

第6章 毛髪分析による医学生物学的影響に関する研究

寺田 昌弘¹、山田 深²、東端 晃¹、馬嶋 秀行³、石岡 憲昭¹、向井 千秋²

1. 背景

国際宇宙ステーションの運用が本格的に始まり宇宙飛行士の長期宇宙滞在が実現した現在、軌道上滞在中に生じる様々な身体的・心理的ストレスの影響を評価することは、宇宙飛行士の健康管理のために極めて重要な課題である。独立行政法人宇宙航空研究開発機構(JAXA)は宇宙飛行士の毛髪に着目し、毛幹ならびに毛根の解析によって健康状態に関する情報を検出することを目指して、軌道上医学実験「長期宇宙滞在宇宙飛行士の毛髪分析による医学生物学的影響に関する研究(“Hair”)」を2009年より実施している[1]。サンプルとしての取得が容易である毛髪を用いた分析は、宇宙環境における医学生物学的影響を客観的に判定する手段として、また、軌道上滞在中の健康評価技術の開発にもつながる方法としても有望である。

毛髪は生体の一部であり、ヒトの外部環境応答としての生理的变化を知るためのよい材料である[2,3,4]。一方、毛幹部には体内含有微量元素(ミネラル)の短期および長期変動が記録されていくため、毛幹の特定位置における含有ミネラルを解析することにより、ある特定時期の生体の状態を知ることができる[5,6]。例えば、金属汚染環境に曝された毛髪中にはHg, Cd, As, Pbといった金属元素が検出されることが報告されている[7]ほか、毛幹含有ミネラル分析は法医学分野や環境汚染評価[8,9,10,11]、栄養状態・健康状態の評価といった多くの分野ですでに実用されている[12,13]。これまでに我々は地上でのモデル動物実験において、14日間の後肢懸垂後、ラットの体毛中のミネラル濃度に変化が生じているという結果を得ている[1]が、同様に宇宙と地上、日本と南極など環境の差によってヒトの毛幹含有ミネラルにも変化が生じるものと予測される。一方、毛根部はストレスなどの様々な外部要因に敏感に応答することから、そこから抽出される分子を分析することにより、生体影響を遺伝子・タンパク質レベルで解析することができる[14,15]。毛根から抽出した遺伝子の解析によって、時計遺伝子の発現変化から生体リズムが検出できるという報告もなされている[16]。

今回の研究では、軌道上実験 Hair で実施しているものと同様の解析手法を用い、南極地域観測隊員を対象とした毛髪の解析を実施した。特殊環境という点において、南極地域観測隊員における基地での生活は閉鎖環境での長期滞在や変則的日照リズムといった宇宙での生活との共通項を有する。南極は宇宙の模擬環境として活用することが可能であり、NASAをはじめとした各宇宙局も軌道上医学研究の比較対照を得る場所として極地環境の利用を検討している。両者を比較することで、宇宙環境に固有の微小重力や放射線の影響をより明確に検討することができ、宇宙医学の観点から非常に有用な知見を得ることができると考えられる。また、毛髪をターゲットとして南極地域観測隊員と宇宙飛行士を比較した研究はこれまで国内外になく、本研究は基礎科学的な観点からも独創的かつ先進的な研究であるといえる。

¹ 宇宙航空研究開発機構 ISS 科学プロジェクト室

² 宇宙航空研究開発機構宇宙医学生物学研究室

³ 鹿児島大学

2. 方法

<サンプル取得>

本実験内容は、JAXA 倫理委員会「人間を対象とする研究開発倫理審査委員会」で承認されたものである。インフォームドコンセントを得た第 51 次南極地域観測隊員 6 名(男性 5 名、女性 1 名)から毛髪を採取した。サンプルの採取は、約 12 カ月に及ぶ南極滞在期間中に 3 カ月毎に合計 4 回実施した。側頭および後頭部からピンセットを用いて毛根を含む 5 本の毛髪を、被験者同士がお互いに抜き合って採取した。毛髪は採取後ただちに冷凍庫(-30°C)で保存した。また、これとは別に毛幹解析用のサンプルとして、一つまみの毛髪を根元付近からハサミで切断して採取し、毛根付き毛髪と同様に冷凍保存した。これらの採取したサンプルは南極滞在終了後に国立極地研究所に持ち帰られ、その後、筑波宇宙センターに輸送し、さらに解析まで-80°Cで凍結保存した。

<毛幹解析>

根本付近で切断してサンプリングした毛幹を用い、26 種類(Li, Be, B, Na, Mg, Al, P, K, Ca, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ge, As, Br, Se, Mo, Cd, I, Hg, Pb)のミネラル成分を定量した。毛幹 70 mg を 50 ml のプラスチックチューブに集め、0.01% Triton/Acetone で 2 回洗浄[7]した後、洗浄した毛幹を 10 ml の 6.25% Tetramethylammonium Hydroxide(TMAH、多摩化学、神奈川、日本)、および 150 μ l の内部標準溶液(SPEX CertiPrep, Stanmore, UK)と混合し、75°Cで 2 時間、振盪溶解した。その後、溶液を室温に戻してから 3,000 rpm で遠心をかけ、沈殿物を取り除いた後にミネラル濃度(ng/g または μ g/g body hair(ppb または ppm))を測定した。ミネラル濃度の定量化は、Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry(ICP-MS, Agilent Technologies, Palo Alto, CA)を用いた内部標準法で実施した[7,17,18]。なお、この分析は、ら・べるびい株式会社へ委託した。得られた値は平均値±標準誤差で表し、StatView Packaging Software(Hulinks, 東京、日本)を用いて統計処理を行った。なお、ここでは $P < 0.05$ を有意差があるものと判定した。

<毛根解析>

毛根付き毛髪サンプルを用いて、遺伝子解析を実施した。実体顕微鏡下でマイクロサージェリーナイフを用いて 1 本の毛髪ごとに 2-3 mm 程度の長さで毛根部分を切り出し、これを 0.1-0.2mm の断片(約 15 断片)に切り分け(図 1)した後、800 μ l の ISOGEN 試薬(ニッポン・ジーン、富山、日本)が入ったチューブに回収した。その後、超音波破碎器 Bioruptor UCD-250(コスモバイオ、東京、日本)を用いて 15 秒間つづ、2 回にわたって破碎を行った。以上の前処理の後、これらのサンプルから ISOGEN キット(ニッポン・ジーン、富山、日本)を用いた RNA 抽出を実施した[19]。破碎したサンプルに 200 μ l の Chloroform を加えて 5 分間室温でインキュベートし、15,000 rpm で遠心して沈殿物を単離した。RNA 精製のために 70% Ethanol で沈殿物を洗浄し、風乾の後に 10 μ l の RNA free water(Gibco-BRL, Gaithersburg, MD)で懸濁し、NanoDrop ND-1000 Spectrophotometer(NanoDrop Technologies Inc., Wilmington, DE)を用いて 260 nm で total RNA 量を定量した。さらに Bioanalyzer 2100(Agilent Technologies, Palo Alto, CA)を用いて RNA Integrity Number(RIN Beta Version Software, Agilent Technologies)を評価し、

RNA の定性を行った[20,21](図-2)。RNA が正しく抽出されていることを確認した後、Ambion's MessageAmp aRNA kit (Ambion, Austin, TX)を用いて total RNA を増幅し[22]、Whole Human Genome (4X44K) Oligo Microarray (Agilent Technologies)によるハイブリダイゼーションを行って遺伝子を同定した。Microarray スライドは北海道システムサイエンス株式会社に委託し、データをスキャンした。得られたデータについては GeneSpring software 11.0.1 (Agilent Technologies)を用いて詳細な解析を行った[23]。女性被験者のサンプルは性別による遺伝子発現変化の差異が予想されるために参考データとして取り扱い、男性 5 名のデータを用いて各被験者に共通して発現の増減がみられる遺伝子を同定するとともに、関与する遺伝子のグループや機能を明らかにするために Gene Ontology (GO) 解析[22]ならびに Ingenuity Pathways Analysis (IPA)[24]を実施した。

3. 結果

<毛幹分析>

ミネラル成分の定量化にあたり、ら・べるびい社がこれまで蓄積した毛幹ミネラル成分基礎データと照合させるためには、70 mg 以上のサンプルが必要である。被験者 5 名の内 2 名分についてはサンプル量が不足していたため、分析を実施できなかった。そのため、本分析は 3 名の被験者を対象としてデータの比較を行った。26 種類のミネラル成分の内、LiとBeはそれぞれ検出限界濃度 1.3、1.5 ng/g of hair shaft 以下であった。Li, Be, Cd, Ni, Co, Mn, Hg 以外の 21 種類のミネラル成分については、4 回のサンプリング時期において、濃度がほぼ一定であり変化が見られなかったが、4 種類(Cd, Ni, Co, Mn)のミネラル成分は南極滞在が進むにつれて毛幹中の濃度が減少する傾向がみられた(図-3)。滞在初期(サンプリング 1 回目)に比較して有意差はないものの、滞在后期(サンプリング 4 回目)の Cd, Ni, Co, Mn 濃度はそれぞれ 85.7, 78.0, 70.0, 61.6%まで減少していた($P > 0.05$)。一方、Hg 濃度は南極滞在日数が長くなるにつれて増加し、滞在后期では滞在初期より 108.9%増加していた($P > 0.05$, 図-4)。骨量の変化と直接的に関与する Ca は宇宙飛行士の軌道上滞在中に毛幹含有濃度の変動が予想されるミネラル成分であるが、今回のサンプルの解析結果では含有濃度に変化は見られなかった(図-5)。南極滞在中には、毛幹中の Ca濃度は一定であり、また成人者の基準範囲とも大きくずれることはなかった。

<毛根分析>

男性 5 名のマイクロアレイデータより、1.5 倍の変動を閾値とし、共通して発現が亢進もしくは抑制されている遺伝子を判定した結果を表 1 に示す。5 名中、全例において発現が抑制された遺伝子は 1 つ (RFPL2)、5 名中 4 名で発現が抑制されている遺伝子は 4 つ (CTRL, CYP2C10, GAD1, RFPL2) であった。更に、5 名中 3 名で発現が亢進もしくは抑制された遺伝子として、それぞれ 115 遺伝子(図-6A, 表 2)、119 遺伝子(図-6B, 表 3)が同定された。GO 解析ならびに IPA 解析では、発現に変動のあった遺伝子グループ、遺伝子機能は同定されなかった。

4. 考察

南極地域観測隊員を対象とした詳細な毛髪の解析は、宇宙飛行士の地上対照データを得る方法として有用である。本研究は南極を模擬宇宙環境として活用するため、宇宙飛行士を対象とした軌道上毛髪実験と諸条件を可能な限り一致させた解析を実施した。ただし、サンプル採取時期に関しては、“Hair”研究における宇宙飛行士では①軌道上滞在前 2 回、②軌道上滞在中 2 回、③帰還後 2 回(計 6 回)で実施しているのに対し、観測隊員においては、当初計画していた(1)南極渡航前 1 回、(2)南極滞在中 4 回、(3)日本帰還後 1 回(計 6 回)のサンプリングが南極渡航前後でのスケジュール調整が困難であったため、南極滞在中にしか実施することができなかった。今回の解析では南極滞在中における3カ月ごとの経時的变化を観察するにとどまり、滞在前後の比較は行うことができなかったが、該当期間におけるミネラル含有量、遺伝子発現の変化は捉えることができた。

本実験の毛幹ミネラル成分の解析結果からは、南極滞在日数が長くなるにつれて Cd, Ni, Co, Mn の毛幹中の濃度が減少する傾向を認めた。一方、Hg に関しては、一般的な成人の基準濃度範囲から大きくずれてはいないものの、南極滞在後期では毛幹中の濃度が増加する傾向を認めた。本研究では解析が可能であった被験者数が 3 名と限られていたこともあり、統計学的有意差を見出すにはいたらなかったが、今後、サンプル数を増やした検証が望まれる。南極での毛幹におけるミネラル成分変化の要因として、生活環境そのもの違いとそれによるストレス、食事(高カロリー食、加工食、保存食)等が考えられる。特に Hg は海産物の摂取が多くなると体内に蓄積する傾向がある[25]ので、今回の南極隊員の Hg 変化は食事の影響による可能性が高いのではないかと考えられる。また、衛生環境の変化に伴い、汗に由来する Cl の濃度変化を予想していたが、今回の解析では明らかな変化は見られなかった。入浴ができない宇宙飛行士とは異なり、毛幹中に含まれる Cl 濃度の変化が検出できるほど、南極隊員においては入浴等の影響は少ないと思われる。Ca に関しては南極滞在では変化がみられず、Ca は閉鎖隔離環境による影響を受けず、ホメオスタシスで一定に保たれていることが示唆される。軌道上実験結果との比較に向け、貴重なコントロールデータを取得することができた。前述の後肢懸垂ラットを用いた実験では、14 日間の後肢懸垂によって I が有意に増加し、K, Mg は有意に減少していた[1]。後肢懸垂のような過度のストレス環境では短期間でも毛幹中のミネラル成分が変化し、これらは循環系や代謝系への影響を反映しているものと考えられるが、今回の研究ではこれらのミネラル成分に変動はみられなかった。Ni 等は、食事の影響により毛髪中の含有濃度が変化するという報告がある[26]。種の違いはあるものの、Cd, Ni, Co, Mn の変化はラットにおける後肢懸垂モデルとは異なる機序によって生じているものと推測される。

毛根分析の結果では、1.5 倍以上発現が亢進もしくは抑制されている遺伝子として、CTRL, CYP2C10, GAD1, RFPL2 が検出された。また、5 名中 3 名に条件を広げると、発現が亢進もしくは抑制されている遺伝子はそれぞれ 115 遺伝子、119 遺伝子と多くの遺伝子が検出された。GO ならびに IPA 解析では 5 名の男性被験者に共通した働きを持った遺伝子グループは検出できなかったが、これはデータベース上で各遺伝子間の相互関係が希薄だった可能性がある。また、これらの共通して変動した遺伝子の中には、南極特有の日照変化や紫外線照射量変化による影響があったと思われる遺伝子は含まれていなかった。しかし、発現上昇した 115 遺伝子の中には真

菌に暴露された細胞が分泌する抗菌タンパク質に関わる遺伝子として知られている Defensin Beta (DEFB) のファミリー[27,28]が多く認められている。南極基地での生活においては、毛髪が多くの真菌にさらされていた可能性が示唆される。このことは、毛幹中の Cl 濃度が変動しておらず必ずしも毛髪が不潔であるとはいえないことと反し、毛根周辺の頭皮等においては細菌の増殖が増加していたかもしれないことを示している。本研究の結果からは細菌叢の状態との因果関係を明確に示すことはできないが、南極地域観測隊員を対象として同時期に実施された皮膚細菌叢を観察する研究(「皮膚清浄技術の向上に関する研究」)の研究結果と比較検討することにより、南極地域観測隊員における頭皮や毛髪の衛生状態について遺伝子学的、細菌学的な情報をより詳細に知ることができると思われる。

本研究において南極地域観測隊員を対象として非常に貴重なデータを取得できたことは、今後の宇宙飛行士を対象とした解析を進めることにおいて極めて有益であるといえる。長期宇宙滞在中に生じるタンパク質および遺伝子の発現、ミネラル代謝などの変化の意味づけは今後の課題であるが、他の同様の研究や基礎研究等との比較とあわせた検討を進め、今回の成果をこれからの研究や宇宙開発に活かして行きたい。毛髪を用いてヒトの体内状態の変化を検出することは、将来の長期宇宙滞在宇宙飛行士の医学管理技術やカウンターメジャーの開発に資するものである。さらには、軌道上や南極観測隊も含めた極限環境での健康管理はもとより、一般的な医療現場でも幅広く利用できる技術としての活用を目指し、医学・医療の充実と発展に貢献していきたいと考える。

【参考文献】

1. Terada M, Kawano F, Ishioka N, Higashibata A, Majima HJ, et al. (2012) Biomedical analysis of rat body hair after hindlimb suspension for 14 days. *Acta Astronautica* 73: 23-29.
2. Chuong C-M (1998) Molecular basis of epithelial appendage morphogenesis. Austin, TX: R.G. Landes. 444 p., 444 p. of plates p.
3. Hardy MH (1992) The secret life of the hair follicle. *Trends Genet* 8: 55-61.
4. Paus R, Cotsarelis G (1999) The biology of hair follicles. *N Engl J Med* 341: 491-497.
5. Chase ES, Weinsier RL, Laven GT, Krumdieck CL (1981) Trichotillometry: the quantitation of hair pluckability as a method of nutritional assessment. *Am J Clin Nutr* 34: 2280-2286.
6. Jelliffe DB (1966) The assessment of the nutritional status of the community (with special reference to field surveys in developing regions of the world). *Monogr Ser World Health Organ* 53: 3-271.
7. Yasuda H, Yonasiro T, Yoshida K, Shibazaki T, Ishii T, et al. (2005) High Toxic Metal Levels in Scalp Hair of Infants and Children. *Biomed Res Trace Elem* 16: 39-45.
8. Suzuki T, Hongo T, Yoshinaga J, Imai H, Nakazawa M, et al. (1993) The hair-organ relationship in mercury concentration in contemporary Japanese. *Arch Environ Health* 48: 221-229.

9. Wibowo AA, Herber RF, Das HA, Roeleveld N, Zielhuis RL (1986) Levels of metals in hair of young children as an indicator of environmental pollution. *Environ Res* 40: 346-356.
10. Harada M, Nakachi S, Cheu T, Hamada H, Ono Y, et al. (1999) Monitoring of mercury pollution in Tanzania: relation between head hair mercury and health. *Sci Total Environ* 227: 249-256.
11. Yasutake A, Matsumoto M, Yamaguchi M, Hachiya N (2003) Current hair mercury levels in Japanese: survey in five districts. *Tohoku J Exp Med* 199: 161-169.
12. Rodushkin I, Axelsson MD (2000) Application of double focusing sector field ICP-MS for multielemental characterization of human hair and nails. Part I. Analytical methodology. *Sci Total Environ* 250: 83-100.
13. Batzevich VA (1995) Hair trace element analysis in human ecology studies. *Sci Total Environ* 164: 89-98.
14. Sperling LC (1991) Hair anatomy for the clinician. *J Am Acad Dermatol* 25: 1-17.
15. Stenn KS, Paus R (2001) Controls of hair follicle cycling. *Physiol Rev* 81: 449-494.
16. Akashi M, Soma H, Yamamoto T, Tsugitomi A, Yamashita S, et al. (2010) Noninvasive method for assessing the human circadian clock using hair follicle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 15643-15648.
17. Yasuda H, Yonashiro T, Yoshida K, Ishii T, Tsutsui T (2005) Mineral Imbalance in Children with Autistic Disorders. *Biomed Res Trace Elem* 16: 285-292.
18. Yasuda H, Yonashiro T, Yoshida K, Ishii S, Tsutsui T (2006) Relationship between Body Mass Index and Minerals in Male Japanese Adults. *Biomed Res Trace Elem* 17: 316-321.
19. Sato T, Sato G, Shoji Y, Ito T, Sakai T (2006) Extraction and detection of mRNA from horsehair. *J Vet Med Sci* 68: 503-506.
20. Dev H, Rickman D, Sooriakumaran P, Srivastava A, Grover S, et al. (2011) Biobanking after robotic-assisted radical prostatectomy: a quality assessment of providing prostate tissue for RNA studies. *J Transl Med* 9: 121.
21. Schroeder A, Mueller O, Stocker S, Salowsky R, Leiber M, et al. (2006) The RIN: an RNA integrity number for assigning integrity values to RNA measurements. *BMC Mol Biol* 7: 3.
22. Kim SJ, Dix DJ, Thompson KE, Murrell RN, Schmid JE, et al. (2006) Gene expression in head hair follicles plucked from men and women. *Ann Clin Lab Sci* 36: 115-126.
23. Guo L, Lobenhofer EK, Wang C, Shippy R, Harris SC, et al. (2006) Rat toxicogenomic study reveals analytical consistency across microarray platforms. *Nat Biotechnol* 24: 1162-1169.
24. Ribeiro R, Monteiro C, Catalan V, Hu P, Cunha V, et al. (2012) Obesity and prostate cancer: gene expression signature of human periprostatic adipose tissue. *BMC Med* 10: 108.

25. Dewailly E, Rouja P, Forde M, Peek-Ball C, Cote S, et al. (2012) Evaluation of a public health intervention to lower mercury exposure from fish consumption in bermuda. PLoS One 7: e47388.
26. Chojnacka K, Zielinska A, Michalak I, Gorecki H (2010) The effect of dietary habits on mineral composition of human scalp hair. Environ Toxicol Pharmacol 30: 188-194.
27. Prado-Montes de Oca E, Velarde-Felix JS, Rios-Tostado JJ, Picos-Cardenas VJ, Figuera LE (2009) SNP 668C (-44) alters a NF-kappaB1 putative binding site in non-coding strand of human beta-defensin 1 (DEFB1) and is associated with lepomatous leprosy. Infect Genet Evol 9: 617-625.
28. Cogen AL, Walker SL, Roberts CH, Hagge DA, Neupane KD, et al. (2012) Human Beta-defensin 3 is up-regulated in cutaneous leprosy type 1 reactions. PLoS Negl Trop Dis 6: e1869.



Fig.1 実体顕微鏡下での毛根切断作業

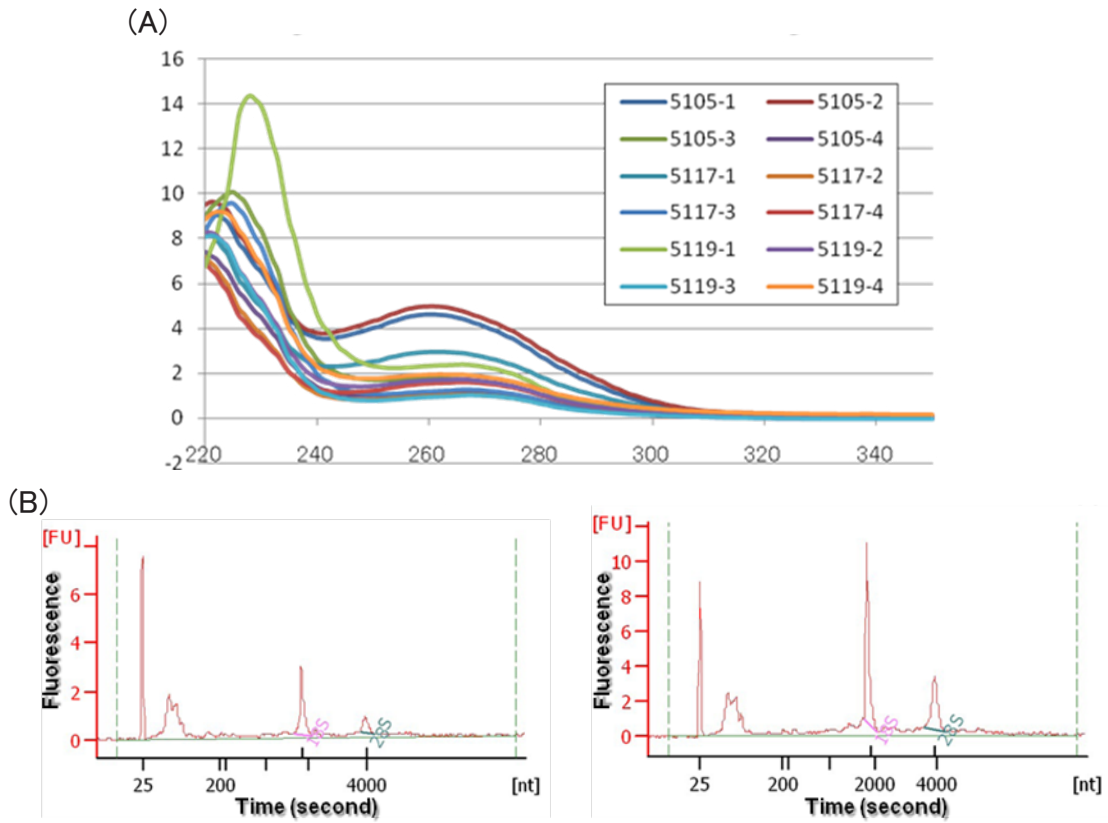


Fig.2 毛根より抽出された RNA の定量(A)ならびに定性(B)
B では、2 名の被験者のピーク例を示す。

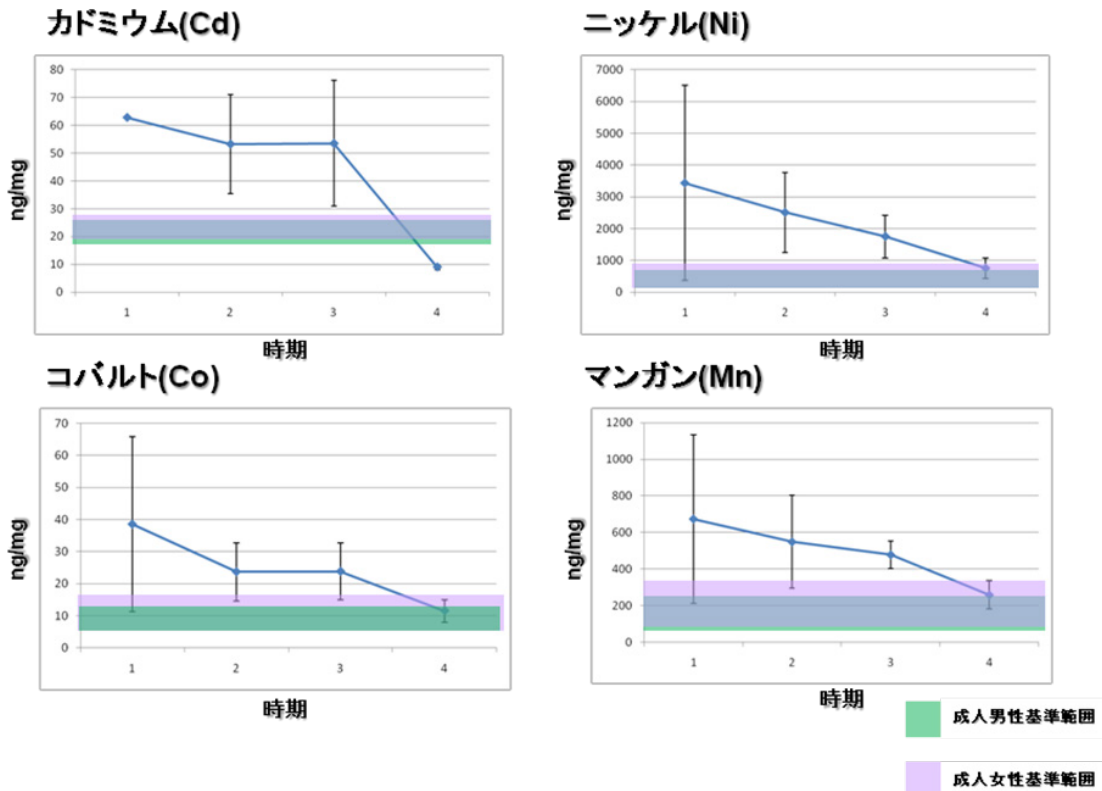


Fig.3 南極滞在中に減少傾向がみられた毛幹中ミネラル成分

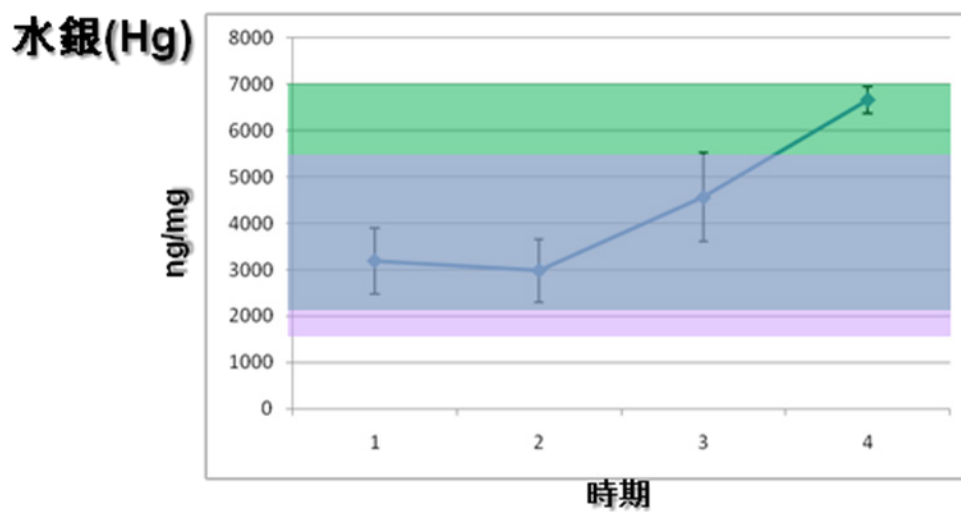


Fig.4 南極滞在中に増加傾向がみられた毛幹中ミネラル成分

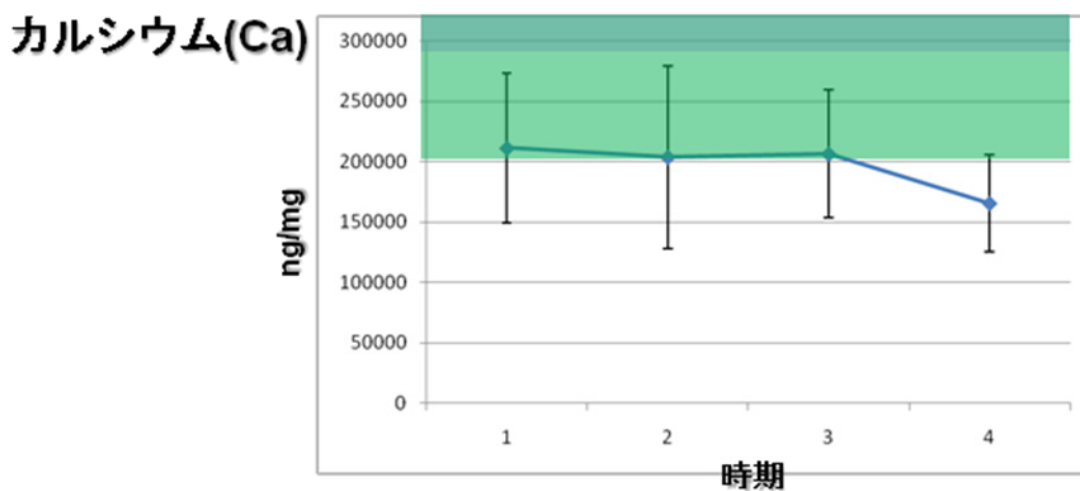
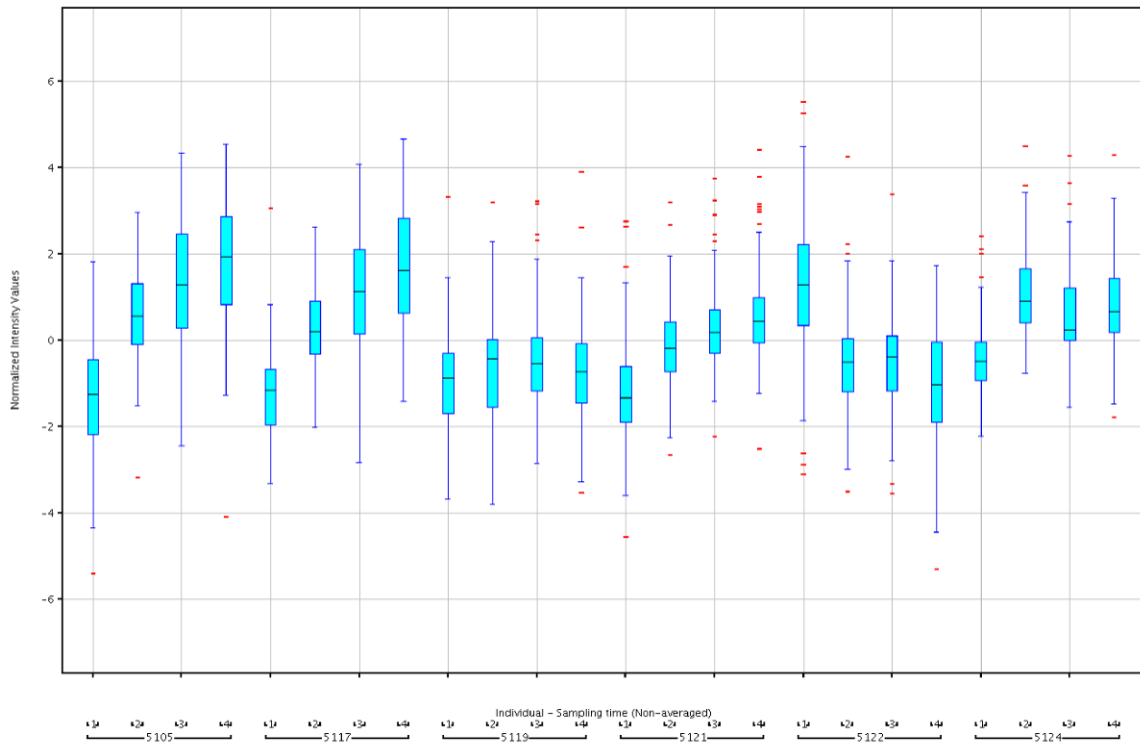


Fig.5 南極滞在中の毛幹中のカルシウム変化

(A)



(B)

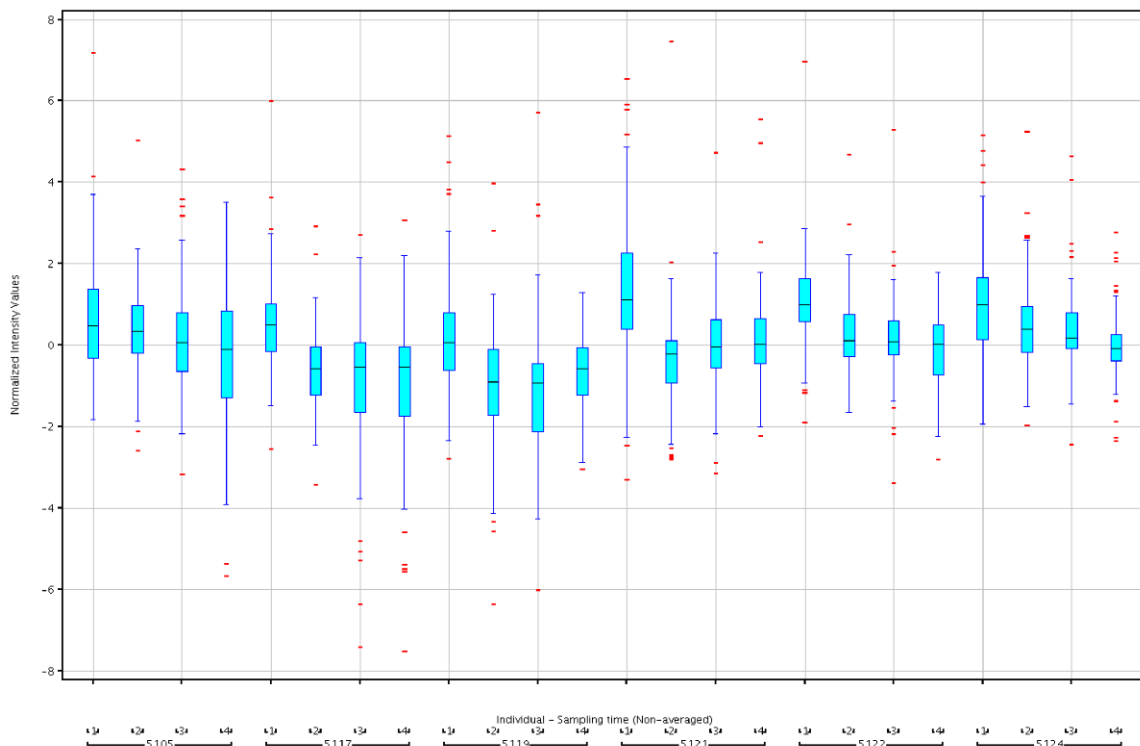


Fig.6 南極滞在中に発現が亢進(A)ならびに抑制 (B) されている遺伝子の、各被験者における発現値の変化
横軸は、4回のサンプリング時期を被験者ごとに示す。

Table.1 5名の男性被験者の内、閾値ごとに1.5倍以上の Fold-change がみられた遺伝子数とその種類

		Up	Down	Note
男性試料	5回中5回	0	1	RFPL2
男性試料	5回中4回	0	4	CTRL, CYP2C19, GAD1, RFPL2
男性試料	5回中3回	115	119	

第6章 毛髪分析による医学生物学的影响に関する研究

Table.2

男性5人のうち3人以上で共通して、1.5倍以上の発現亢進がみられた遺伝子

GeneSymbol	Description
ABL1	Homo sapiens c-abl oncogene 1, non-receptor tyrosine kinase (ABL1), transcript variant b, mRNA [NM_007313]
ADAD1	Homo sapiens adenosine deaminase domain containing 1 (testis-specific) (ADAD1), transcript variant 1, mRNA [NM_136133]
AKD1	adenylate kinase domain containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:33614] [ENST00000466992]
ALDOAP2	Human aldolase pseudogene mRNA, complete cds. [M21191]
ALS2CR11	Homo sapiens amyotrophic lateral sclerosis 2 (juvenile) chromosome region, candidate 11 (ALS2CR11), transcript variant 1, mRNA [NM_008928]
ASB15	Homo sapiens ankyrin repeat and SOCS box containing 15 (ASB15), mRNA [NM_008928]
C17orf78	Homo sapiens chromosome 17 open reading frame 78 (C17orf78), mRNA [NM_173625]
C18orf2	Homo sapiens chromosome 18 open reading frame 2 (C18orf2), transcript variant 1, non-coding RNA [NR_023925]
C1orf152	Homo sapiens chromosome 1 open reading frame 152 (C1orf152), non-coding RNA [NR_003242]
CAMK2A	Homo sapiens calcium/calmodulin-dependent protein kinase II alpha (CAMK2A), transcript variant 1, mRNA [NM_015986]
CD86	Homo sapiens CD86 molecule (CD86), transcript variant 2, mRNA [NM_006889]
CH25H	Homo sapiens cholesterol 25-hydroxylase (CH25H), mRNA [NM_003956]
CHAD	Homo sapiens chondrosarcoma (CHAD), mRNA [NM_001267]
CLEC19A	Homo sapiens hypothetical LOC128276 (LOC128276), non-coding RNA [NR_024436]
CST5	Homo sapiens cystatin D (CST5), mRNA [NM_001900]
DEFB109P1	Homo sapiens defensin, beta 109, pseudogene 1 (DEFB109P1), non-coding RNA [NR_024044]
DEFB109P1B	Homo sapiens defensin, beta 109, pseudogene 1B (DEFB109P1B), non-coding RNA [NR_003668]
DEFB130	Homo sapiens defensin, beta 130 (DEFB130), mRNA [NM_001037804]
DIRAS1	Homo sapiens DIRAS family, GTP-binding RAS-like 1 (DIRAS1), mRNA [NM_145173]
DKFZp686M1136	Homo sapiens mRNA: cDNA DKFZp686M1136 (from clone DKFZp686M1136), mRNA [BX647230]
DKFZP761C1111	Homo sapiens mRNA: cDNA DKFZP761C1111 (from clone DKFZP761C1111) [AL137340]
DNAH3	Homo sapiens dynein, axonemal, heavy chain 3 (DNAH3), mRNA [NM_017539]
FAM155A	Homo sapiens family with sequence similarity 155, member A (FAM155A), mRNA [NM_001080396]
FGF20	Homo sapiens fibroblast growth factor 20 (FGF20), mRNA [NM_019851]
FLJ46066	Homo sapiens hypothetical LOC401103 (FLJ46066), non-coding RNA [NR_040105]
GAF3	Homo sapiens FGF-2 activity-associated protein 3 (GAF3), mRNA, complete cds. [AF220235]
GJB7	Homo sapiens gap junction protein, beta 7, 25kDa (GJB7), mRNA [NM_198568]
GLT25D2	Homo sapiens glycosyltransferase 25 domain containing 2 (GLT25D2), mRNA [NM_015101]
GPR171	Homo sapiens G protein-coupled receptor 171 (GPR171), mRNA [NM_013308]
GUSBP5	Homo sapiens glucuronidase, beta pseudogene 5 (GUSBP5), non-coding RNA [NR_003675]
HHAT	hedgohog acetyltransferase [Source:HGNC Symbol;Acc:18270] [ENST00000391905]
HTR1F	Homo sapiens 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1F (HTR1F), mRNA [NM_000866]
IL25	Homo sapiens interleukin 25 (IL25), transcript variant 1, mRNA [NM_022789]
KCNB2	Homo sapiens potassium voltage-gated channel, Shab-related subfamily, member 2 (KCNB2), mRNA [NM_004770]
KCNK1	potassium voltage-gated channel, subfamily C, member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:6246] [ENST00000396017]
KIAA1486	Homo sapiens KIAA1486 (KIAA1486), mRNA [NM_020864]
KIAA1875	Homo sapiens KIAA1875 (KIAA1875), non-coding RNA [NR_024207]
KIF1A	Homo sapiens kinesin family member 1A (KIF1A), mRNA [NM_004321]
LINC00158	Homo sapiens non-protein coding RNA 158 (LINC00158), non-coding RNA [NR_024207]
LOC100128126	Homo sapiens hypothetical LOC100128126 (LOC100128126), non-coding RNA [NR_038406]
LOC100128402	Homo sapiens cDNA FLJ42583 fis, clone BRACE3009090, [AK124574]
LOC100131581	Homo sapiens cDNA FLJ35225 fis, clone PROST2001116, [AK092544]
LOC100270679	Homo sapiens hypothetical LOC100270679 (LOC100270679), non-coding RNA [NR_038394]
LOC100289079	PREDICTED: Homo sapiens 60S ribosomal protein L39-like (LOC100289079), mRNA [XM_002344448]
LOC284080	Homo sapiens hypothetical LOC284080 (LOC284080), non-coding RNA [NR_038230]
LOC284581	Homo sapiens cDNA FLJ37107 fis, clone BRACE2020157, [AK094426]
LOC285286	PREDICTED: Homo sapiens hypothetical LOC285286 (LOC285286), partial miscRNA [XR_109995]
LOC285762	Homo sapiens cDNA FLJ39782 fis, clone SPLEN2002175, [AK097101]
LOC440925	Homo sapiens hypothetical LOC440925 (LOC440925), non-coding RNA [NR_027433]
LOC646576	Homo sapiens hypothetical LOC646576 (LOC646576), non-coding RNA [NR_037595]
LOC652614	PREDICTED: Homo sapiens BOLA class I histocompatibility antigen, alpha chain BL3-7-like (LOC652614), mRNA [XM_000000000]
LOC729444	Homo sapiens hypothetical LOC729444 (LOC729444), non-coding RNA [NR_038388]
LYNX1	Homo sapiens Ly6/neurotatin 1 (LYNX1), transcript variant 1, mRNA [NM_023946]
MKRN9P	Homo sapiens makorin ring finger protein pseudogene 6, mRNA (cDNA clone IMAGE:5278542), [BC067894]
MOGAT1	Homo sapiens monooxygenase O-acetyltransferase 1 (MOGAT1), mRNA [NM_058165]
NRK	Nik related kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:25391] [ENST00000536164]
OR1J1	Homo sapiens olfactory receptor, family 1, subfamily J, member 1 (OR1J1), mRNA [NM_001004451]
OR2A7	Homo sapiens olfactory receptor, family 2, subfamily A, member 7 (OR2A7), mRNA [NM_001005328]
ORS1V1	Homo sapiens olfactory receptor, family 51, subfamily V, member 1 (ORS1V1), mRNA [NM_001004760]
PCA3	Homo sapiens prostate cancer antigen 3 (non-protein coding) (PCA3), non-coding RNA [NR_015342]
POM121L8P	Homo sapiens POM121 membrane glycoprotein-like 8 pseudogene (POM121L8P), non-coding RNA [NR_024583]
PRL	Homo sapiens prolactin (PRL), transcript variant 1, mRNA [NM_000948]
PVRIG	Homo sapiens poliovirus receptor related immunoglobulin domain containing (PVRIG), mRNA [NM_024070]
REEP6	Homo sapiens receptor accessory protein 6 (REEP6), mRNA [NM_138393]
RNF6	Homo sapiens ring finger protein (C3H2C3 type) 6 (RNF6), transcript variant 1, mRNA [NM_005977]
SAMD13	Homo sapiens sterile alpha motif domain containing 13 (SAMD13), transcript variant 1, mRNA [NM_001010971]
SGCD	Homo sapiens sarcoglycan, delta (35kDa dystrophin-associated glycoprotein) (SGCD), transcript variant 1, mRNA [NM_001007133]
SLC9B1	Homo sapiens Na ⁺ /H ⁺ exchanger domain containing 1 (NHEDC1), transcript variant 1, mRNA [NM_139173]
SNTG1	synthrophin, gamma 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:13740] [ENST00000521574]
STXBPSL	Homo sapiens syntrophin binding protein 5-like (STXBPSL), mRNA [NM_014980]
SYT1	Homo sapiens synaptotagmin 1 (SYT1), transcript variant 2, mRNA [NM_001135805]
TMC1	Homo sapiens transmembrane channel-like 1 (TMC1), mRNA [NM_138691]
TMPPRS11BNL	Homo sapiens TMPPRS11B N terminal-like (TMPPRS11BNL), mRNA [NM_001129907]
TMPPRS7	Homo sapiens transmembrane protease, serine 7 (TMPPRS7), transcript variant 1, mRNA [NM_001042575]
TNP2	Homo sapiens transition protein 2 (during histone to protamine replacement) (TNP2), mRNA [NM_005425]
TSPAN16	Homo sapiens tetraspanin 16 (TSPAN16), mRNA [NM_012466]
TUBE1	tubulin, epsilon 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:20775] [ENST00000366657]
UGT2B10	Homo sapiens UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B10 (UGT2B10), transcript variant 1, mRNA [NM_00101074]
UGT2B7	Homo sapiens UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B7 (UGT2B7), mRNA [NM_00101074]
VWA3B	von Willebrand factor A domain containing 3B [Source:HGNC Symbol;Acc:28385] [ENST00000409460]
WT1-AS	Homo sapiens WT1 antisense RNA (non-protein coding) (WT1-AS), non-coding RNA [NR_023920]
ZDHHC22	Homo sapiens zinc finger, DHHC-type containing 22 (ZDHHC22), mRNA [NM_174976]
	Homo sapiens cDNA FLJ25388 fis, clone TST02351, [AK058117]
	Homo sapiens cDNA FLJ38840 fis, clone MESAN2003490, [AK096159]
	Homo sapiens cDNA FLJ43706 fis, clone TESOP2001849, [AK125694]
	Uncharacterized protein [Source:UniProtKB/TrEMBL;Acc:E7ETR8] [ENST00000400449]
	Homo sapiens hypothetical protein MGC2848, mRNA (cDNA clone IMAGE:2967248), partial cds. [BC007984]
	Uncharacterized protein [Source:UniProtKB/TrEMBL;Acc:E9PEP2] [ENST00000398669]
	mucin 19, oligomeric [Source:HGNC Symbol;Acc:14362] [ENST00000474954]
	olfactory receptor, family 10, subfamily AB, member 1 pseudogene [Source:HGNC Symbol;Acc:14804] [ENST00000317]
	Homo sapiens cDNA FLJ43585 fis, clone SKNMC2007502, [AK125573]
	Q9P1R7.HUMAN (Q9P1R7) HDCMB45P (Fragment), partial (19%) [THC2780703]
	603074961F1 NIH_MGC_119 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:5166831 5', mRNA sequence [BIB28816]
	N4BP2L2 intronic transcript 1 (non-protein coding) [Source:HGNC Symbol;Acc:25036] [ENST00000450112]
	BX103737 Soares_NFL_T_QBC_S1 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:998D124002, mRNA sequence [BX103737]
	Homo sapiens clone HLS_IMAGE.281777 mRNA sequence, [DO786257]
	Homo sapiens, clone IMAGE:6155889, mRNA, [BC043411]
	ALU1_HUMAN (P39188) Alu subfamily J sequence contamination warning entry, partial (7%) [THC2765511]
	Homo sapiens, clone IMAGE:6155889, mRNA, [BC043411]
	DKFZp686I27.1 686 (synonym: Nlcc3) Homo sapiens cDNA clone DKFZp686I27.1 5', mRNA sequence [BX471465]

Table.3

男性 5 人のうち 3 人以上で共通して、1.5 倍以下の発現抑制がみられた遺伝子

GeneSymbol	Description
AAK1	AP2 associated kinase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:19679] [ENST00000406297]
ABI3BP	AP2 associated kinase 1, member 3 (NESH) binding protein (ABI3BP), mRNA [NM_015429]
ACTA1	Homo sapiens actin, alpha 1, skeletal muscle (ACTA1), mRNA [NM_001100]
ADCY5	Homo sapiens adenylate cyclase 5 (ADCY5), transcript variant 1, mRNA [NM_183357]
AJAP1	Homo sapiens adherens junctions associated protein 1 (AJAP1), transcript variant 1, mRNA [NM_01889]
ARSF	Homo sapiens arylsulfatase F (ARSF), transcript variant 1, mRNA [NM_004042]
BLACE	Homo sapiens B-lineage acute lymphoblastic leukemia-specifically expressed gene (BLACE) mRNA, cDNA [AF040000]
BSND	Homo sapiens Bartter syndrome, infantile, with sensorineural deafness (Barttin) (BSND), mRNA [NM_005092]
C11orf30	Homo sapiens chromosome 11 open reading frame 30 (C11orf30), mRNA [NM_020193]
C14orf37	Homo sapiens chromosome 14 open reading frame 37 (C14orf37), mRNA [NM_001001872]
C1orf110	chromosome 1 open reading frame 110 [Source:HGNC Symbol;Acc:28736] [ENST00000367911]
C20orf79	Homo sapiens chromosome 20 open reading frame 79 (C20orf79), mRNA [NM_178483]
C2CD4A	Homo sapiens C2 calcium-dependent domain containing 4A (C2CD4A), mRNA [NM_207322]
CA10	Homo sapiens carbonic anhydrase X (CA10), transcript variant 2, mRNA [NM_020178]
CA8	Homo sapiens carbonic anhydrase VIII (CA8), mRNA [NM_004056]
CABIN1	Homo sapiens calcineurin binding protein 1 (CABIN1), transcript variant 1, mRNA [NM_001199281]
CADM2	Homo sapiens cell adhesion molecule 2 (CADM2), transcript variant 1, mRNA [NM_001167674]
CALCR	Homo sapiens calcitonin receptor (CALCR), transcript variant 2, mRNA [NM_0011742]
CASC5	Homo sapiens cancer susceptibility candidate 5 (CASC5), transcript variant 1, mRNA [NM_170589]
CFLIP1	Homo sapiens cofilin 1 (non-muscle) pseudogene 1 (CFLIP1), non-coding RNA [NR_028492]
CLSTN3	Homo sapiens calysteinin 3 (CLSTN3), mRNA [NM_014718]
CLUL1	Homo sapiens clusterin-like 1 (retinal) (CLUL1), transcript variant 1, mRNA [NM_014410]
CNTRL	Homo sapiens centriolin (CNTRL), mRNA [NM_007018]
CNTRL	centrosomal protein 110kDa [Source:HGNC Symbol;Acc:1858] [ENST00000373847]
CSMD1	Homo sapiens CUB and Sushi multiple domains 1 (CSMD1), mRNA [NM_033225]
CTRL	Homo sapiens chymotrypsin-like (CTRL), mRNA [NM_001907]
CYP24A1	Homo sapiens cytochrome P450, family 24, subfamily A, polypeptide 1 (CYP24A1), nuclear gene encoding cytochrome P450 [AF040000]
CYP2C18	Homo sapiens cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 18 (CYP2C18), transcript variant 1, mRNA [NM_000769]
CYP2C19	Homo sapiens cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19 (CYP2C19), mRNA [NM_000769]
CYP2C9	Homo sapiens cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9 (CYP2C9), mRNA [NM_000771]
DBF4	Homo sapiens DBF4 homolog (S. cerevisiae) (DBF4), mRNA [NM_006716]
DCDC5	Homo sapiens doublecortin domain containing 5 (DCDC5), mRNA [NM_020869]
DDX50	Homo sapiens DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 50 (DDX50), mRNA [NM_024045]
DTWD2	Homo sapiens DTW domain containing 2 (DTWD2), mRNA [NM_173666]
EGFLAM	Homo sapiens EGF-like, fibronectin type III and laminin G domains (EGFLAM), transcript variant 1, mRNA [NM_0011742]
EIF3F	Homo sapiens eukaryotic translation initiation factor 3, subunit F (EIF3F), mRNA [NM_003754]
ESR2	Homo sapiens estrogen receptor 2 (ER beta) (ESR2), transcript variant e, mRNA [NM_001214903]
F2	Homo sapiens coagulation factor II (thrombin) (F2), mRNA [NM_000506]
FAM135A	Homo sapiens family with sequence similarity 135, member A (FAM135A), transcript variant 2, mRNA [NM_001123168]
FAM72A	Homo sapiens family with sequence similarity 72, member A (FAM72A), mRNA [NM_001123168]
FANCB	Homo sapiens Fanconi anemia, complementation group B (FANCB), transcript variant 1, mRNA [NM_001040244]
FLJ34747	Homo sapiens hypothetical LOC4000121 (FLJ34747), non-coding RNA [NR_040244]
FLJ41327	Homo sapiens cDNA FLJ41327 fis, clone BRAMY2047169, [AK123321]
FOXE1	Homo sapiens forkhead box E1 (thyroid transcription factor 2) (FOXE1), mRNA [NM_004473]
GABRB2	Homo sapiens gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, beta 2 (GABRB2), transcript variant 1, mRNA [NM_001123168]
GAD1	Homo sapiens glutamate decarboxylase 1 (brain, 67kDa) (GAD1), transcript variant GAD67, mRNA [NM_001123168]
GASZL3	Homo sapiens growth arrest-specific 2 like 3 (GASZL3), mRNA [NM_174942]
GPR37	Homo sapiens G protein-coupled receptor 37 (endothelin receptor type B-like) (GPR37), mRNA [NM_001123168]
GPR37L1	Homo sapiens G protein-coupled receptor 37 like 1 (GPR37L1), mRNA [NM_004767]
GRIP2	Homo sapiens glutamate receptor interacting protein 2 (GRIP2), mRNA [NM_001080423]
HBD	Homo sapiens hemoglobin, delta (HBD), mRNA [NM_000519]
HOXB1	Homo sapiens homeobox B1 (HOXB1), mRNA [NM_002144]
ISPD	Homo sapiens isoprenoid synthase domain containing (ISPD), transcript variant 1, mRNA [NM_001101014]
KCND2	Homo sapiens potassium voltage-gated channel, Shal-related subfamily, member 2 (KCND2), mRNA [NM_001123168]
KCNJ16	Homo sapiens potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 16 (KCNJ16), transcript variant 1, mRNA [NM_001123168]
KIAA1199	Homo sapiens KIAA1199 (KIAA1199), mRNA [NM_018689]
KIAA1671	Homo sapiens KIAA1671 (KIAA1671), mRNA [NM_001145206]
KLRD1	Homo sapiens killer cell lectin-like receptor subfamily D, member 1 (KLRD1), transcript variant 1, mRNA [NM_001123168]
KRTAP24-1	Homo sapiens keratin associated protein 24-1 (KRTAP24-1), mRNA [NM_001085455]
LACC1	Homo sapiens chromosome 13 open reading frame 31 (C13orf31), transcript variant 2, mRNA [NM_153092]
LOC100129060	Homo sapiens cDNA FLJ46043 fis, clone SPLEN2042051, [AK127934]
LOC100130894	Homo sapiens hypothetical LOC100130894 (LOC100130894), non-coding RNA [NR_034083]
LOC100131580	PREDICTED: Homo sapiens hypothetical protein LOC100131580 (LOC100131580), partial mRNA [XM_001123168]
LOC100506220	PREDICTED: Homo sapiens hypothetical LOC100506220 (LOC100506220), partial mRNA [XR_001123168]
LRRC1	Homo sapiens leucine rich repeat containing 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:14307] [ENST00000487251]
MED1	Homo sapiens mediator complex subunit 1 (MED1), mRNA [NM_004774]
MMP24	Homo sapiens matrix metalloproteinase 24 (membrane-inserted) (MMP24), mRNA [NM_006690]
MYBPC1	Homo sapiens myosin binding protein C, slow type (MYBPC1), transcript variant 2, mRNA [NM_206819]
MYH11	Homo sapiens myosin, heavy chain 11, smooth muscle (MYH11), transcript variant SM1B, mRNA [NM_001123168]
NCKAP5	Homo sapiens NCK-associated protein 5 (NCKAP5), transcript variant 1, mRNA [NM_207363]
NF1	Homo sapiens neurofibromin 1 (NF1), transcript variant 2, mRNA [NM_000267]
NLGN4X	Homo sapiens neuroligin 4, X-linked (NLGN4X), transcript variant 1, mRNA [NM_020742]
NLRP4	Homo sapiens NLR family, pyrin domain containing 4 (NLRP4), mRNA [NM_134444]
NOP14	Homo sapiens NOP14 nucleolar protein homolog (yeast) (NOP14), mRNA [NM_003703]
NTRK3	Homo sapiens neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 3 (NTRK3), transcript variant 3, mRNA [NM_001123168]
OR2T8	Homo sapiens olfactory receptor, family 2, subfamily T, member 8 (OR2T8), mRNA [NM_001005522]
OR4M1	Homo sapiens olfactory receptor, family 4, subfamily M, member 1 (OR4M1), mRNA [NM_001005500]
OR51E1	Homo sapiens olfactory receptor, family 51, subfamily E, member 1 (OR51E1), mRNA [NM_152430]
OR8K5	Homo sapiens olfactory receptor, family 8, subfamily K, member 5 (OR8K5), mRNA [NM_001004058]
PADI6	Homo sapiens peptidyl arginine deiminase, type VI (PADI6), mRNA [NM_207421]
PDLIM5	Homo sapiens PDZ and LIM domain 5 (PDLIM5), transcript variant 4, mRNA [NM_001011515]
PEG3	Homo sapiens paternally expressed 3 (PEG3), transcript variant 1, mRNA [NM_006210]
PLAC8	Homo sapiens placenta-specific 8 (PLAC8), transcript variant 2, mRNA [NM_016619]
PPM1H	Homo sapiens protein phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ dependent, 1H (PPM1H), mRNA [NM_020700]
PPP4R2	Homo sapiens protein phosphatase 4, regulatory subunit 2 (PPP4R2), mRNA [NM_174907]
PSMA8	Homo sapiens proteasome (prosome, macropain) subunit, alpha type, 8 (PSMA8), transcript variant 1, mRNA [NM_001123168]
RBM47	Homo sapiens RNA binding motif protein 47 (RBM47), transcript variant 2, mRNA [NM_019027]
RFPFL2	Homo sapiens ret finger protein-like 2 (RFPFL2), transcript variant 1, mRNA [NM_006805]
RPGR	Homo sapiens retinitis pigmentosa GTPase regulator (RPGR), transcript variant A, mRNA [NM_000328]
RPTN	Homo sapiens repetin (RPTN), mRNA [NM_001122965]
RSPO4	Homo sapiens R-spondin 4 (RSPO4), transcript variant 1, mRNA [NM_001029871]
SERPINB11	Homo sapiens serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 11 (gene/pseudogene) (SERPINB11), mRNA [NM_001123168]
SLC27A3	long-chain fatty acid transport protein 3 [Source:RefSeq peptide;Acc:NP_077306] [ENST00000433611]
SMURF2	Homo sapiens SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 2 (SMURF2), mRNA [NM_022739]
SORBS2	Homo sapiens sorbin and SH3 domain containing 2 (SORBS2), transcript variant 2, mRNA [NM_021069]
SORL1	Homo sapiens sortilin-related receptor, L(DLR class) A repeats containing (SORL1), mRNA [NM_003101]
SPOCD1	Homo sapiens SPOC domain containing 1 (SPOCD1), mRNA [NM_144569]
SPOCK3	Homo sapiens sparco/osteonectin, cwcv and kazal-like domains proteoglycan (testican) 3 (SPOCK3), transcript variant 1, mRNA [NM_001123168]
STL	Homo sapiens six-twelve leukemia (STL), non-coding RNA [NR_026876]
TOCHHL1	Homo sapiens trichohyalin-like 1 (TOCHHL1), mRNA [NM_001008536]

第6章 毛髪分析による医学生物学的影響に関する研究

TMEM116 Homo sapiens transmembrane protein 116 (TMEM116), transcript variant 3, mRNA [NM_138341]
TPR Homo sapiens translocated promoter region (to activated MET oncogene) (TPR), mRNA [NM_003292]
TRIM49 Homo sapiens tripartite motif containing 49 (TRIM49), mRNA [NM_020358]
VIPR2 Homo sapiens vasoactive intestinal peptide receptor 2 (VIPR2), mRNA [NM_003382]
ZNF81 zinc finger protein 81 [Source:HGNC Symbol;Acc:13156] [ENST00000334937]
 Homo sapiens, clone IMAGE:4779414, mRNA, [BC038366]
 ribosomal protein S2 pseudogene 45 [Source:HGNC Symbol;Acc:25709] [ENST00000469997]
 602018404F1 NCI_CGAP_Brn67 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:4154136 5', mRNA sequence [BF34
 PREDICTED: Homo sapiens hypothetical protein LOC100508022 (LOC100508022), mRNA [XM_003119
 T cell receptor beta variable 30 (gene/pseudogene) [Source:HGNC Symbol;Acc:12214] [ENST0000041
 Homo sapiens cDNA FLJ41481 fis, clone BRTHA2002721. [AK123475]
 tripartite motif containing 16 [Source:HGNC Symbol;Acc:17241] [ENST00000494759]
Q3RU97_RALME (Q3RU97) Sulfate transporter/antisigma-factor antagonist STAS: Sulphate transport
Q53GK4_HUMAN (Q53GK4) Pyruvate kinase 3 isoform 1 variant (Fragment), partial (47%) [THC258151

