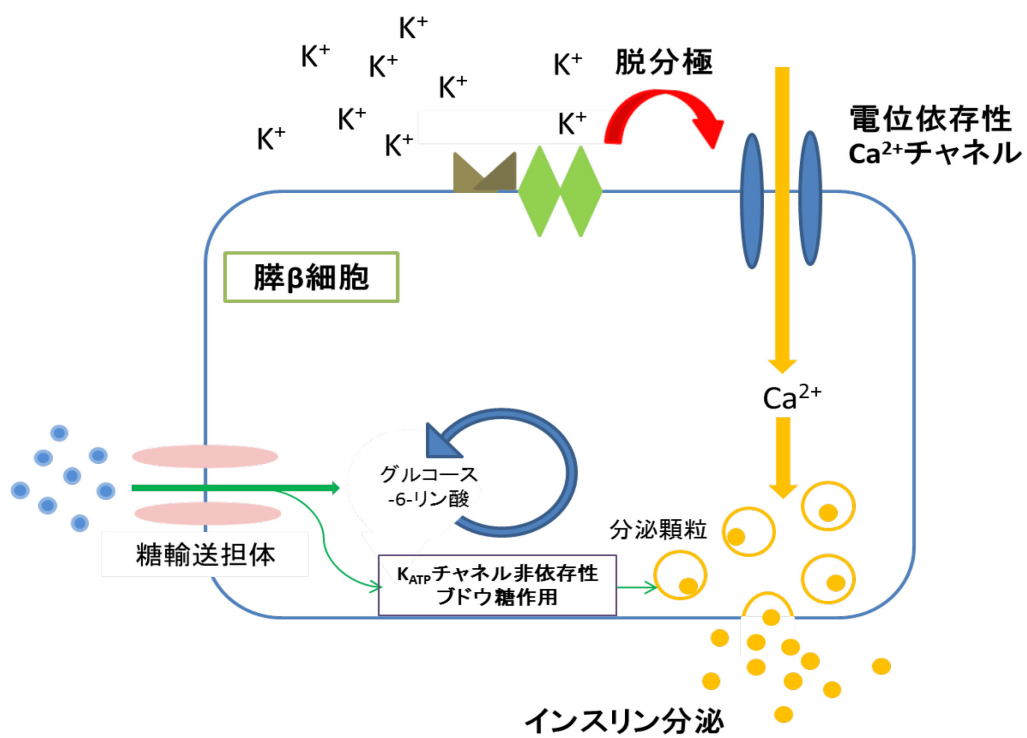


図 1 B



☒ 2

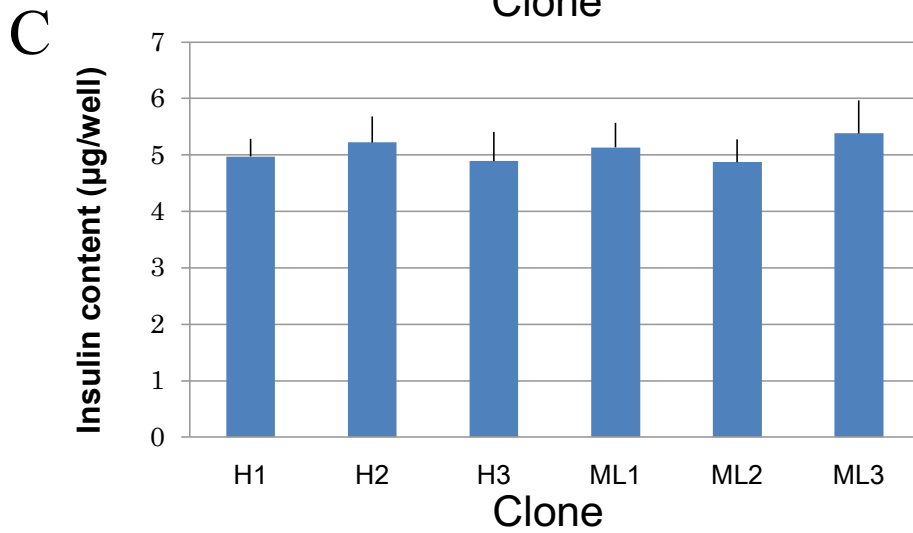
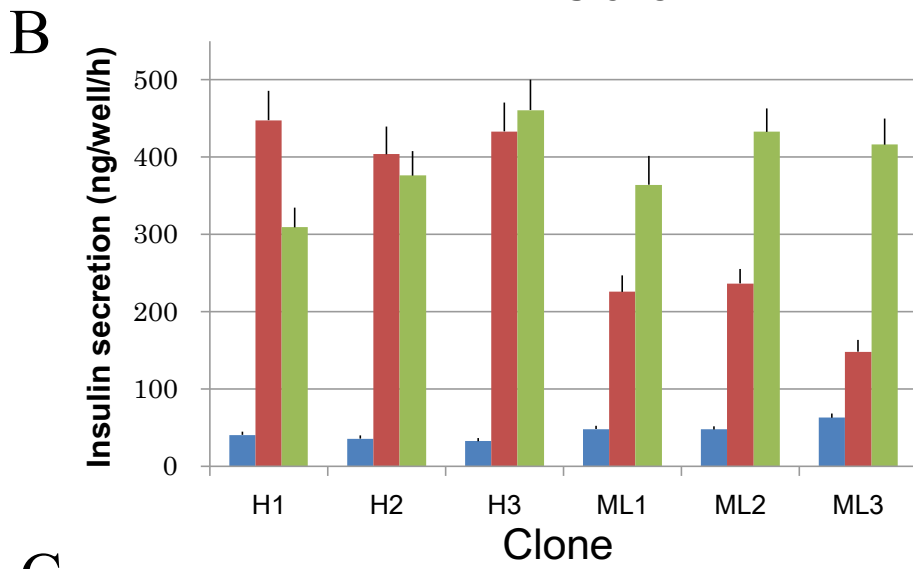
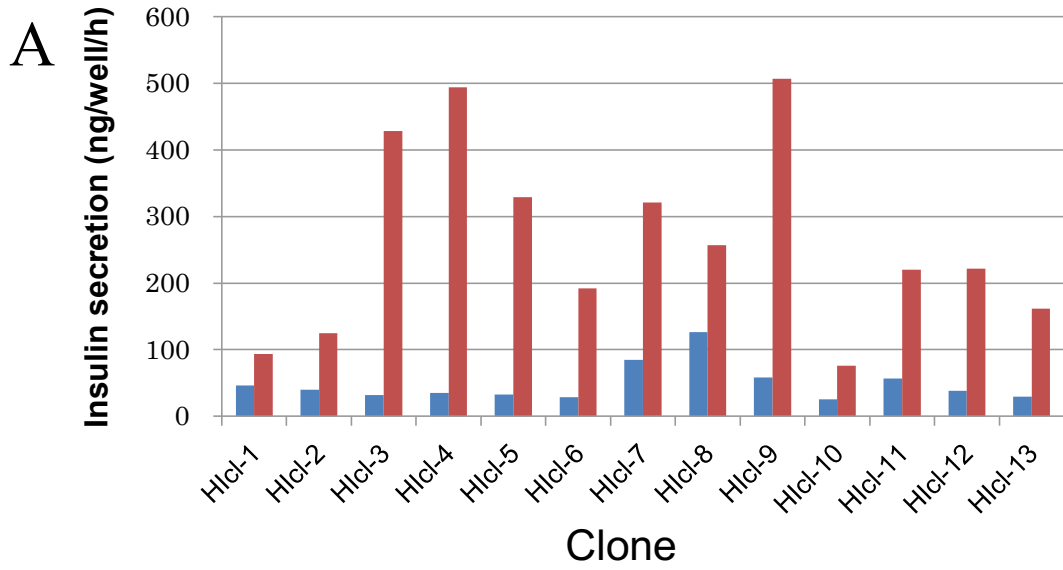
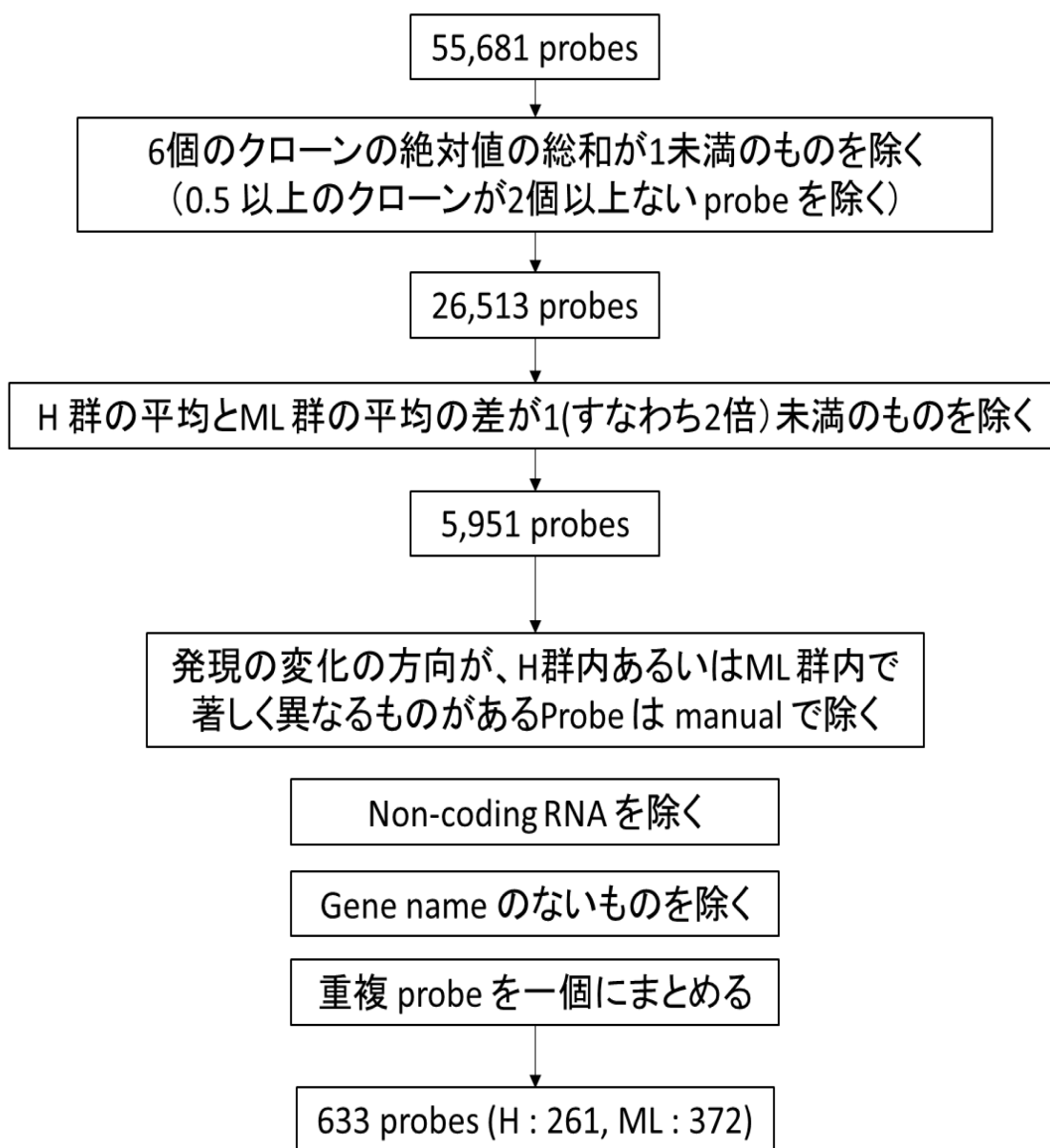
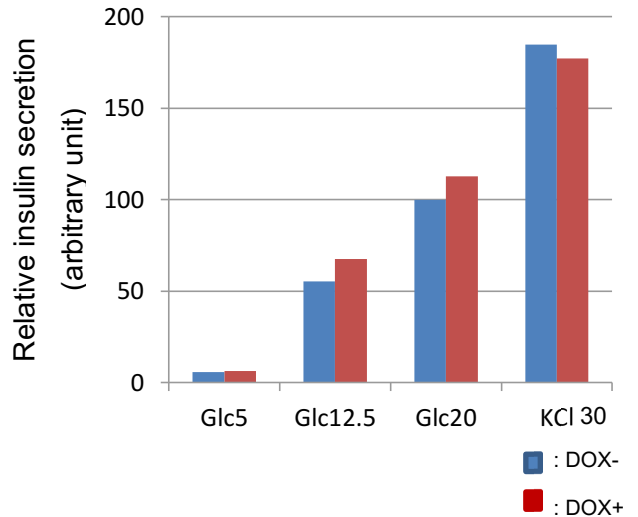
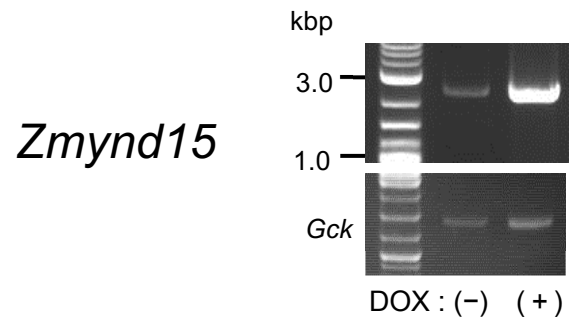
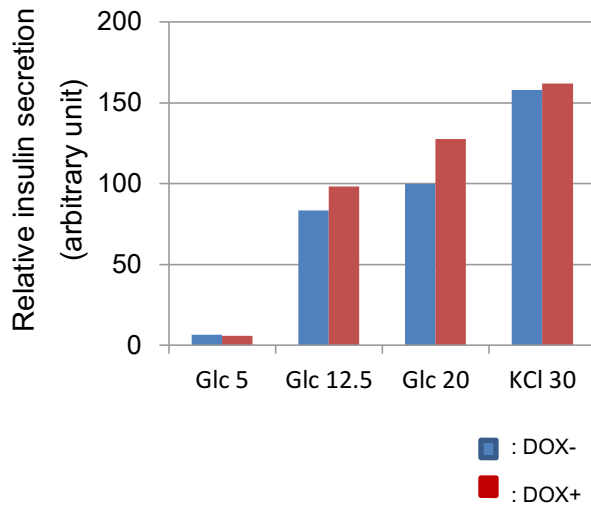
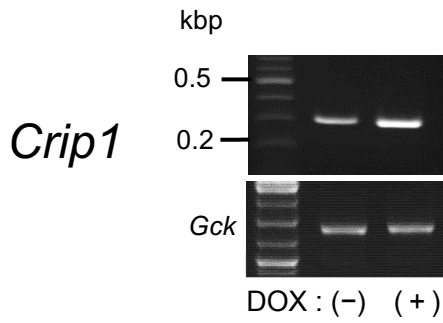
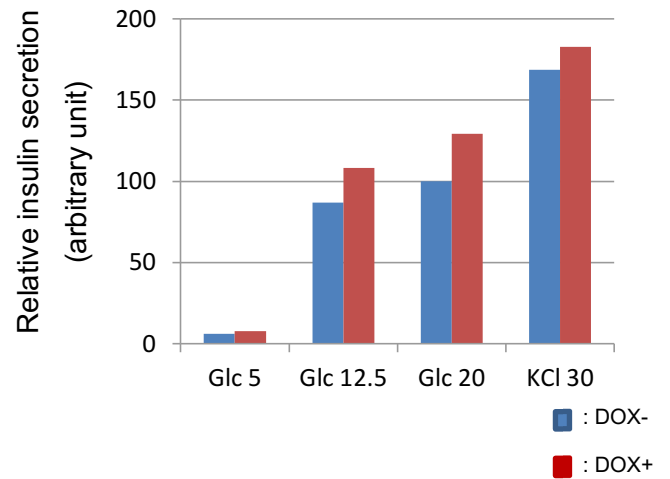
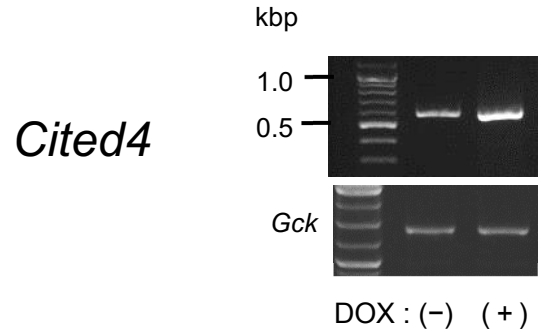
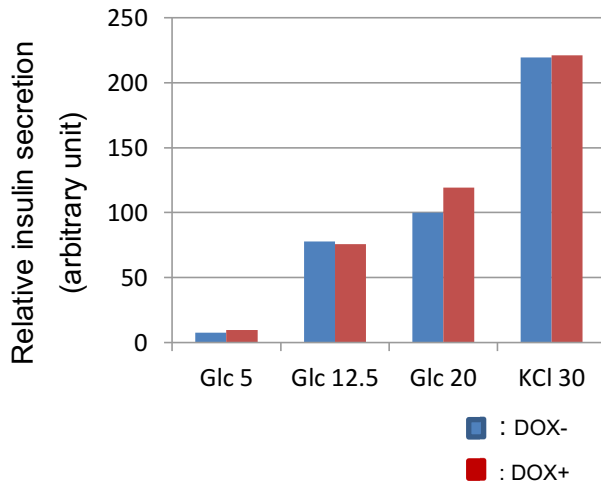
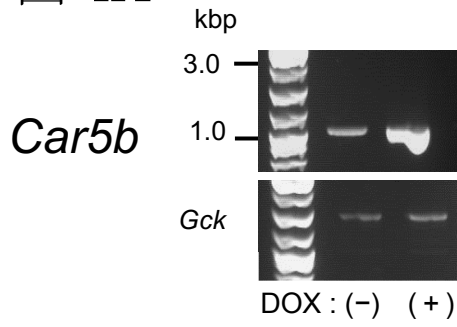


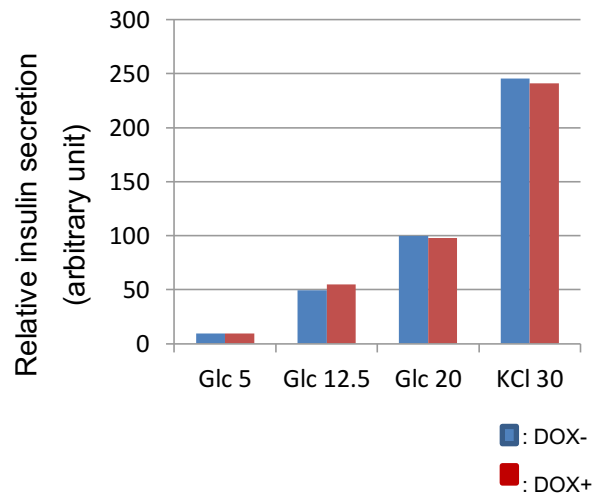
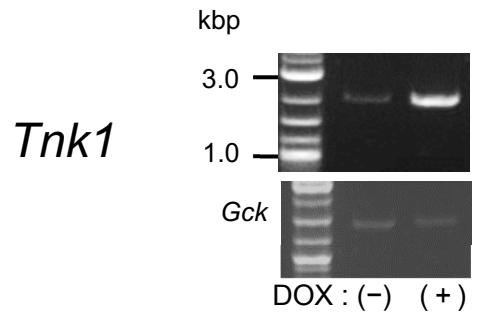
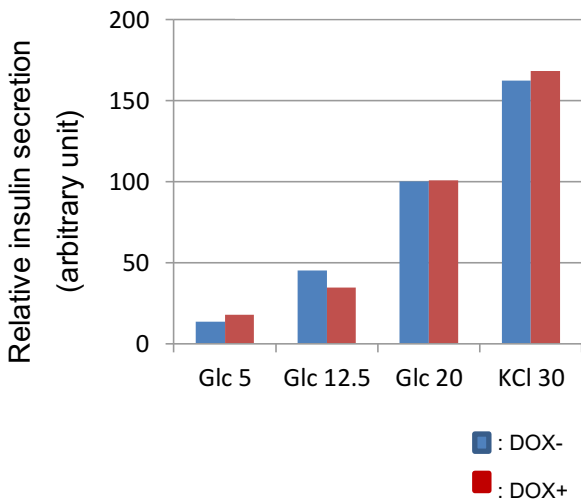
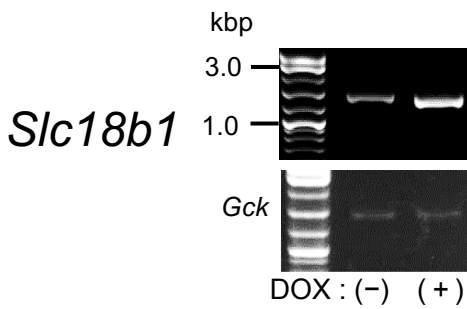
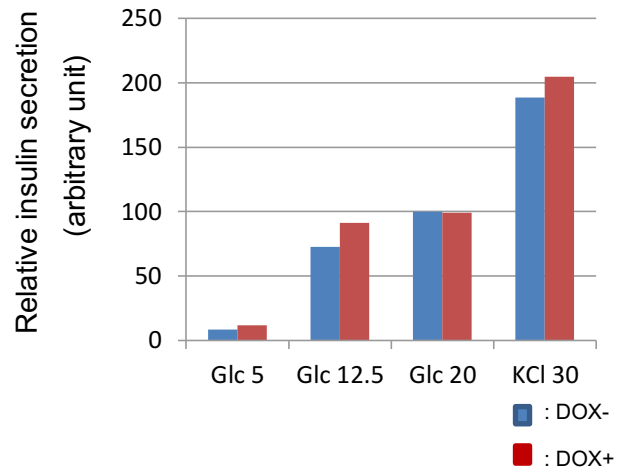
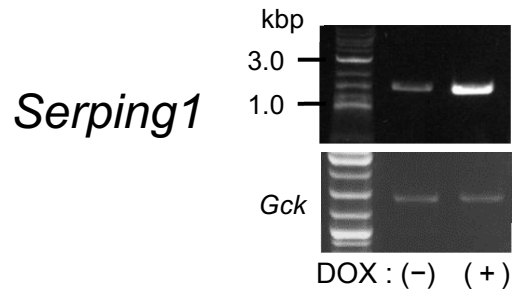
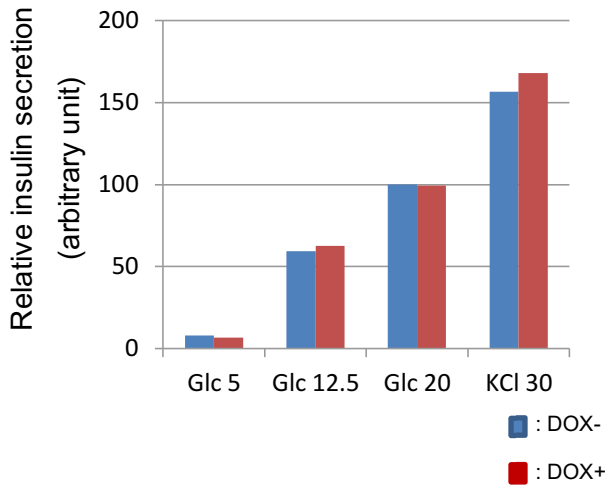
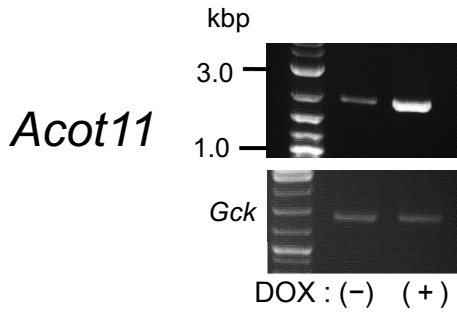
図 3



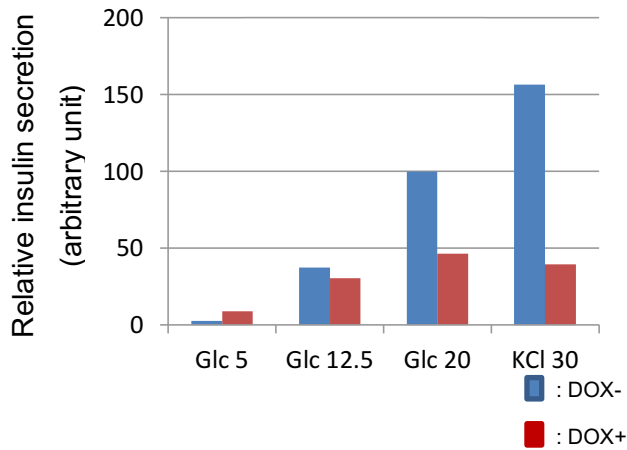
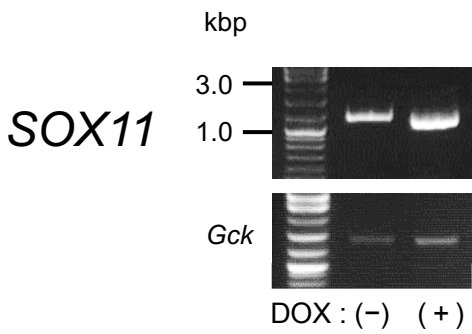
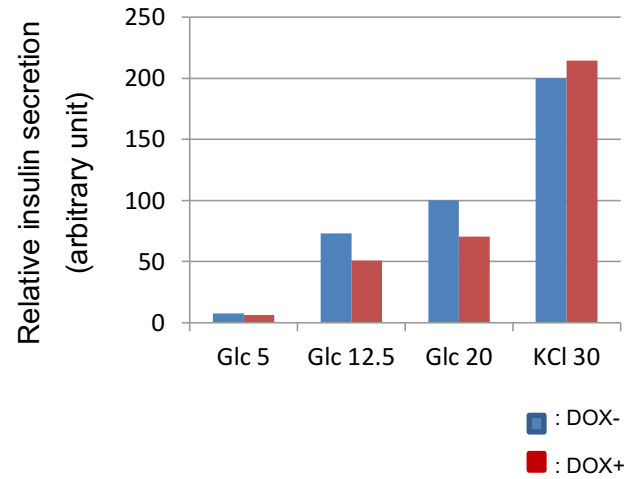
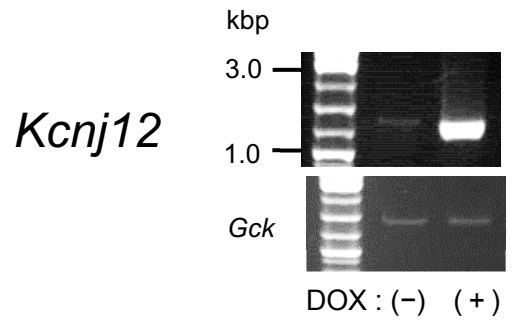
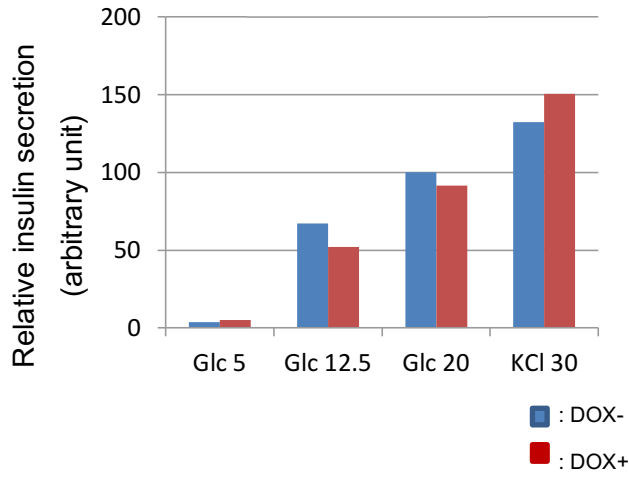
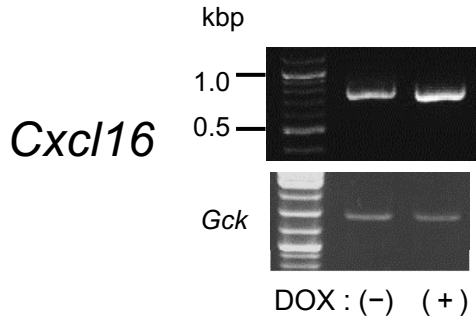
4A

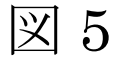


# Figure 4B



☒ 4C





Relative insulin secretory responses  
in dox(+) cells as compared to dox(-) cells

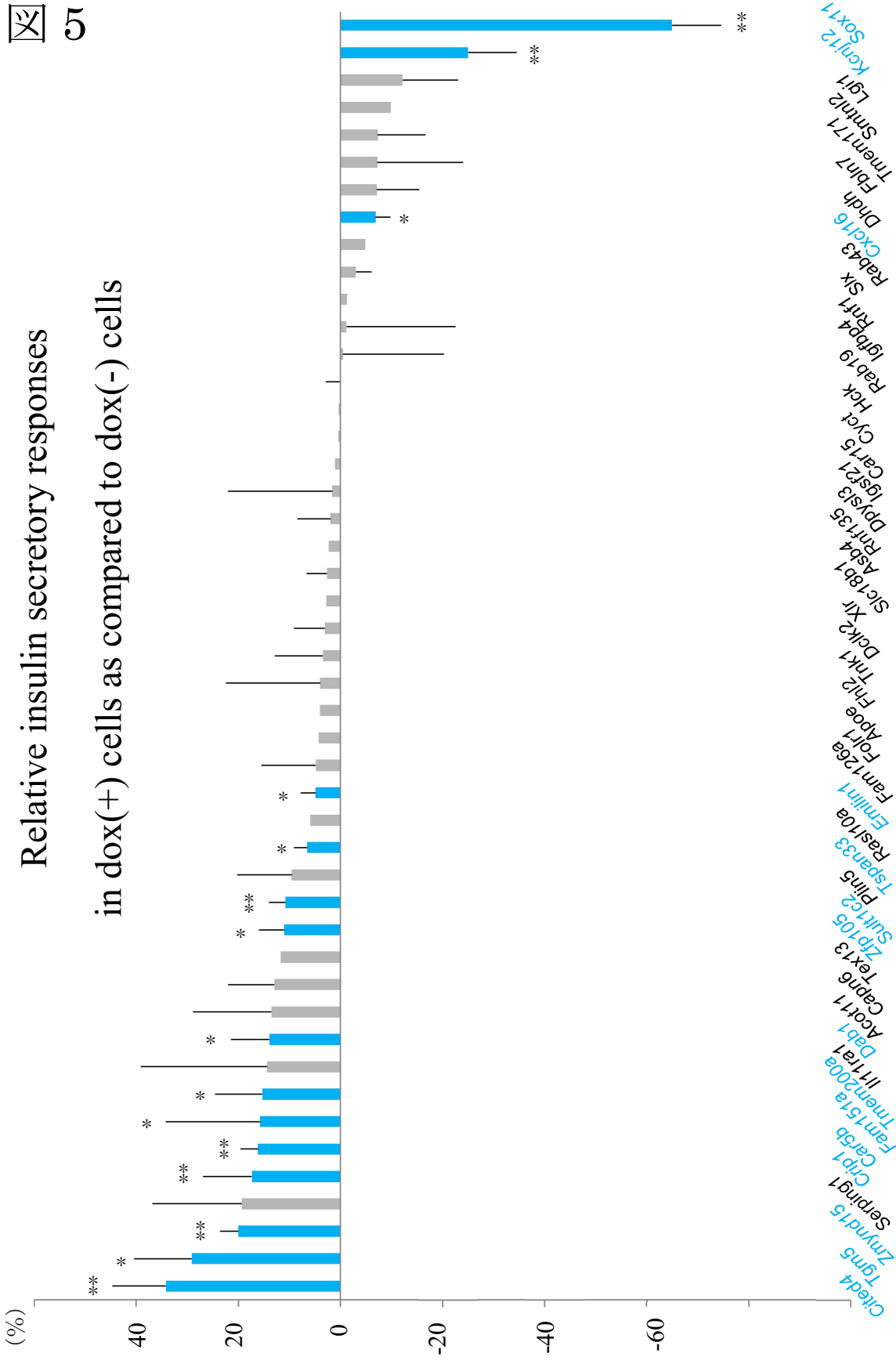
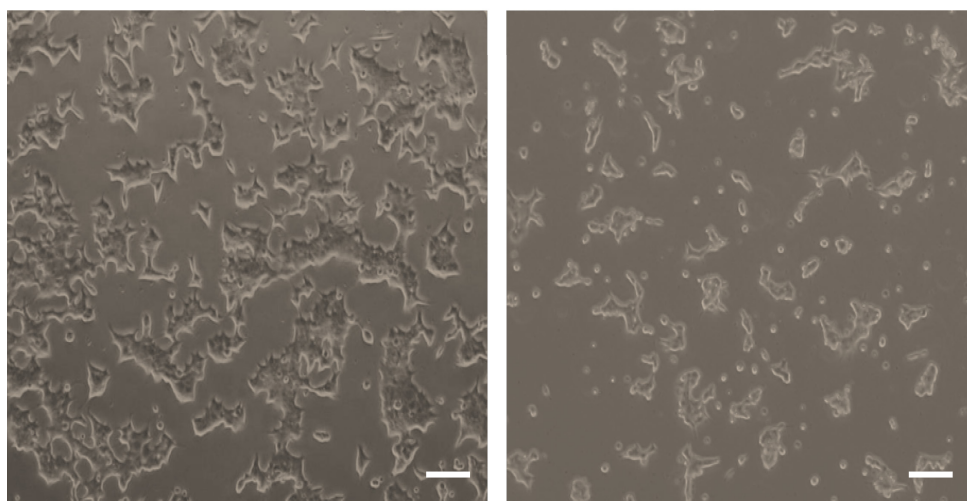




図 6

SOX11 cells



DOX(-)

DOX(+)

Figure 7

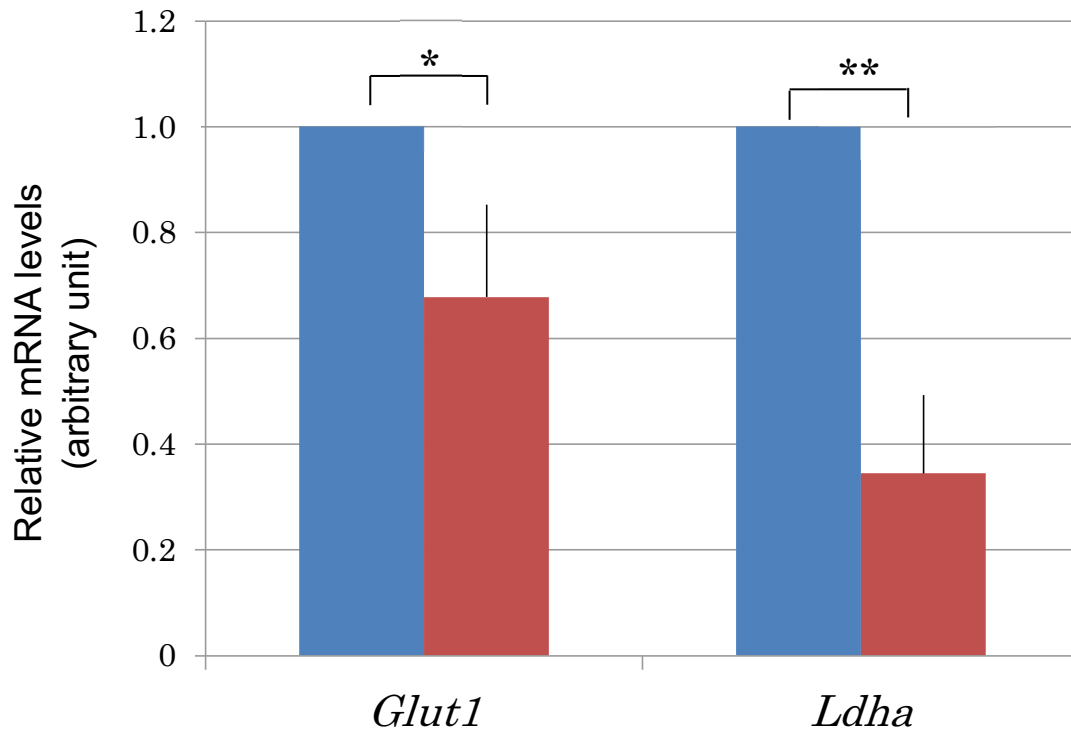
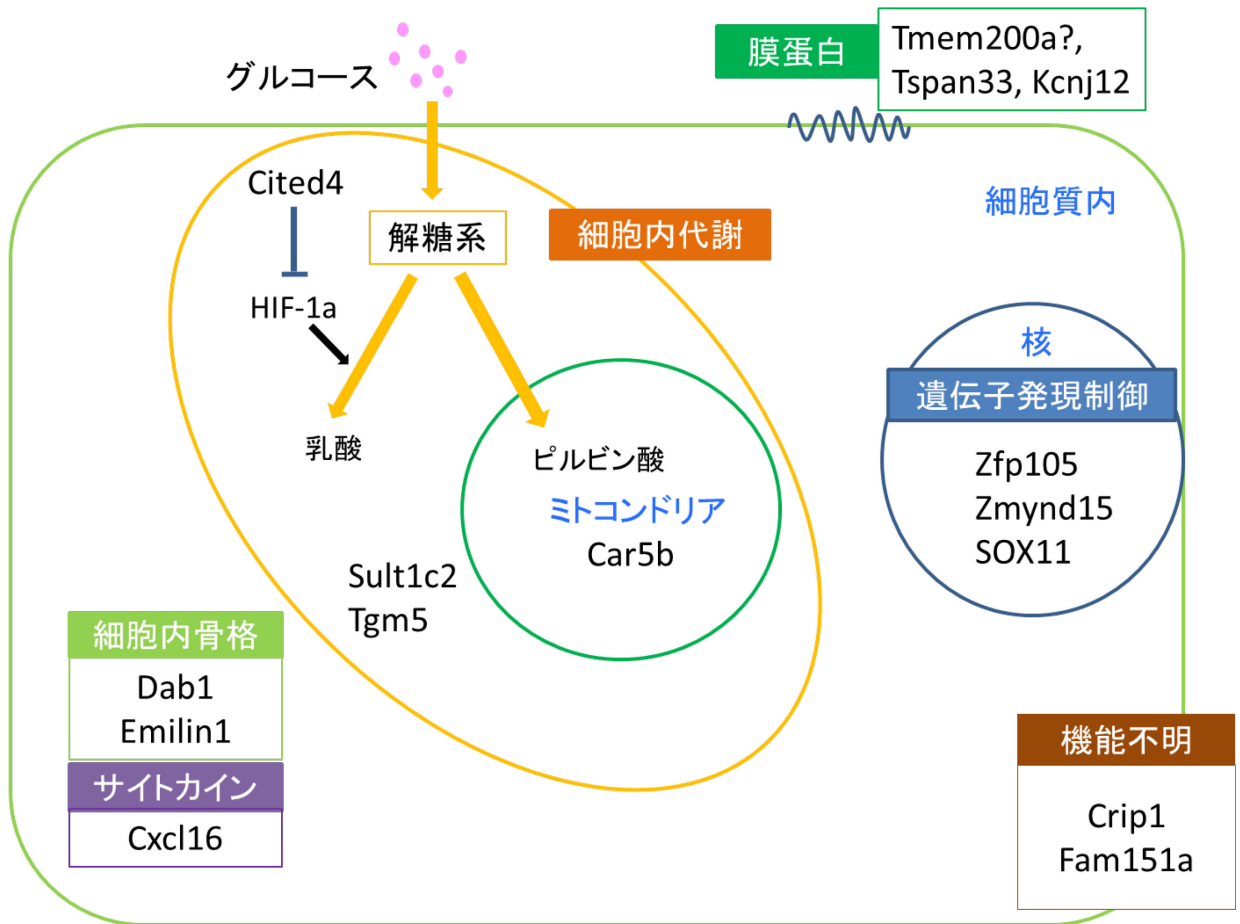


図 8



## XI. 【図説明】

図 1.  $\beta$  細胞内のインスリン分泌の仕組み

A: グルコースは糖輸送担体により細胞内に取り込まれ、グルコキナーゼから始まる解糖系により代謝され、その最終産物であるピルビン酸がミトコンドリア内に流入する。ミトコンドリア内では、ピルビン酸が TCA 回路で代謝される過程で形成されたプロトン勾配を利用して、ATP 合成酵素が ADP から ATP を産生する。その結果 ATP/ADP 比が上昇すると、 $K_{ATP}$  チャンネルが閉鎖され、細胞膜電位の脱分極が電位依存性  $Ca^{2+}$  チャンネルを開口させ、細胞内に流入した  $Ca^{2+}$  がインスリン分泌顆粒の開口・分泌を惹起する。

B: 膜電位  $E_m$  は以下の式で表される。

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[K^+]_o + P_{Na}[Na^+]_o + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_o}$$

( $R$  = 気体定数(8.31 J/mol/K)、 $T$  = 絶対温度( $^{\circ}C + 273$ )、 $F$  = ファラデー定数、 $[ion]_o$  = 細胞外イオン濃度、 $[ion]_i$  = 細胞内イオン濃度、 $P$  = イオンの透過係数)

膜の静止状態で  $P_{Na} \doteq P_{Cl} \doteq 0$  と考えると、膜電位はカリウム電位により規定される。細胞に KCl 溶液を加えると、細胞外のカリウム濃度が上昇し、細胞膜が脱分極する。細胞膜の脱分極が電位依存性  $Ca^{2+}$  チャンネルを開口させ、細胞内に流入した  $Ca^{2+}$  がインスリン分泌顆粒の開口・分泌を惹起する。

一方、細胞膜を KCl により脱分極させた状態であってもインスリン分泌量はグルコース濃度に依存的に変化することが知られており、グルコースは  $K_{ATP}$  チャンネル非依存的にもインスリン分泌に関与していると考えられている。

## 図 2. グルコース応答性の異なる MIN6 細胞サブクローンの同定

- A. 私たちの教室で樹立され、保存されていた MIN6 細胞のサブクローン 13 個について、グルコース 5 mM（青色）と 20 mM（赤色）でのインスリン分泌応答を検討した。同様な結果が得られた 2 回の実験の 1 つを示す。
- B. 図 2 A の 13 クローンのうち、グルコース応答性が高いクローン（high responder: H1, H2, H3）を 3 個とグルコース応答性の比較的低いクローン（moderately low responder: ML1, ML2, ML3）を 3 個選別した。図 1A の HIcl-3 が H1、HIcl-4 が H2、HIcl-9 が H3 と対応する。また、HIcl-1 が ML1、HIcl-2 が ML2、HIcl-10 が ML3 と対応する。選別した 3 個のグルコース応答性が高いクローン（high responder: H1, H2, H3）と 3 個のグルコース応答性の比較的低いクローン（moderately low responder: ML1, ML2, ML3）のグルコース 5 mM（青色）、20 mM（赤色）、KCl 30 mM（緑色）に対するインスリン分泌応答を示す。棒グラフは  $\text{mean} \pm \text{S.D.}$ ,  $n = 3$ 。
- C. 3 個のグルコース応答性が高いクローンと 3 個のグルコース応答性の比較的低いクローンの細胞内インスリン含量を比較したグラフ。

## 図 3. マイクロアレイから候補遺伝子 636 個を抽出する方法

マイクロアレイにより得られたデータをもとに、約 56,000 個の遺伝子から、H 群、ML 群で発現に明らかな違いが認められた遺伝子 633 個を抽出した方法の流れの一覧図。

図 4. RMCE 法により作製した遺伝子導入細胞でのドキシサイクリン (DOX) による発現誘導の効果

- A. 3 回以上のインスリン分泌実験で有意に 20 mM グルコースによるインスリン分泌応答が増強した遺伝子の結果のうち代表的な 4 個について、代表的な 1 つのインスリン分泌実験の結果を示す。グラフは DOX- の 20mM グルコースのインスリン分泌量を 100 として換算したもので、青が DOX - のコントロールで、赤が DOX を加えて、目的遺伝子を過剰発現させた値を示す。グルコキナーゼ (*Gck*) の遺伝子の発現 (1,398 bps) をサンプル量が同等であることを示すためのコントロールとした。
- B. 3 回以上の実験で 20 mM グルコースによるインスリン分泌応答が有意な変化を示さなかった遺伝子の結果のうち代表的な 4 個の遺伝子について、代表的な 1 つのインスリン分泌実験の結果を示す。グルコース発現の誘導は、RT-PCR により確認した (上部のパネル)。
- C. 3 回以上の実験で有意に 20 mM グルコースによるインスリン分泌応答が減少した 3 個の遺伝子について、代表的な 1 つのインスリン分泌実験の結果を示す。グルコース発現の誘導は、RT-PCR により確認した (上部のパネル)。

図 5. DOX による導入遺伝子発現誘導がインスリン分泌に及ぼす効果

47 個それぞれの遺伝子の過剰発現が 20 mM グルコースによるインスリン分泌に与える効果を増強の高い順に左から並べた。3 回以上の実験で有意な変化を示したものは、水色で示した。棒グラフは  $\text{mean} \pm \text{S.E.}$ ,  $n = 3$ .  $P^* < 0.05$ ,  $P^{**} < 0.01$ 。

図 6. *Sox11* 遺伝子導入細胞において SOX11 発現が細胞の生存に及ぼす影響

DOX を加えて 36 時間後の細胞数および細胞形態の変化。 Bar: 50  $\mu\text{m}$  。

図 7. *Cited4* 遺伝子導入細胞において CITED4 発現が *Glut1* および *Ldha* mRNA 量に及ぼす効果。

定量 PCR 法により、*Glut1* および *Ldha* mRNA 量を測定し、 $\beta$ -actin の mRNA 量で補正した。mean  $\pm$  S.E、 n = 3。

*Glut1* mRNA の定量に用いた primer の配列は 5'-GCTTATGGGCTTCTCCAAACT-3' と 5'-GGTGACACCTCTCCCACATAC-3' であり、*Ldha* mRNA の定量には、5'-TGTCTCCAGCAAAGACTACTGT-3' と 5'-GACTGTACTTGACAATGTTGGGA-3' を用いた。

図 8. グルコース応答性インスリン分泌に影響を与えると同定された 15 遺伝子  $\beta$  細胞で想定される機能。

本実験で遺伝子を過剰発現させてインスリン分泌試験を行い、グルコース 20 mM でコントロール群との比較でインスリン分泌が有意差をもって増加、または減少した遺伝子 15 個の膵  $\beta$  細胞での機能の予想模式図。

## XI. 【引用文献】

1. 葛谷 健, 中川昌一, 佐藤 譲, 金澤康徳, 岩本安彦 他 (1999) 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病. 42; 385-404.
2. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. (2009) Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 373: 1773-1779.
3. Hotta N, Nakamura J, Iwamoto Y, Ohno Y, Kasuga M, et al. Causes of Death in Japanese Diabetics Based on the Results of a Survey of 18,385 Diabetics during 1991-2000: Report of Committee on Cause of Death in Diabetes Mellitus. *Journal of the Japan Diabetes Society*. 50, 47-61.
4. Kodama K, Damon T, Yamada S, Toda T, Chirag JP, et al. (2013) Ethnic differences in the relationship between insulin sensitivity and insulin response. *Diabetes Care*. 36: 1789-1796.
5. Hara K, Shojima N, Hosoe J, Kadowaki T. (2014) Genetic architecture of type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 452: 213-220.
6. Henquin JC. (2000) Triggering and amplifying pathway of regulation of insulin secretion by glucose. *Diabetes*. 49: 1751-1760.
7. Maechler P. (2013) Mitochondrial function and insulin secretion. *Mol Cell Endocrinol*. 379: 12-18.
8. Miyazaki J, Araki K, Yamato E, Ikegami H, Asano T, et al. (1990) Establishment of a pancreatic beta cell line that retains glucose-inducible insulin secretion: special reference to expression of glucose transporter isoforms. *Endocrinology*. 127: 126-132.
9. Ishihara H, Asano T, Tsukuda K, Katagiri H, et al. (1993) Pancreatic beta cell line MIN6 exhibits characteristics of glucose metabolism and glucose-stimulated insulin secretion similar to those of normal islets. *Diabetologia*. 36: 1139-1145.
10. Minami K, Yano H, Miki T, Nagashima K, Wang CZ, et al. (2000) Insulin secretion and differential gene expression in glucose-responsive and -unresponsive MIN6 sublines. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 279: E773-781.



11. Lilla V, Webb G, Rickenbach K, Maturana A, Steiner DF, et al. (2003) Differential gene expression in well-regulated and dysregulated pancreatic beta cell (MIN6) sublines. *Endocrinology*. 144: 1368-1379.
12. O'Driscoll L, Gammell P, McKiernan E, Ryan E, Jeppesen PB, et al. (2006) Phenotypic and global gene expression profile changes between low passage and high passage MIN-6 cells. *J Endocrinol*. 191: 665-676.
13. Yamato E, Tashiro F, Miyazaki J. (2013) Microarray analysis of novel candidate genes responsible for glucose-stimulated insulin secretion in mouse pancreatic  $\beta$  cell line MIN6. *PLoS ONE*. 8: e61211.
14. Fadista J, Vikman P, Laakso EO, Mollet IG, Esguerra JL, et al. (2014) Global genomic and transcriptome analysis of human pancreatic islets reveals novel genes influencing glucose metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 111: 13924-19929.
15. 古川麻美. 高効率遺伝子導入を可能とするインスリン分泌細胞株の樹立とその応用 (2015) 日本大学医学研究科博士課程 学位論文
16. Johansson SM, Salehi A, Sandström ME, Westerblad H, Lundquist I, et al. (2007) A1 receptor deficiency causes increased insulin and glucagon secretion in mice. *Biochem Pharmacol*. 3; 74: 1628-1635.
17. Ramracheya RD, Muller DS, Wu Y, Whitehouse BJ, Huang GC, et al. (2006) Direct regulation of insulin secretion by angiotensin II in human islets of Langerhans. *Diabetologia*. 49: 321-331.
18. Xu H, Abuhatzira L, Carmona GN, Vadrevu S, Satin LS, et al. (2015) The Ia-2 $\beta$  intronic miRNA, miR-153, is a negative regulator of insulin and dopamine secretion through its effect on the *Cacna1c* gene in mice. *Diabetologia*. 58: 2298-2306
19. Gunton JE, Sisavanh M, Stokes RA, Satin J, Satin LS, et al. (2012) Mice deficient in GEM GTPase show abnormal glucose homeostasis due to defects in beta-cell calcium handling. *PLoS One*. 7: e39462.
20. Yu M, Lizarzaburu M, Motani A, Fu Z, Du X, et al. (2013) Aminopyrazole-Phenylalanine Based GPR142 Agonists: Discovery of Tool Compound and in Vivo Efficacy Studies. *ACS Med Chem Lett*. 1; 4: 829-834.

21. Brown ML, Ungerleider N, Bonomi L, Andrzejewski D, Burnside A, et al. (2014) Effects of activin A on survival, function and gene expression of pancreatic islets from non-diabetic and diabetic human donors. *Islets*. 6: e1017226.
22. Clément S, Krause U, Desmedt F, Tanti JF, Behrends J, et al. (2001) The lipid phosphatase SHIP2 controls insulin sensitivity. *Nature*. 409: 92-97.
23. Li XN, Herrington J, Petrov A, Ge L, Eiermann G, et al. (2013) The role of voltage-gated potassium channels Kv2.1 and Kv2.2 in the regulation of insulin and somatostatin release from pancreatic islets. *J Pharmacol Exp Ther*. 344: 407-416.
24. Freeman H, Shimomura K, Horner E, Cox RD, Ashcroft FM. (2006) Nicotinamide nucleotide transhydrogenase: a key role in insulin secretion. *Cell Metab*. 3: 35-45.
25. Uchida T, Iwashita N, Ohara-Imaizumi M, Ogihara T, Nagai S, et al. (2007) Protein kinase Cdelta plays a non-redundant role in insulin secretion in pancreatic beta cells. *J Biol Chem*. 282: 2707-2716.
26. Cai T, Hirai H, Zhang G, Zhang M, Takahashi N, et al. Deletion of Ia-2 and/or Ia-2 $\beta$  in mice decreases insulin secretion by reducing the number of dense core vesicles. *Diabetologia*. 54: 2347-2357.
27. Li J, Li Q, Tang J, Xia F, Wu J, et al. (2015) Quantitative Phosphoproteomics Revealed Glucose-Stimulated Responses of Islet Associated with Insulin Secretion. *J Proteome Res*. 14: 4635-4646.
28. Fadista J, Vikman P, Laakso EO, Mollet IG, Esguerra JL, et al. (2014) Global genomic and transcriptomic analysis of human pancreatic islets reveals novel genes influencing glucose metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 111: 13924-13929.
29. Meulen TVD, Donaldson CJ, Caceres E, Hunter AE, Zitron CC, et al. (2015) Urocortin3 mediates somatostatin-dependent negative feedback control of insulin secretion. *Nature Medicine*. 21: 769-776.
30. Hodson DJ, Mitchell RK, Marselli L, Pullen TJ, Gimeno Brias S, et al. (2014) ADCY5 couples glucose to insulin secretion in human islets. *Diabetes*. 63: 3009-3021.

31. Anastasiou V, Ninou E, Alexopoulou D, Stertmann J, Müller A, et al. (2015) Aldehyde dehydrogenase activity is necessary for beta cell development and functionality in mice. *Diabetologia* [Epub ahead of print].
32. Nitert MD, Nagorny CLF, Wedt A, Eliasson L, Mulder H. (2008) Cav1.2 rather than Cav1.3 is coupled to glucose-stimulated insulin secretion in INS-1 832/13 cells. *Journal of Molecular Endocrinology*. 41: 1-11.
33. Ayse G, Kayali, Ana D, Lopez, Hao E, Hinton A, Hayek A, et al. (2012) The SDF-1 $\alpha$ /CXCR4 axis is required for proliferation and maturation of human fetal pancreatic endocrine progenitor cells. *PLoS One*. 7: e38721.
34. Tang C, Ahmed K, Gille A, Lu S, Gröne HJ, et al. (2015) Loss of FFA2 and FFA3 increases insulin secretion and improves glucose tolerance in type 2 diabetes. *Nature Medicine*. 21: 173-177.
35. Ahrén B, Pacini G, Wynick D, Wierup N, Sundler F. (2004) Loss-of-function mutation of the galanin gene is associated with perturbed islet function in mice. *Endocrinology*. 145: 3190-3196.
36. Barreto SG, Bazargan M, Zotti M, Hussey DJ, Sukocheva OA, et al. (2011) Galanin receptor 3 - a potential target for acute pancreatitis therapy. *Neurogastroenterology & Motility*. 23: e141-151.
37. Brown ML, Ungerleider N, Bonomi L, Andrzejewski D, Burnside A, et al. (2014) Effects of activin A on survival, function and gene expression of pancreatic islets from non-diabetic and diabetic human donors. *Islets*. 6: e1017226.
38. Jacobson DA, Kuznetsov A, Lopez JP, Kash S, Ämmälä CE, et al. (2007) Kv2.1 ablation alters glucose induced islet electrical activity, enhancing insulin secretion. *Cell Metab*. 6: 229-235.
39. Olbrot M, Rud J, Moss LG, Sharma A. (2002) Identification of beta-cell-specific insulin gene transcription factor RIPE3b1 as mammalian MafA. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 99: 6737-6742.
40. Nomoto H, Kondo T, Miyoshi H, Nakamura A, Hida Y. (2015) Inhibition of small Maf function in pancreatic beta cells improves glucose tolerance through the enhancement of insulin gene transcription and insulin secretion. *Endocrinology*. 156: 3570-3580.

41. Smith SB, Ee HC, Conners JR, German MS. (1999). Paired-homeodomain transcription factor Pax4 acts as a transcriptional repressor in early pancreatic development. *Mol Cell Biol.* 19: 8272-8280.
42. Uchida T, Iwashita N, Ohara-Imazumi M, Ogihara T, Nagai S, et al. (2007) Protein kinase C $\delta$  plays a non-redundant role in insulin secretion in pancreatic  $\beta$  cells. *The Journal of biological chemistry.* 282: 2707-2716.
43. Vasavada RC, Wang L, Fujinaka Y, Takane KK, Rosa TC, et al. (2007) Protein kinase C-zeta activation markedly enhances beta-cell proliferation: an essential role in growth factor-mediated beta-cell mitogenesis. *Diabetes.* 56: 2732-2743.
44. Sjölander J, Westermark GT, Renström E, Blom AM. (2012) Islet amyloid polypeptide triggers limited complement activation and binds complement inhibitor C4b-binding protein, which enhances fibril formation. *J Biol Chem.* 287: 10824-10833.
45. Guttula SV, Rao AA, Sridhar GR, Chakravarthy MS, Nageshwararo K, et al. (2010) Cluster analysis and phylogenetic relationship in biomarker identification of type 2 diabetes and nephropathy. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 30: 52-56.
46. Feldmann B, Jehle PM, Mohan S, Lang GE, Lang GK, et al. (2000) Diabetic retinopathy is associated with decreased serum levels of free IGF-I and changes of IGF-binding proteins. *Growth Horm IGF Res.* 10: 53-59.
47. Ahluwalia TS, Allin KH, Sandholt CH, Sparsø TH, Jørgensen ME, et al. (2015) Discovery of coding genetic variants influencing diabetes-related serum biomarkers and their impact on risk of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 100: E664-671.
48. Fox SB, Braganca J, Turley H, Campo L, Han C, Gatter KC, et al. (2004) CITED4 inhibits hypoxia-activated transcription in cancer cells, and its cytoplasmic location in breast cancer is associated with elevated expression of tumor cell hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ . *Cancer Res.* 64: 6075-6081.
49. Cantley J, Grey ST, Maxwell PH, Withers DJ. (2010) The hypoxia response pathway and  $\beta$ -cell function. *Diabetes Obes Metab. Suppl 2:* 159-167.

50. Konermann S, Brigham MD, Trevino AE, Joung J, Abudayyeh OO, et al. (2013) Genome-scale transcriptional activation by an engineered CRISPR-Cas9 complex. *Nature*. 517: 583-588.
51. Gilbert LA, Horikebeck MA, Adamson B, Villalta JE, Chen Y, et al. (2014) Genome-scale CRISPR-mediated control of gene repression and activation. *Cell*. 159: 647-661.
52. Shah GN, Rubbelke TS, Hendin H, Nguyen H, Waheed A, et al. (2013) Targeted mutagenesis of mitochondrial carbonic anhydrases VA and VB implicates both enzymes in ammonia detoxification and glucose metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 110: 7423-7428.
53. Davis BA, Blanchard RK, Lanningham-Foster L, Cousins RJ. (1998) Structural characterization of the rat cysteine-rich intestinal protein gene and overexpression of this LIM-only protein in transgenic mice. *DNA Cell Biol*. 17: 1057-1064.
54. Dong W, Albers JJ, Vuletic S. (2009) Phospholipid transfer protein reduces phosphorylation of tau in human neuronal cells. *J Neurosci Res*. 87: 3176-3185.
55. Benner C, van der Meulen T, Caceres E, Tigyi K, Donaldson CJ, et al. (2014) Transcriptional landscape of mouse beta cells compared to human beta cells reveals notable species differences in long non-coding RNA and protein-coding gene expression. *BMC Genomics*. 15: 620.
56. L. Zacchigna, C. Vecchione, A. Notte, M. Cordenonsi, S. Dupont, et al. (2006) *Emilin1* links TGF- $\beta$  maturation to blood pressure homeostasis. *Cell*. 124, 929-942.
57. Weinshilboum RM, Otterness DM, Aksoy IA, Wood TC, Her C et al. (1997) Sulfation and sulfotransferases 1: Sulfotransferase molecular biology: cDNA and genes. *FASEB J*. 11: 3-14.
58. Russo L, Marsella C, Nardo G, Massignan T, Alessio M, et al. (2013) Transglutaminase 2 transamidation activity during first-phase insulin secretion: natural substrates in INS-1E. *Acta Diabetol*. 50: 61-71.
59. Porzio O, Massa O, Cunsolo V, Colombo C, Malaponti M, et al. (2007) Missense mutations in the TGM2 gene encoding transglutaminase 2 are found in patients with early-onset type 2 diabetes. *Hum Mutat*. 28: 1150.

60. Hemler ME. (2008) Targeting of tetraspanin proteins—potential benefits and strategies. *Nat Rev Drug Discov.* 7: 747-758.
61. Zhou H, Liu LH, Zhang H, Lei Z, Lan ZJ. (2010) Expression of zinc finger protein 105 in the testis and its role in male fertility. *Mol Reprod Dev.* 77: 511-520.
62. Yan W, Si Y, Staymaker S, Li J, Zheng H, et al. (2010) Zmynd15 encodes a histone deacetylase-dependent transcriptional repressor essential for spermatosis and male fertility. *J Biol Chem.* 285: 31418-31426.
63. Xia Y, Entman ML, Wang Y. (2013). Critical role of CXCL16 in hypertensive kidney injury and fibrosis. *Hypertention.* 62: 1129-1137.
64. Yan L, Figueroa DJ, Christopher P. Austin CP, Liu Y, Bugianesi RM, et al. (2004) Expression of voltage-gated potassium channels in human and rhesus pancreatic islets. *Diabetes.* 53: 597-607.
65. Kamachi Y, Kondoh H. (2013) Sox proteins: regulator of cell fate specification and differentiation. *Development.* 140: 4129-4144.
66. Trevino MB, Machida Y, Hallinger DR, Garcia E, Christensen A, et al. (2015) Perilipin 5 regulates islet lipid metabolism and insulin secretion in a cAMP-dependent manner: implication of its role in the postprandial insulin secretion. *Diabetes.* 64: 1299-1310.
67. Vassy JL, Hivert M-F, Porneala B, Danuriz M, Florez JC et al. (2013) Polygenic type 2 diabetes prediction at the limit of common variant detection. *Diabetes.* 63: 2172-2182.

## 研究業績

田中 彩

I	発表	①一般発表	10
		②特別発表	なし
II	論文	①原著論文	なし
		②症例報告	4 (単 0 / 共 4)
		③総説	1 (単 0 / 共 1)
III	著書		なし

以上

## I 発表

### ① 一般発表

1. 古川麻美, 中崎満浩, 小須田南, 田中彩, 大塚雄一郎, 大川原奈々, 東海林 忍, 山口賢, 江頭富士子, 岡本真由美, 石原寿光: 転院を契機に HbA1c と随時血糖の乖離で発見された異常ヘモグロビン血症の 1 例. 第 50 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会, 横浜市, 2013 年 1 月.
2. 上野のぶ子, 江頭富士子, 小須田南, 田中彩, 大塚雄一郎, 大川原奈々, 東海 忍, 山口賢, 岡本真由美, 中崎満浩, 石原寿光: 肢体障害を有する糖尿病患者における補助具を用いたインスリン自己注射導入の 1 例. 第 50 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会, 横浜市, 2013 年 1 月.
3. 岡本真由美, 江頭富士子, 大川原奈々, 東海林忍, 山口賢, 大塚雄一郎, 古川麻美, 田中彩, 小須田南, 中崎満浩, 石原寿光: 糖尿病病診連携に適さない患者—日本大学医学部附属練馬光が丘病院運営終了に伴う糖尿病専門外来患者の動向. 第 56 回日本糖尿病学会総会, 熊本市, 2013 年 5 月.
4. 田中彩, 東海林忍, 上野のぶ子, 古川麻美, 大塚雄一郎, 大川原奈々, 山口賢, 江頭富士子, 石原寿光: 治療選択に持続血糖モニター (CGM, continuous glucose monitoring) が有用であった反応性低血糖の一例. 第 520 回日本大学医学会例会, 東京, 2013 年 10 月.
5. 大塚雄一郎, 山口賢, 東海林忍, 古川麻美, 田中彩, 小須田南, 上野のぶ子, 大川原奈々, 江頭富士子, 岡本真由美, 石原寿光: インスリン療法中の患者へのシタグリプチン併用による血糖コントロール改善のメカニズム. 第 51 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会, 横浜市, 2014 年 1 月.
6. 古川麻美, 山口賢, 池島碧, 田中彩, 上野のぶ子, 東海林忍, 江頭富士子, 岡本真由美, 吉田好徳, 阿部雅紀, 石原寿光: DPP-4 阻害薬と SU 薬による遷延性低血糖に対してオクトレオチド投与が奏効した症例. 第 57 回日本糖尿病学会総会, 大阪市, 2014 年 5 月.
7. 山口賢, 小須田南, 田中彩, 古川麻美, 大塚雄一郎, 中崎満浩, 石原寿光: 2 型糖尿病における血漿グルカゴン値の新規 ELISA 法と従来型 RIA 法を用いた測定の比較検討. 第 15 回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会, さいたま市, 2014 年 9 月.



8. 大塚雄一郎, 池島碧, 堀田瑛子, 小須田南, 上野のぶ子, 田中彩, 古川麻美, 松島 えり子, 大川原奈々, 東海林忍, 江頭富士子, 山口賢, 石原寿光 : DPP-4 阻害薬テネリグリプチンの臨床効果の検討. 第 58 回日本糖尿病学会総会, 下関市, 2015 年 5 月.
9. Furukawa A, Tanaka A, Kosuda M, Otsuka Y, Yamaguti S, Isihara H : Screening by RMCE-based generation of MIN6 cell transfectants identifies novel genes important for glucose stimulated insulin secretion. Keystone symposia conference: Diabetes : new insights into molecular mechanisms and therapeutic strategies. 京都, 2015 年 10 月.
10. 田中彩, 大塚雄一郎, 堀田瑛子, 荒井秀仁, 小須田南, 上野のぶ子, 古川麻美, 松島 えり子, 大川原奈々, 江頭富士子, 山口賢, 石原寿光 : 塩酸リトドリン投与下の GDM の周産期耐糖能の検討. 第 31 回日本糖尿病・妊娠学会, 東京, 2015 年 11 月.

② 特別発表

なし

II 論文

①原著論文

なし

③ 症例報告

1. 林道夫, 田中彩, 江頭富士子, 島田朗, 小山一憲, 住友秀孝, 水野有三, 及川洋一 : 低血糖が蔓延した認知症合併高齢 SPIDDM の 1 例 : Diabetes Frontier 24 巻 6 号 : 729-737. 2013, 06.
2. 田中彩, 東海林忍, 上野のぶ子, 古川麻美, 大塚雄一郎, 大川原奈々, 山口賢, 江頭富士子, 石原寿光 : 治療選択に持続血糖モニター (CGM, continuous glucose monitoring) が有用であった反応性低血糖の一例. 日大医学雑誌 72 巻 6 号 : 340-341. 2013, 12.

3. 古川麻美, 中崎満浩, 小須田南, 田中彩, 大塚雄一郎, 大川原奈々, 東海林忍, 山口賢, 江頭富士子, 岡本真由美, 石原寿光: 転院を契機に HbA1c と随時血糖の乖離で発見された異常ヘモグロビン血症の 1 例. 糖尿病 56 巻 7 号: 460. 2013, 07.
4. 大塚雄一郎, 山口賢, 東海林忍, 古川麻美, 田中彩, 小須田南, 上野のぶ子, 大川原奈々, 江頭富士子, 岡本真由美, 石原寿光: インスリン療法中の患者へのシタグリプチン併用による血糖コントロール改善のメカニズム. 糖尿病 57 巻 6 号: 479. 2014, 06.

④ 総説

1. 田中彩, 石原寿光: DPP-4 阻害薬との併用に適した薬剤はどれですか? 治療 96 巻 6 号: 980-982. 2014, 06.

Ⅲ 著書

なし