

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004年6月24日 (24.06.2004)

PCT

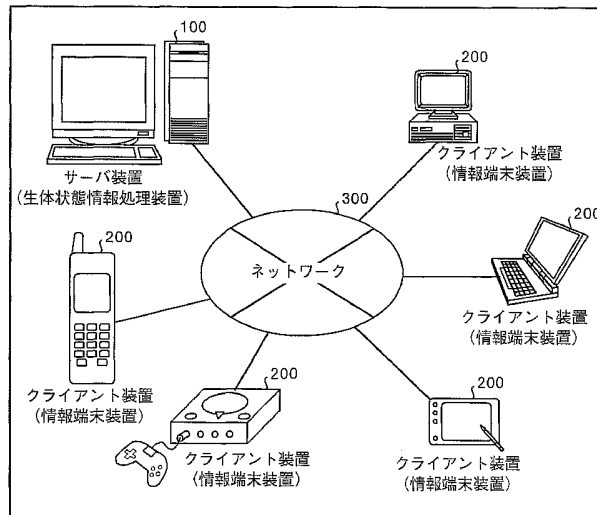
(10) 国際公開番号
WO 2004/052191 A1

- | | | |
|---------------|--------------------------------|--|
| (51) 国際特許分類: | A61B 5/00, | (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-8315 東京都中央区京橋一丁目15番1号 Tokyo (JP). |
| | 5/145, 5/15, G01N 33/48, 33/49 | |
| (21) 国際出願番号: | PCT/JP2003/015713 | (72) 発明者; および |
| (22) 国際出願日: | 2003年12月9日 (09.12.2003) | (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 木村 毅 (KIMURA, Takeshi) [JP/JP]; 〒210-8681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1番1号 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 野口 泰志 (NOGUCHI, Yasushi) [JP/JP]; 〒210-8681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1番1号 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). |
| (25) 国際出願の言語: | 日本語 | |
| (26) 国際公開の言語: | 日本語 | |
| (30) 優先権データ: | | (74) 代理人: 酒井 宏明 (SAKAI, Hiroaki); 〒100-0013 東京都千代田区霞が関三丁目2番6号 東京倶楽部ビルディング Tokyo (JP). |
| 特願2002-357042 | 2002年12月9日 (09.12.2002) JP | |
| 特願2003-205589 | 2003年8月1日 (01.08.2003) JP | |

[続葉有]

(54) Title: ORGANISM CONDITION INFORMATION PROCESSOR, ORGANISM CONDITION INFORMATION PROCESSING METHOD, ORGANISM CONDITION INFORMATION MANAGING SYSTEM, PROGRAM, AND RECORDING MEDIUM

(54) 発明の名称: 生体状態情報処理装置、生体状態情報処理方法、生体状態情報管理システム、プログラム、および、記録媒体



100... SERVER DEVICE (ORGANISM CONDITION INFORMATION PROCESSOR)
 200... CLIENT DEVICE (INFORMATION TERMINAL)
 300... NETWORK

(57) Abstract: An organism condition information managing system in which a server device (100) serving as an organism condition information processor for processing information on an organism condition is communicatably connected to a client device (200) serving as an information terminal of an organism condition information provider through a network (300) The server device (100) determines a composite index of metabolites concerning the organism condition according to the organism condition information acquired from the client device (200).

(57) 要約: 本発明にかかるシステムは、生体状態に関する情報を処理する生体状態情報処理装置であるサーバ装置 (100) と、生体状態情報提供者の情報端末装置であるクライアント装置 (200) とを、ネットワーク (300) を介して通信可能

[続葉有]



WO 2004/052191 A1



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ

特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

生体状態情報処理装置、生体状態情報処理方法、生体状態情報管理システム、プログラム、および、記録媒体

5

技術分野

本発明は、生体状態情報処理装置、生体状態情報処理方法、生体状態情報管理システム、プログラム、および、記録媒体に関し、特に、生体の状態を定義する諸々の現象（Phenome）と簡便に測定できる複数の代謝物（Metabolome）との相関関係に基づいて、特定の生体状態指標と関連性の高い代謝物のコンビネーションを導き出す解析手法を提供することのできる、生体状態情報処理装置、生体状態情報処理方法、生体状態情報管理システム、プログラム、および、記録媒体に関する。

また、本発明は、肝線維化判定装置、肝線維化判定方法、肝線維化判定システム、プログラム、および、記録媒体に関し、特に、簡便に測定できる複数の代謝物（特定のアミノ酸）から肝線維化の病態指標値を計算し、計算した病態指標値に従って肝線維化の病態を判定することのできる、肝線維化判定装置、肝線維化判定方法、肝線維化判定システム、プログラム、および、記録媒体に関する。

なお、本明細書において、「生体状態」は、健康状態（健常）および病態を含む概念である。また、「各個体において測定された生体状態に関する指標データ」は、各個体の生体状態の診断結果データを含む概念であり、また、「指標データ」は、数値化されたものと概念的なもの（例えば、性差、喫煙の有無など）を含む概念である。

25 背景技術

現在バイオインフォマティクスの流れとしてゲノミクス、トランスクリプトロミクス、プロテオミクス、メタボロミクス等、遺伝子発現から生命現象に至る各ステップの解析技術が急速に発展してきており、今後のバイオ事業の花形として期待さ

れている。しかし、バイオインフォマティクスの実用化を考える上で一番重要なステップは興味の対象となる生命現象に関連する諸々のレベルにおける生命メカニズムの把握であると言える。

ゲノム解析の初期においては、ゲノム情報さえわかれば全ての生命現象がわかる
5 といった楽観論が聞かれたが、現在はゲノム情報だけでは生命現象は解明できない
ため、プロテオーム、メタボローム解析を行わなければならないと言う理論に置き
換わっている。しかし、これらの理論も結局は「ゲノム情報だけで全てがわかる」
という考え方と同列であり、単に情報量が増えたバージョンに過ぎない。もちろん、
生命現象の全てが解明されれば、何が起きているのかを明確に把握することはで
10 きるであろう。これは科学発展の究極のゴールとしては成り立つが、限られた資源
と時間配分によって実用化できる成果をあげなければならない企業等にとっては、
単に情報量を増加させていくアプローチはあまり実用的ではないと言える。ただし、
限定された範囲でエンドポイントがある程度見える分野に関しては、網羅的な情報
量の増加は有益となりうる可能性があると考えられる。

15 しかしながら、生命現象を遺伝子のレベルから理解するには、細胞レベルの遺伝
子発現、蛋白質への翻訳、蛋白質どうしの結合、酵素の働き、代謝物の反応速度等
の情報に加え、細胞間の関係、臓器間の関係等の膨大な量の情報が必要となり、ま
た、その情報を扱えるモデルがなければ精度の高い予測はできない。このためには
情報の入手と、そのモデリングと言う二つの技術が必要である。

20 現状においては、生命情報の入手法に関しては効率化が進んでいるものの、生体
レベルまでの完全モデリングには程遠いのが現状である。その反面、精度の低い予
測をするには十分な情報量を得ることができる場合もあるが、精度の低い予測なら
今までのモデリングに拠らないアプローチの方が費用対効果が大きい場合が多い。

ここで、医療関係者にとって実際に最も感心があるのは臨床的に測定可能な指標
25 と、病態等の生体状態との関係と、それから導き出されるメカニズムや治療に関す
る知見であり、その為には単に生体情報の網羅的な収集だけではなく、病態等の生
体状態と数多くある測定可能な指標との関係の解析法が必要である事が認識されつ
つある。

一般的に病態マーカーには病態特異性が必要であると考えられ、一対一またはそれに近い限定的な関係が求められてきた。しかし、疾患によって多くの代謝物が影響され、それは必ずしも疾患と一対一の関係ではないので単純な代謝物の病態マーカーは多くはないと言える。全て代謝物の流れの変化を総合的に把握できれば、病態の代謝を定義する指標を導き出す可能性があると考えられる。また、代謝物の連動性を考えると、全ての代謝物の動きを把握しなくても幾つかの代謝マップ上に分散した代謝物、例えばアミノ酸等、を測定するだけで病態に特異的な代謝の変化をつかむことができる可能性がある。

ここで、公知技術として、例えば、肝硬変時に増加する芳香族アミノ酸を分母とし、減少する分岐鎖アミノ酸を分子として作成された指標であるフィッシャー比 ($(I l e + L e u + V a l) / (P h e + T y r)$)、また、病態と健常人の諸々の臨床指標をコンピュータに入力し、入力されたデータに基づいてニューラルネットワーク（非線形解析）をトレーニングし、データの差別化を図れるように最適化されたニューラルネットワークを用いて診断を行うという米国特許（USP 5 6 8 7 7 1 6 号；以下「特許文献1」という。）などが存在する。

特許文献1 米国特許第5 6 8 7 7 1 6号明細書

しかしながら、この特許文献1で開示された技術による診断は、既にトレーニングされたニューラルネットワークまたは同様のパラメータを有するニューラルネットワークが必要であり、特許文献1で得られる診断指標は本特許の解析手法や機器に依存するものであった。そのため、特許文献1で得られる診断指標は、特許文献1で開示された解析手法や機器と独立して活用できず、汎用的な治療用のメルクマールとして活用することができないという問題点がある。

また、特許文献1により開示された技術により決定された診断指標に含まれる代謝物について、代謝マップ上の関係を見ることにより、その化学的、生理学的、薬学的な知見等と合わせて考察し、疾患のメカニズム等を分析することも考えられる。このように、既知の代謝学的知見等と診断指標とのマッチング分析を行うことにより、病態と代謝との連動性を分析することができるようになり、また、診断指標としての裏付けとなる情報を取得したり、また、新たな代謝学的な知見の発見等をし

たりする際の契機となりうる非常に有益な情報を得ることができるようになる。しかしながら、従来技術においては、このような分析作業は全て研究者が人手により行われなければならないという問題点があった。

本発明は上記問題点に鑑みてなされたもので、生体の状態を定義する諸々の現象 (Phenome) と簡便に測定できる複数の代謝物 (Metabolome) との相関関係に基づいて、特定の生体状態指標と関連性の高い代謝物のコンビネーションを導き出す解析手法を提供することのできる、生体状態情報処理装置、生体状態情報処理方法、生体状態情報管理システム、プログラム、および、記録媒体を提供することを目的としている。

10 また、本発明は、簡便に測定できる複数の代謝物 (特定のアミノ酸) から肝線維化の病態指標値を計算し、計算した病態指標値に従って肝線維化の病態を判定することのできる、肝線維化判定装置、肝線維化判定方法、肝線維化判定システム、プログラム、および、記録媒体を提供することを目的としている。

15 発明の開示

本発明は、本発明者が誠意研究を行い取得した種々の知見によりなされたものである。まず、アミノ酸等の代謝物測定における精度は高く、測定に由来の分散は個体差による分散よりもかなり小さいことが種々の実験により確認されている。

20 また、食後血中データは代謝に関連する遺伝子発現等の状態変化を反映している。ここで、血液は全ての臓器と関係があり、ある臓器における変化が血中に反映される可能性がある。

また、例えば、特定の生体状態 (例えば、肝線維化等の病態) では代謝に関連する多くの遺伝子の発現が影響されている可能性がある。また、血中における多くの代謝物の動きは他の代謝物と連動しており、特定の生体状態と最も関係がある代謝物 25 を測定できなくとも、それと連動する代謝物が影響を受けている可能性がある。

そこで、本発明者は、各個体中の代謝物 (特に、アミノ酸) の血中レベルの相関関係が非常に有効な状態指標になりうることを発見した。すなわち、アミノ酸等の限定された代謝物の血中レベルの高精度な測定データと特定の生体状態との関係の

解析によって、現象的に特定の生体状態と関連している代謝物のコンビネーションを探索することが可能である。さらに、健常人と特定の生体状態を差別化できる指標があれば、それを早期診断指標とすることが可能である。

このような目的を達成するため、本発明にかかる生体状態情報処理装置、本発明
5 にかかる生体状態情報処理方法、および、本発明にかかる生体状態情報処理方法を
コンピュータに実行させることを特徴とするプログラムは、各個体において測定さ
れた生体状態に関する指標データと、各個体中の各代謝物について測定された血中
濃度データとの相関を示す、数式1に示す相関式を設定する相関式設定手段（相関
式設定ステップ）と、上記相関式設定手段（相関式設定ステップ）にて設定された
10 上記相関式に、シミュレーション対象の個体中の各代謝物について測定された血中
濃度データ群を代入して、上記シミュレーション対象の個体中の上記生体状態をシ
ミュレーションする生体状態シミュレーション手段（生体状態シミュレーションス
テップ）とを備えた（含む）ことを特徴とする。

$$\sum_k G_k \frac{\sum_i \{(C_i \times A_i) + D_i\}}{\sum_j \{(E_j \times B_j) + F_j\}} + H \cdot \cdot \cdot \quad (\text{数式 1})$$

15 (数式1において、i、j、kは自然数であり、A_i、B_jは代謝物の血中濃度デー
タ、又は、それを関数処理した値であり、C_i、D_i、E_j、F_j、G_k、Hは定数であ
る。)

この装置、方法、および、プログラムによれば、各個体において測定された生体
状態に関する指標データと、各個体中の各代謝物について測定された血中濃度デー
20 タとの相関を示す、数式1に示す相関式を設定し、設定された相関式に、シミュレ
ーション対象の個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群を代入して、
シミュレーション対象の個体中の生体状態をシミュレーションするので、例えば、
健康状態、疾病の進行状態、疾病の治療状態、将来の疾病リスク、薬剤の有効性、
薬剤の副作用などを個体中の代謝物の血中濃度に基づいて効果的にシミュレーショ
25 ンすることができる。

ここで、「シミュレーション」とは、設定されたモデル（例えば本発明における「相関式」）に基づいて数値を算出し、算出した数値を予め定めた閾値に基づいて判定することで特定の生態状態を判別することを含む概念である。

具体的には、例えば、一定期間後の発症を予測する疾病リスク診断に本発明を適用し、過去の血中濃度データ（例えば10年前のアミノ酸データなど）と現状の疾病や健康の状態に関する指標データとから相関式を設定し、当該相関式に現在の血中濃度データを代入することにより、将来の疾病や健康の状態を効果的にシミュレーションすることができる。

また、例えば、投薬による薬剤の有効性（例えばインターフェロン（IFN：interferon）などの薬剤を投与した際の当該薬剤の有効性）や副作用などのシミュレーションの他、ストレスなどによる生体状態の変化（例えば喫食などの刺激を与えた際の生体状態の変化）などについても効果的にシミュレーションすることができる。

ここで、相関式設定手段（相関式設定ステップ）における相関式の設定には、「臨床データに含まれる各アミノ酸の血中濃度を数式1にあてはめ、新たに数式1の各定数を求めて相関式を設定する場合」と、「予め求められた相関式を設定する場合」とがある。なお、後者は、前者により定数を定めた相関式を予め記憶装置の所定のファイルに格納しておき、そのファイルから所望の相関式を選択して設定する場合、もしくは、他のコンピュータ装置の記憶装置に予め格納された相関式をネットワーク経由でダウンロードして設定する場合を含む。

また、つぎの発明にかかる生体状態情報処理装置、つぎの発明にかかる生体状態情報処理方法、および、つぎの発明にかかるプログラムは、上記に記載の生体状態情報処理装置、上記に記載の生体状態情報処理方法、および、上記に記載のプログラムにおいて、上記相関式設定手段（相関式設定ステップ）は、各個体において測定された生体状態に関する指標データ、および、各個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群に基づいて、各代謝物について上記指標データとの相関性を決定する相関性決定手段（相関性決定ステップ）と、上記相関性決定手段（相関性決定ステップ）にて決定された各代謝物の上記相関性に基づいて、所定の計算方

式により上記生体状態に対する複数の代謝物による相関式を作成する相関式作成手段（相関式作成ステップ）と、上記相関式作成手段（相関式作成ステップ）にて決定された上記相関式の生体状態に関する指標データに対する相関係数に基づいて上記相関式を最適化する最適化手段（最適化ステップ）とを備えた（含む）ことを特徴とする。

これは相関式設定手段（相関式設定ステップ）の一例を一層具体的に示すものである。この装置、方法、および、プログラムによれば、各個体において測定された生体状態に関する指標データ、および、各個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群に基づいて、各代謝物について指標データとの相関性を決定し、決定された各代謝物の相関性に基づいて、所定の計算方式により生体状態に対する複数の代謝物による相関式（相関関数）を作成し、決定された相関式の生体状態に関する指標データに対する相関係数に基づいて相関式を最適化するので、相関の高い計算式を生体状態の複合指標として用いることができるようになり、生体状態と相関が高いアミノ酸等の測定可能な代謝物によって構成された複合指標の算出を効率的に行うことができるようになる。

ここで、「相関係数に基づいて相関式を最適化する」とは、例えば、相関係数が上位（例えば、上位20位など）となるように、好ましくは、相関係数が最大となるように相関式を採用することである。

また、これにより、各生体状態に対する複合指標をそれぞれ求めることができるようになるので、1回の血中アミノ酸濃度などの測定結果を用いて、多くの生体状態のスクリーニングが可能になり、検査費用の大幅な削減につながる。

また、これにより、測定時に生体状態指標が無い生体状態に関しても、複合指標が明らかになった時点で過去のデータの解析により診断が可能になる。

また、これにより、生体状態に対する複合指標を構成する各代謝物は、当該生体状態の要因または結果である可能性があるため、この複合指標をマーカーにした生体状態の治療法の開発が可能になる。

ここで、「生体状態に関する指標データ」は、測定値、診断結果等の数値化されたデータを用いてもよく、また、下記の例に示すように健常及び、病態に対して任

意の数値を与えたものでもよい。後者では、数値化されたデータを所持していなくとも病態またはそのレベルに対して任意の数値を与えることによって解析することが可能になる。

例) 健常 = 0、肥満 = 1

5 健常 = 1、糖尿病軽度 = 2、糖尿病重度 = 3 等

また、既存指標がない疾病の場合においても、本発明を適用することにより、診断指標が明らかでない難診断性領域の生体状態を判定することが可能になる。

また、つぎの発明にかかる生体状態情報処理装置、つぎの発明にかかる生体状態情報処理方法、および、つぎの発明にかかるプログラムは、上記に記載の生体状態
10 情報処理装置、上記に記載の生体状態情報処理方法、および、上記に記載のプログラムにおいて、上記最適化手段（最適化ステップ）は、各代謝物のうちの一部の代謝物を選択する代謝物選択手段（代謝物選択ステップ）をさらに備え（含み）、上記代謝物選択手段（代謝物選択ステップ）にて選択された複数の代謝物を用いて相
15 関式を作成し、生体状態に関する指標データに対する相関係数を計算し、生体状態に関する指標データに対する相関係数および代謝物数に基づいて代謝物の組み合わせを最適化することを特徴とする。

これは最適化手段（最適化ステップ）の一例を一層具体的に示すものである。この装置、方法、および、プログラムによれば、各代謝物のうちの一部の代謝物を選択し、選択された複数の代謝物を用いて相関式を作成し、生体状態に関する指標データに対する相関係数を計算し、生体状態に関する指標データに対する相関係数
20 および代謝物数に基づいて代謝物の組み合わせを最適化するので、各アミノ酸の選択的除去を網羅的かつ自動的に行うことができるようになるため、生体状態に対する複合指標を効率的に求めることができるようになる。

ここで、「相関係数および代謝物数に基づいて代謝物の組み合わせを最適化する」
25 とは、例えば、相関係数が上位（例えば上位20位など）且つ代謝物数が最小となるように、好ましくは、相関係数が最大且つ代謝物数が最小となるように代謝物の組み合わせを採用することである。

また、つぎの発明にかかる生体状態情報処理装置、つぎの発明にかかる生体状態

情報処理方法、および、つぎの発明にかかるプログラムは、上記に記載の生体状態情報処理装置、上記に記載の生体状態情報処理方法、および、上記に記載のプログラムにおいて、上記最適化手段（最適化ステップ）は、上記計算式を分割する計算式分割手段（計算式分割ステップ）をさらに備え（含み）、上記計算式分割手段

5 （計算式分割ステップ）にて分割された上記計算式を用いて上記生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算し、生体状態に関する指標データに対する相関係数に基づいて分割の組み合わせを最適化することを特徴とする。

これは、最適化手段（最適化ステップ）の一例を一層具体的に示すものである。この装置、方法、および、プログラムによれば、計算式を分割し、分割された計算式を用いて生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算し、生体状態に関する指標データに対する相関係数に基づいて分割の組み合わせを最適化するので、各

10 計算式の分割を網羅的かつ自動的に行うことができるようになるため、生体状態に対する複合指標を効率的に求めることができるようになる。

ここで、「相関係数に基づいて分割の組み合わせを最適化する」とは、例えば、相関係数が上位（例えば上位20位など）となるように、好ましくは、相関係数が

15 最大となるように分割の組み合わせを採用することである。

また、つぎの発明にかかる生体状態情報処理装置、つぎの発明にかかる生体状態情報処理方法、および、つぎの発明にかかるプログラムは、上記に記載の生体状態情報処理装置、上記に記載の生体状態情報処理方法、および、上記に記載のプログラムにおいて、上記最適化手段（最適化ステップ）は、上記計算式を代謝マップ情報に基づいて分割する代謝マップ分割手段（代謝マップ分割ステップ）をさらに備え（含み）、上記代謝マップ分割手段（代謝マップ分割ステップ）にて分割された

20 上記計算式を用いて上記生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算することを特徴とする。

これは、最適化手段（最適化ステップ）の一例を一層具体的に示すものである。この装置、方法、および、プログラムによれば、計算式を代謝マップ情報に基づいて分割し、分割された計算式を用いて生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算するので、生体状態に係る代謝物の代謝マップが既知である場合に、こ

これらの生化学的な知見に基づいて計算式を自動的に分割することができるようになる。

また、計算された相関式に含まれる代謝物同士の関係を数値化し、代謝マップに投影し、代謝フラックスまたは代謝律速点を推定するようにしてもよい。

- 5 また、つぎの発明にかかる生体状態情報処理装置、つぎの発明にかかる生体状態情報処理方法、および、つぎの発明にかかるプログラムは、上記に記載の生体状態情報処理装置、上記に記載の生体状態情報処理方法、および、上記に記載のプログラムにおいて、上記代謝物は、アミノ酸であることを特徴とする。

- 10 これは、代謝物の一例を一層具体的に示すものである。この装置、方法、および、プログラムによれば、代謝物は、アミノ酸であるので、代謝物測定における精度が高く、かつ、測定に由来の分散は個体差による分散よりもかなり小さい等のアミノ酸の有利な物性を利用して、信頼性の高い生体状態の複合指標を求めることができるようになる。

- 15 また、本発明は生体状態情報管理システムに関するものであり、本発明にかかる生体状態情報管理システムは、生体状態に関する情報を処理する生体状態情報処理装置と、生体状態情報提供者の情報端末装置とを、ネットワークを介して通信可能に接続して構成された生体状態情報管理システムであって、上記生体状態情報処理装置は、各個体において測定された生体状態に関する指標データと、各個体中の各代謝物について測定された血中濃度データとの相関を示す、数式1に示す相関式を
20 設定する相関式設定手段と、シミュレーション対象の個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群を上記情報端末装置から取得する血中濃度データ群取得手段と、上記相関式設定手段にて設定された上記相関式に、上記血中濃度データ群取得手段にて取得された上記シミュレーション対象の個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群を代入して、上記シミュレーション対象の個体中の上記
25 生体状態をシミュレーションする生体状態シミュレーション手段と、上記生体状態シミュレーション手段にてシミュレーションされた上記シミュレーション対象の個体中の上記生体状態のシミュレーション結果を、上記血中濃度データ群を送信した上記情報端末装置に対して送信する分析結果送信手段とを備え、上記情報端末装置

は、上記血中濃度データ群を上記生体状態情報処理装置に対して送信する送信手段と、上記送信手段にて送信した上記血中濃度データ群に対応する上記シミュレーション結果を上記生体状態情報処理装置から受信する受信手段とを備えたことを特徴とする。

$$\sum_k G_k \frac{\sum_i \{(C_i \times A_i) + D_i\}}{\sum_j \{(E_j \times B_j) + F_j\}} + H \cdot \cdot \cdot \quad (\text{数式 1})$$

(数式1において、i、j、kは自然数であり、 A_i 、 B_j は代謝物の血中濃度データ、又は、それを関数処理した値であり、 C_i 、 D_i 、 E_j 、 F_j 、 G_k 、 H は定数である。)

このシステムによれば、生体状態情報処理装置は、各個体において測定された生体状態に関する指標データと、各個体中の各代謝物について測定された血中濃度データとの相関を示す、数式1に示す相関式を設定し、シミュレーション対象の個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群を情報端末装置から取得し、設定された相関式に、取得されたシミュレーション対象の個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群を代入して、シミュレーション対象の個体中の生体状態をシミュレーションし、シミュレーションされたシミュレーション対象の個体中の生体状態のシミュレーション結果を、血中濃度データ群を送信した情報端末装置に対して送信し、情報端末装置は、血中濃度データ群を生体状態情報処理装置に対して送信し、送信した血中濃度データ群に対応するシミュレーション結果を生体状態情報処理装置から受信するので、例えば、健康状態、疾病の進行状態、疾病の治療状態、将来の疾病リスク、薬剤の有効性、薬剤の副作用などを個体中の代謝物の血中濃度に基づいて効果的にシミュレーションすることができる。

ここで、「シミュレーション」とは、設定されたモデル（例えば本発明における「相関式」）に基づいて数値を算出し、算出した数値を予め定めた閾値に基づいて判定することで特定の生態状態を判別することを含む概念である。

具体的には、例えば、一定期間後の発症を予測する疾病リスク診断に本発明を適

用し、過去の血中濃度データ（例えば10年前のアミノ酸データなど）と現状の疾病や健康の状態に関する指標データとから相関式を設定し、当該相関式に現在の血中濃度データを代入することにより、将来の疾病や健康の状態を効果的にシミュレーションすることができる。

5 また、例えば、投薬による薬剤の有効性（例えばインターフェロン（I F N : i n t e r f e r o n）などの薬剤を投与した際の当該薬剤の有効性）や副作用などのシミュレーションの他、ストレスなどによる生体状態の変化（例えば喫食などの刺激を与えた際の生体状態の変化）などについても効果的にシミュレーションすることができる。

10 また、つぎの発明にかかる生体状態情報管理システムは、上記に記載の生体状態情報管理システムにおいて、上記相関式設定手段は、各個体において測定された生体状態に関する指標データ、および、各個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群に基づいて、各代謝物について上記指標データとの相関性を決定する相関性決定手段と、上記相関性決定手段にて決定された各代謝物の上記相関性に基
15 づいて、所定の計算方式により上記生体状態に対する複数の代謝物による相関式を作成する相関式作成手段と、上記相関式作成手段にて決定された上記相関式の生体状態に関する指標データに対する相関係数に基づいて上記相関式を最適化する最適化手段とを備えたことを特徴とする。

これは相関式設定手段の一例を一層具体的に示すものである。このシステムによ
20 れば、生体状態情報処理装置は、各個体において測定された生体状態に関する指標データ、および、各個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群に基づいて、各代謝物について指標データとの相関性を決定し、決定された各代謝物の相関性に基
25 づいて、所定の計算方式により生体状態に対する複数の代謝物による相関式（相関関数）を作成し、決定された相関式の生体状態に関する指標データに対する相関係数に基づいて相関式を最適化するので、相関の高い計算式を生体状態の複
合指標として用いることができるようになり、生体状態と相関が高いアミノ酸等の測定可能な代謝物によって構成された複合指標の算出を効率的に行うことができるようになる。

ここで、「相関係数に基づいて相関式を最適化する」とは、例えば、相関係数が上位（例えば、上位20位など）となるように、好ましくは、相関係数が最大となるように相関式を採用することである。

また、これにより、各生体状態に対する複合指標をそれぞれ求めることができるようになるので、1回の血中アミノ酸濃度などの測定結果を用いて、多くの生体状態のスクリーニングが可能になり、検査費用の大幅な削減につながる。

また、これにより、測定時に生体状態指標が無い生体状態に関しても、複合指標が明らかになった時点で過去のデータの解析により診断が可能になる。

また、これにより、生体状態に対する複合指標を構成する各代謝物は、当該生体状態の要因または結果である可能性があるため、この複合指標をマーカーにした生体状態の治療法の開発が可能になる。

ここで、「生体状態に関する指標データ」は、測定値、診断結果等の数値化されたデータを用いてもよく、また、下記の例に示すように健常及び、病態に対して任意の数値を与えたものでもよい。後者では、数値化されたデータを所持していなくとも病態またはそのレベルに対して任意の数値を与えることによって解析することが可能になる。

例) 健常=0、肥満=1

健常=1、糖尿病軽度=2、糖尿病重度=3 等

また、既存指標がない疾病の場合においても、本発明を適用することにより、診断指標が明らかでない難診断性領域の生体状態を判定することが可能になる。

また、つぎの発明にかかる生体状態情報管理システムは、上記に記載の生体状態情報管理システムにおいて、上記最適化手段は、各代謝物のうちの一部の代謝物を選択する代謝物選択手段をさらに備え、上記代謝物選択手段にて選択された複数の代謝物を用いて相関式を作成し、生体状態に関する指標データに対する相関係数を計算し、生体状態に関する指標データに対する相関係数および代謝物数に基づいて代謝物の組み合わせを最適化することを特徴とする。

これは最適化手段の一例を一層具体的に示すものである。このシステムによれば、各代謝物のうちの一部の代謝物を選択し、選択された複数の代謝物を用いて相関式

を作成し、生体状態に関する指標データに対する相関係数を計算し、生体状態に関する指標データに対する相関係数および代謝物数に基づいて代謝物の組み合わせを最適化するので、各アミノ酸の選択的除去を網羅的かつ自動的に行うことができるようになるため、生体状態に対する複合指標を効率的に求めることができるようになる。

ここで、「相関係数および代謝物数に基づいて代謝物の組み合わせを最適化する」とは、例えば、相関係数が上位（例えば上位20位など）且つ代謝物数が最小となるように、好ましくは、相関係数が最大且つ代謝物数が最小となるように代謝物の組み合わせを採用することである。

また、つぎの発明にかかる生体状態情報管理システムは、上記に記載の生体状態情報管理システムにおいて、上記最適化手段は、上記計算式を分割する計算式分割手段をさらに備え、上記計算式分割手段にて分割された上記計算式を用いて上記生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算し、生体状態に関する指標データに対する相関係数に基づいて分割の組み合わせを最適化することを特徴とする。

これは最適化手段の一例を一層具体的に示すものである。このシステムによれば、計算式を分割し、分割された計算式を用いて生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算し、生体状態に関する指標データに対する相関係数に基づいて分割の組み合わせを最適化するので、各計算式の分割を網羅的かつ自動的に行うことができるようになるため、生体状態に対する複合指標を効率的に求めることができるようになる。

ここで、「相関係数に基づいて分割の組み合わせを最適化する」とは、例えば、相関係数が上位（例えば上位20位など）となるように、好ましくは、相関係数が最大となるように分割の組み合わせを採用することである。

また、つぎの発明にかかる生体状態情報管理システムは、上記に記載の生体状態情報管理システムにおいて、上記最適化手段は、上記計算式を代謝マップ情報に基づいて分割する代謝マップ分割手段をさらに備え、上記代謝マップ分割手段にて分割された上記計算式を用いて上記生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算することを特徴とする。

これは最適化手段の一例を一層具体的に示すものである。このシステムによれば、計算式を代謝マップ情報に基づいて分割し、分割された計算式を用いて生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算するので、生体状態に関係する代謝物の代謝マップが既知である場合に、これらの生化学的な知見に基づいて計算式を自動的に分割することができるようになる。

また、計算された相関式に含まれる代謝物同士の関係を数値化し、代謝マップに投影し、代謝フラックスまたは代謝律速点を推定するようにしてもよい。

また、つぎの発明にかかる生体状態情報管理システムは、上記に記載の生体状態情報管理システムにおいて、上記代謝物は、アミノ酸であることを特徴とする。

これは代謝物の一例を一層具体的に示すものである。このシステムによれば、代謝物は、アミノ酸であるので、代謝物測定における精度が高く、かつ、測定に由来の分散は個体差による分散よりもかなり小さい等のアミノ酸の有利な物性を利用して、信頼性の高い生体状態の複合指標を求めることができるようになる。

また、本発明は記録媒体に関するものであり、本発明にかかる記録媒体は、上記に記載されたプログラムを記録したことを特徴とする。

この記録媒体によれば、当該記録媒体に記録されたプログラムをコンピュータに読み取らせて実行することによって、上記に記載されたプログラムをコンピュータを利用して実現することができ、これら各プログラムと同様の効果を得ることができる。

また、本発明は肝線維化判定装置、肝線維化判定方法、および、プログラムに関するものであり、本発明にかかる肝線維化判定装置、本発明にかかる肝線維化判定方法、および、本発明にかかる肝線維化判定方法をコンピュータに実行させることを特徴とするプログラムは、各個体の各代謝物について測定された血中濃度データ群を取得する血中濃度データ取得手段（血中濃度データ取得ステップ）と、下記の複合指標 1 から 4 のうち少なくとも一つに基づいて、上記血中濃度データ取得手段（血中濃度データ取得ステップ）により取得した上記血中濃度データ群から肝線維化の病態指標値を計算する病態指標値計算手段（病態指標値計算ステップ）と、複合指標 1 ；

$$(A s n) / (T h r) + (G l n) / (T a u + S e r + V a l + T r p)$$

複合指標 2 ;

$$(A s n + T y r) / (C i t) + (M e t + A r g) / (A s p + (\alpha - A B A))$$

5 複合指標 3 ;

$$(T a u + G l y) / (G l n) + (\alpha - A B A) / (A s p + T y r) + (H i s) / (L y s) + (T r p) / (T h r + A s n + C i t)$$

複合指標 4 ;

$$(T a u + T r p) / (T y r) + ((\alpha - A B A) + H i s) / (A s p + A s n)$$

上記病態指標値計算手段（病態指標値計算ステップ）にて計算した上記病態指標値に従って肝線維化の病態を判定する病態判定手段（病態判定ステップ）とを備えた（含む）ことを特徴とする。

この装置、方法、および、プログラムによれば、各個体の各代謝物について測定された血中濃度データ群を取得し、下記の複合指標 1 から 4 のうち少なくとも一つに基づいて、取得した血中濃度データ群から肝線維化の病態指標値を計算し、

複合指標 1 ;

$$(A s n) / (T h r) + (G l n) / (T a u + S e r + V a l + T r p)$$

複合指標 2 ;

$$20 (A s n + T y r) / (C i t) + (M e t + A r g) / (A s p + (\alpha - A B A))$$

複合指標 3 ;

$$(T a u + G l y) / (G l n) + (\alpha - A B A) / (A s p + T y r) + (H i s) / (L y s) + (T r p) / (T h r + A s n + C i t)$$

25 複合指標 4 ;

$$(T a u + T r p) / (T y r) + ((\alpha - A B A) + H i s) / (A s p + A s n)$$

計算した病態指標値に従って肝線維化の病態を判定するので、1回の血中アミノ酸

濃度などの測定結果データを用いて、多くの肝線維化のスクリーニングが可能になり、検査費用の大幅な削減につながる。

また、これにより、過去の血中アミノ酸濃度などの測定結果データの解析により診断が可能になる。

- 5 また、肝線維化に対する複合指標 1 から 4 のうち少なくとも一つを構成する各代謝物は、当該肝線維化の要因または結果である可能性があるので、この複合指標 1 から 4 のうち少なくとも一つをマーカーにした肝線維化の治療法の開発が可能になる。

ここで、複合指標 1 から 4 のうち少なくとも一つの式中のアミノ酸は、例えば、
10 化学的に等価な物性を持つアミノ酸等に入れ替えることを可能とする。

具体的には、例えば、複合指標 1 から 4 のうち少なくとも一つを対応する下記の式に入れ替えることを可能とする。

複合指標 1 は、例えば、以下の複合指標 1-1 ~ 1-20 に置換してもよい。

(複合指標 1-1)

$$15 \quad (\text{Asn}) / (\text{Thr}) + (\text{Gln}) / (\text{Tau} + \text{Ser} + \text{Val} + \text{Trp})$$

(複合指標 1-2)

$$(\text{Asn}) / (\text{Tau} + \text{Ile}) + (\text{Gln}) / (\text{Thr} + \text{Ser} + \text{Val} + \text{Trp})$$

(複合指標 1-3)

$$20 \quad (\text{Asn}) / (\text{Tau} + (\alpha\text{-ABA}) + \text{Ile}) + (\text{Gln}) / (\text{Thr} + \text{Ser} + \text{Val} + \text{Trp})$$

(複合指標 1-4)

$$(\text{Asn}) / (\text{Asp} + \text{Thr}) + (\text{Gln}) / (\text{Tau} + \text{Ser} + \text{Val} + \text{Trp})$$

25 (複合指標 1-5)

$$(\text{Asn}) / (\text{Thr}) + (\text{Gln}) / (\text{Tau} + \text{Ser} + \text{Val} + \text{Ile} + \text{Trp})$$

(複合指標 1-6)

(A s n) / (T h r) + (G l n) / (T a u + A s p + S e r + V a l +
T r p)

(複合指標 1-7)

5 (A s n) / (T a u + I l e) + (G l n) / (A s p + T h r + S e r +
V a l + T r p)

(複合指標 1-8)

(A s n) / (T a u + I l e) + (G l n + M e t) / (T h r + S e r +
V a l + T r p)

(複合指標 1-9)

10 (A s n) / (T a u + (α - A B A) + I l e) + (G l n) / (A s p +
T h r + S e r + V a l + T r p)

(複合指標 1-10)

(A s n) / (T h r) + (G l n + M e t) / (T a u + S e r + V a l +
T r p)

15 (複合指標 1-11)

(A s n) / (T a u + A s p + (α - A B A) + I l e) + (G l n) /
(T h r + S e r + V a l + T r p)

(複合指標 1-12)

20 (A s n) / (T h r) + (G l n) / (T a u + S e r + (α - A B A) +
V a l + T r p)

(複合指標 1-13)

(A s n) / (A s p + T h r) + (G l n) / (T a u + S e r + V a l +
I l e + T r p)

(複合指標 1-14)

25 (A s n) / (T a u + (α - A B A) + I l e) + (G l n + M e t) /
(T h r + S e r + V a l + T r p)

(複合指標 1-15)

(A s n) / (T a u + A s p + I l e) + (G l n) / (T h r + S e r +

V a l + T r p)

(複合指標 1-16)

(A s n) / (T h r) + (G l n) / (T a u + A s p + S e r + V a l +
I l l e + T r p)

5 (複合指標 1-17)

(A s n) / (T a u + I l l e) + (G l n + M e t) / (A s p + T h r +
S e r + V a l + T r p)

(複合指標 1-18)

10 (A s n) / (A s p + T h r) + (G l n) / (T a u + S e r + (α - A
B A) + V a l + T r p)

(複合指標 1-19)

(A s n) / (A s p + T h r) + (G l n + M e t) / (T a u + S e r +
V a l + T r p)

(複合指標 1-20)

15 (A s n) / (T h r) + (G l n) / (T a u + S e r + (α - A B A) +
V a l + I l l e + T r p)

また、複合指標 2 は、例えば、以下の複合指標 2-1~2-20 に置換してもよ
い。

(複合指標 2-1)

20 (A s n + T y r) / (C i t) + (M e t + A r g) / (A s p + (α - A
B A))

(複合指標 2-2)

(A s n + T y r) / (C i t) + (A r g) / (A s p + (α - A B A))

(複合指標 2-3)

25 (A s n + M e t + T y r) / (C i t) + (A r g) / (A s p + (α - A
B A))

(複合指標 2-4)

(A s n + M e t + T y r) / (A s p + C i t) + (A r g) / (α - A B

A)

(複合指標 2-5)

$$(A s n + M e t) / (C i t) + (T y r + A r g) / (A s p + (\alpha - A B A))$$

5 (複合指標 2-6)

$$(A s n + T y r) / (A s p + C i t) + (A r g) / (\alpha - A B A)$$

(複合指標 2-7)

$$(A s n + T y r) / (A s p + C i t) + (M e t + A r g) / (\alpha - A B A)$$

10 (複合指標 2-8)

$$(A s n) / (C i t) + (T y r + A r g) / (A s p + (\alpha - A B A))$$

(複合指標 2-9)

$$(A s n) / (T h r + C i t + (\alpha - A B A)) + (M e t) / (H i s + T r p)$$

15 (複合指標 2-10)

$$(A s n) / (C i t) + (M e t + T y r + A r g) / (A s p + (\alpha - A B A))$$

(複合指標 2-11)

$$(A s n) / (T h r + C i t + (\alpha - A B A)) + (M e t) / (A s p + H i s + T r p)$$

(複合指標 2-12)

$$(A s n) / (T h r + G l u) + (M e t) / (C i t + (\alpha - A B A) + T r p)$$

(複合指標 2-13)

$$(A s n) / (A s p + T h r + C i t + (\alpha - A B A)) + (M e t) / (H i s + T r p)$$

(複合指標 2-14)

$$(A s n) / (T h r + C i t + (\alpha - A B A)) + (M e t) / (G l u +$$

H i s + T r p)

(複合指標 2-15)

$(A s n + M e t) / (A s p + C i t) + (T y r + A r g) / (\alpha - A B A)$

5 (複合指標 2-16)

$(A s n + M e t) / (C i t) + (A r g) / (A s p + (\alpha - A B A))$

(複合指標 2-17)

$(A s n) / (C i t + (\alpha - A B A) + H i s) + (M e t) / (T h r + G l u + T r p)$

10 (複合指標 2-18)

$(A s n) / (C i t + (\alpha - A B A) + H i s) + (M e t) / (T h r + T r p)$

(複合指標 2-19)

$(A s n) / (C i t + H i s + T r p) + (M e t) / (T h r + (\alpha - A B A))$

15

(複合指標 2-20)

$(A s n + A r g) / (\alpha - A B A) + (M e t + T y r) / (A s p + C i t)$

また、複合指標 3 は、例えば、以下の複合指標 3-1~3-20 に置換してもよい。

20

(複合指標 3-1)

$(T a u + G l y) / (G l n) + (\alpha - A B A) / (A s p + T y r) + (H i s) / (L y s) + (T r p) / (T h r + A s n + C i t)$

(複合指標 3-2)

25 $(T a u + G l y) / (G l n + M e t) + (\alpha - A B A) / (A s p + T y r) + (H i s) / (L y s) + (T r p) / (T h r + A s n + C i t)$

(複合指標 3-3)

$$(\text{Tau} + \text{Gly}) / (\text{Gln}) + (\alpha - \text{ABA}) / (\text{Thr}) + (\text{His}) / (\text{Lys}) + (\text{Trp}) / (\text{Asn} + \text{Cit} + \text{Tyr})$$

(複合指標 3-4)

$$(\text{Tau} + \text{Gly}) / (\text{Asp} + \text{Gln}) + (\alpha - \text{ABA}) / (\text{Tyr}) + (\text{His}) / (\text{Lys}) + (\text{Trp}) / (\text{Thr} + \text{Asn} + \text{Cit})$$

(複合指標 3-5)

$$(\text{Tau} + \text{Gly}) / (\text{Asp} + \text{Gln} + \text{Met}) + (\alpha - \text{ABA}) / (\text{Tyr}) + (\text{His}) / (\text{Lys}) + (\text{Trp}) / (\text{Thr} + \text{Asn} + \text{Cit})$$

10 (複合指標 3-6)

$$(\text{Tau} + \text{Gly}) / (\text{Gln} + \text{Met}) + (\alpha - \text{ABA}) / (\text{Tyr}) + (\text{His}) / (\text{Lys}) + (\text{Trp}) / (\text{Thr} + \text{Asn} + \text{Cit})$$

(複合指標 3-7)

$$(\text{Tau} + \text{Gly}) / (\text{Gln} + \text{Met}) + (\alpha - \text{ABA}) / (\text{Tyr}) + (\text{His}) / (\text{Lys}) + (\text{Trp}) / (\text{Asp} + \text{Thr} + \text{Asn} + \text{Cit})$$

15 (複合指標 3-8)

$$(\text{Tau} + \text{Gly}) / (\text{Gln}) + (\alpha - \text{ABA}) / (\text{Asp} + \text{Met} + \text{Tyr}) + (\text{His}) / (\text{Lys}) + (\text{Trp}) / (\text{Thr} + \text{Asn} + \text{Cit})$$

20 (複合指標 3-9)

$$(\text{Tau} + \text{Gly}) / (\text{Asp} + \text{Gln}) + (\alpha - \text{ABA}) / (\text{Met} + \text{Tyr}) + (\text{His}) / (\text{Lys}) + (\text{Trp}) / (\text{Thr} + \text{Asn} + \text{Cit})$$

(複合指標 3-10)

$$(\text{Tau} + \text{Gly}) / (\text{Gln}) + (\alpha - \text{ABA}) / (\text{Met} + \text{Tyr}) + (\text{His}) / (\text{Lys}) + (\text{Trp}) / (\text{Asp} + \text{Thr} + \text{Asn} + \text{Cit})$$

(複合指標 3-11)

$$(\text{Tau} + \text{Gly}) / (\text{Gln}) + (\alpha - \text{ABA}) / (\text{Met} + \text{Tyr}) +$$

(H i s) / (L y s) + (T r p) / (T h r+A s n+C i t)

(複合指標 3-12)

(T a u+G l y) / (G l n) + (α - A B A) / (T h r) + (H i s) / (A s n+C i t+T y r) + (T r p) / (L y s)

5 (複合指標 3-13)

(T a u) / (L y s) + (T r p) / (A s n+C i t+T y r) + (G l y+H i s) / (G l n) + (α - A B A) / (A s p+T h r)

(複合指標 3-14)

(T a u) / (L y s) + (T r p) / (A s p+A s n+C i t+T y r)

10 + (G l y+H i s) / (G l n) + (α - A B A) / (T h r)

(複合指標 3-15)

(T a u) / (L y s) + (T r p) / (A s n+C i t+T y r) + (G l y+H i s) / (G l n) + (α - A B A) / (T h r)

(複合指標 3-16)

15 (T a u) / (A s p+A s n+L y s) + (T r p) / (C i t+T y r)

+ (G l y+H i s) / (G l n) + (α - A B A) / (T h r)

(複合指標 3-17)

(T a u+G l y) / (G l n) + (α - A B A) / (A s p+T y r) + (H i s) / (T h r+A s n+C i t) + (T r p) / (L y s)

20 (複合指標 3-18)

(T a u+G l y) / (G l n+M e t) + (α - A B A) / (A s p+T y r) + (H i s) / (T h r+A s n+C i t) + (T r p) / (L y s)

(複合指標 3-19)

25 (T a u+G l y) / (G l n+M e t) + (α - A B A) / (T y r) +

(H i s) / (A s p+C i t+L y s) + (T r p) / (T h r+A s n)

(複合指標 3-20)

(T a u+G l y) / (A s p+G l n) + (α - A B A) / (T y r) +

$$(\text{His}) / (\text{Thr} + \text{Asn} + \text{Cit}) + (\text{Trp}) / (\text{Lys})$$

また、複合指標4は、例えば、以下の複合指標4-1~4-20に置換してもよい。

(複合指標4-1)

$$5 \quad (\text{Tau} + \text{Trp}) / (\text{Tyr}) + ((\alpha - \text{ABA}) + \text{His}) / (\text{Asp} + \text{Asn})$$

(複合指標4-2)

$$((\alpha - \text{ABA}) + \text{Trp}) / (\text{Tyr}) + (\text{His}) / (\text{Asp} + \text{Asn})$$

(複合指標4-3)

$$10 \quad (\text{Tau} + (\alpha - \text{ABA}) + \text{Trp}) / (\text{Tyr}) + (\text{His}) / (\text{Asp} + \text{Asn})$$

(複合指標4-4)

$$(\text{Tau} + \text{Trp}) / (\text{Tyr}) + (\text{His}) / (\text{Asp} + \text{Asn})$$

(複合指標4-5)

$$15 \quad (\text{Tau} + \text{Trp}) / (\text{Tyr}) + ((\alpha - \text{ABA}) + \text{His}) / (\text{Asn})$$

(複合指標4-6)

$$(\text{Tau} + (\alpha - \text{ABA}) + \text{Trp}) / (\text{Tyr}) + (\text{His}) / (\text{Asn})$$

(複合指標4-7)

$$20 \quad (\text{Tau} + (\alpha - \text{ABA}) + \text{Trp}) / (\text{Asp} + \text{Met} + \text{Tyr}) + (\text{His}) / (\text{Asn})$$

(複合指標4-8)

$$((\alpha - \text{ABA}) + \text{Trp}) / (\text{Tyr}) + (\text{His}) / (\text{Asn})$$

(複合指標4-9)

$$25 \quad (\text{Tau} + \text{Trp}) / (\text{Tyr}) + (\alpha - \text{ABA}) / (\text{Asp} + \text{Met}) + (\text{His}) / (\text{Asn})$$

(複合指標4-10)

$$(\text{Tau} + \text{Trp}) / (\text{Tyr}) + (\text{His}) / (\text{Asn})$$

(複合指標4-11)

$$((\alpha - \text{ABA}) + \text{His}) / (\text{Asp} + \text{Asn}) + (\text{Trp}) / (\text{Tyr})$$

(複合指標 4-12)

$$(\text{Tau} + \text{Trp}) / (\text{Asp} + \text{Met} + \text{Tyr}) + (\text{His}) / (\text{Asn})$$

(複合指標 4-13)

5 $(\text{Tau} + \text{His}) / (\text{Tyr}) + ((\alpha - \text{ABA}) + \text{Trp}) / (\text{Asp} + \text{Asn})$

(複合指標 4-14)

$$(\text{Tau} + (\alpha - \text{ABA})) / (\text{Asp} + \text{Asn}) + (\text{His} + \text{Trp}) / (\text{Tyr})$$

10 (複合指標 4-15)

$$(\text{Tau} + \text{Trp}) / (\text{Asp} + \text{Met} + \text{Tyr}) + ((\alpha - \text{ABA}) + \text{His}) / (\text{Asn})$$

(複合指標 4-16)

15 $(\text{Tau} + (\alpha - \text{ABA})) / (\text{Asn}) + (\text{His} + \text{Trp}) / (\text{Asp} + \text{Tyr})$

(複合指標 4-17)

$$((\alpha - \text{ABA}) + \text{Trp}) / (\text{Tyr}) + (\text{His}) / (\text{Asp} + \text{Asn} + \text{Met})$$

(複合指標 4-18)

20 $(\text{Tau} + (\alpha - \text{ABA}) + \text{His}) / (\text{Tyr}) + (\text{Trp}) / (\text{Asp} + \text{Asn})$

(複合指標 4-19)

$$(\alpha - \text{ABA}) / (\text{Asn}) + (\text{His} + \text{Trp}) / (\text{Asp} + \text{Met} + \text{Tyr})$$

25 (複合指標 4-20)

$$(\text{Tau} + \text{His}) / (\text{Asp} + \text{Asn} + \text{Met}) + ((\alpha - \text{ABA}) + \text{Trp}) / (\text{Tyr})$$

また、本発明は肝線維化判定システムに関するものであり、本発明にかかる肝線

維化判定システムは、肝線維化に関する情報を処理する肝線維化判定装置と、代謝物情報提供者の情報端末装置とを、ネットワークを介して通信可能に接続して構成された肝線維化判定システムであって、上記肝線維化判定装置は、各個体の各代謝物について測定された血中濃度データ群を上記情報端末装置から取得する血中濃度

5 データ取得手段と、下記の複合指標 1 から 4 のうち少なくとも一つに基づいて、上記血中濃度データ取得手段により取得した上記血中濃度データ群から肝線維化の病態指標値を計算する病態指標値計算手段と、

複合指標 1 ;

$$(A s n) / (T h r) + (G l n) / (T a u + S e r + V a l + T r p)$$

10 複合指標 2 ;

$$(A s n + T y r) / (C i t) + (M e t + A r g) / (A s p + (\alpha - A B A))$$

複合指標 3 ;

$$(T a u + G l y) / (G l n) + (\alpha - A B A) / (A s p + T y r) +$$

15 $(H i s) / (L y s) + (T r p) / (T h r + A s n + C i t)$

複合指標 4 ;

$$(T a u + T r p) / (T y r) + ((\alpha - A B A) + H i s) / (A s p + A s n)$$

上記病態指標値計算手段にて計算した上記病態指標値に従って肝線維化の病態を判定する病態判定手段と、上記血中濃度データ群を送信した上記情報端末装置に対して上記病態判定手段にて判定された判定結果を送信する分析結果送信手段と、を備え、上記情報端末装置は、上記血中濃度データ群を上記肝線維化判定装置に対して送信する送信手段と、上記送信手段にて送信した上記血中濃度データ群に対する判定結果を上記肝線維化判定装置から受信する受信手段とを備えたことを特徴とする。

20

25 このシステムによれば、肝線維化判定装置は、各個体の各代謝物について測定された血中濃度データ群を情報端末装置から取得し、下記の複合指標 1 から 4 のうち少なくとも一つに基づいて、取得した血中濃度データ群から肝線維化の病態指標値を計算し、

複合指標 1 ;

$$(A s n) / (T h r) + (G l n) / (T a u + S e r + V a l + T r p)$$

複合指標 2 ;

$$(A s n + T y r) / (C i t) + (M e t + A r g) / (A s p + (\alpha - A$$

5 B A))

複合指標 3 ;

$$(T a u + G l y) / (G l n) + (\alpha - A B A) / (A s p + T y r) +$$

$$(H i s) / (L y s) + (T r p) / (T h r + A s n + C i t)$$

複合指標 4 ;

$$10 (T a u + T r p) / (T y r) + ((\alpha - A B A) + H i s) / (A s p +$$

$$A s n)$$

計算した病態指標値に従って肝線維化の病態を判定し、血中濃度データ群を送信した情報端末装置に対して判定された判定結果を送信し、また、情報端末装置は、血中濃度データ群を肝線維化判定装置に対して送信し、送信した血中濃度データ群に
 15 対する判定結果を肝線維化判定装置から受信するので、1回の血中アミノ酸濃度などの測定結果データを用いて、多くの肝線維化のスクリーニングが可能になり、検査費用の大幅な削減につながる。

また、これにより、過去の血中アミノ酸濃度などの測定結果データの解析により診断が可能になる。

20 また、肝線維化に対する複合指標 1 から 4 のうち少なくとも一つを構成する各代謝物は、当該肝線維化の要因または結果である可能性があるので、この複合指標 1 から 4 のうち少なくとも一つをマーカーにした肝線維化の治療法の開発が可能になる。

ここで、複合指標 1 から 4 のうち少なくとも一つの式中のアミノ酸は、化学的に
 25 等価な物性を持つアミノ酸等で入れ替えることを可能とする。

具体的には、例えば、複合指標 1 から 4 のうち少なくとも一つを対応する下記の式に入れ替えることを可能とする。

複合指標 1 は、例えば、以下の複合指標 1-1 ~ 1-20 に置換してもよい。

(複合指標 1-1)

$(Asn) / (Thr) + (Gln) / (Tau+Ser+Val+Trp)$

(複合指標 1-2)

5 $(Asn) / (Tau+Ile) + (Gln) / (Thr+Ser+Val+Trp)$

(複合指標 1-3)

$(Asn) / (Tau+(\alpha-ABA)+Ile) + (Gln) / (Thr+Ser+Val+Trp)$

(複合指標 1-4)

10 $(Asn) / (Asp+Thr) + (Gln) / (Tau+Ser+Val+Trp)$

(複合指標 1-5)

$(Asn) / (Thr) + (Gln) / (Tau+Ser+Val+Ile+Trp)$

15 (複合指標 1-6)

$(Asn) / (Thr) + (Gln) / (Tau+Asp+Ser+Val+Trp)$

(複合指標 1-7)

20 $(Asn) / (Tau+Ile) + (Gln) / (Asp+Thr+Ser+Val+Trp)$

(複合指標 1-8)

$(Asn) / (Tau+Ile) + (Gln+Met) / (Thr+Ser+Val+Trp)$

(複合指標 1-9)

25 $(Asn) / (Tau+(\alpha-ABA)+Ile) + (Gln) / (Asp+Thr+Ser+Val+Trp)$

(複合指標 1-10)

$(Asn) / (Thr) + (Gln+Met) / (Tau+Ser+Val+$

Trp)

(複合指標 1-11)

$$\frac{(Asn)}{(Tau+Asp+(\alpha-ABA)+Ile)} + \frac{(Gln)}{(Thr+Ser+Val+Trp)}$$

5 (複合指標 1-12)

$$\frac{(Asn)}{(Thr)} + \frac{(Gln)}{(Tau+Ser+(\alpha-ABA)+Val+Trp)}$$

(複合指標 1-13)

$$\frac{(Asn)}{(Asp+Thr)} + \frac{(Gln)}{(Tau+Ser+Val+Ile+Trp)}$$

10

(複合指標 1-14)

$$\frac{(Asn)}{(Tau+(\alpha-ABA)+Ile)} + \frac{(Gln+Met)}{(Thr+Ser+Val+Trp)}$$

(複合指標 1-15)

$$\frac{(Asn)}{(Tau+Asp+Ile)} + \frac{(Gln)}{(Thr+Ser+Val+Trp)}$$

15

(複合指標 1-16)

$$\frac{(Asn)}{(Thr)} + \frac{(Gln)}{(Tau+Asp+Ser+Val+Ile+Trp)}$$

20 (複合指標 1-17)

$$\frac{(Asn)}{(Tau+Ile)} + \frac{(Gln+Met)}{(Asp+Thr+Ser+Val+Trp)}$$

(複合指標 1-18)

$$\frac{(Asn)}{(Asp+Thr)} + \frac{(Gln)}{(Tau+Ser+(\alpha-ABA)+Val+Trp)}$$

25

(複合指標 1-19)

$$\frac{(Asn)}{(Asp+Thr)} + \frac{(Gln+Met)}{(Tau+Ser+Val+Trp)}$$

(複合指標 1-20)

$$(Asn) / (Thr) + (Gln) / (Tau + Ser + (\alpha - ABA) + Val + Ile + Trp)$$

5 また、複合指標 2 は、例えば、以下の複合指標 2-1~2-20 に置換してもよい。

(複合指標 2-1)

$$(Asn + Tyr) / (Cit) + (Met + Arg) / (Asp + (\alpha - ABA))$$

(複合指標 2-2)

10 $(Asn + Tyr) / (Cit) + (Arg) / (Asp + (\alpha - ABA))$

(複合指標 2-3)

$$(Asn + Met + Tyr) / (Cit) + (Arg) / (Asp + (\alpha - ABA))$$

(複合指標 2-4)

15 $(Asn + Met + Tyr) / (Asp + Cit) + (Arg) / (\alpha - ABA)$

(複合指標 2-5)

$$(Asn + Met) / (Cit) + (Tyr + Arg) / (Asp + (\alpha - ABA))$$

20 (複合指標 2-6)

$$(Asn + Tyr) / (Asp + Cit) + (Arg) / (\alpha - ABA)$$

(複合指標 2-7)

$$(Asn + Tyr) / (Asp + Cit) + (Met + Arg) / (\alpha - ABA)$$

25 (複合指標 2-8)

$$(Asn) / (Cit) + (Tyr + Arg) / (Asp + (\alpha - ABA))$$

(複合指標 2-9)

$$(Asn) / (Thr + Cit + (\alpha - ABA)) + (Met) / (His +$$

Trp)

(複合指標 2-10)

$(Asn) / (Cit) + (Met + Tyr + Arg) / (Asp + (\alpha - ABA))$

5 (複合指標 2-11)

$(Asn) / (Thr + Cit + (\alpha - ABA)) + (Met) / (Asp + His + Trp)$

(複合指標 2-12)

$(Asn) / (Thr + Glu) + (Met) / (Cit + (\alpha - ABA) +$

10 Trp)

(複合指標 2-13)

$(Asn) / (Asp + Thr + Cit + (\alpha - ABA)) + (Met) / (His + Trp)$

(複合指標 2-14)

15 $(Asn) / (Thr + Cit + (\alpha - ABA)) + (Met) / (Glu + His + Trp)$

(複合指標 2-15)

$(Asn + Met) / (Asp + Cit) + (Tyr + Arg) / (\alpha - ABA)$

20 (複合指標 2-16)

$(Asn + Met) / (Cit) + (Arg) / (Asp + (\alpha - ABA))$

(複合指標 2-17)

$(Asn) / (Cit + (\alpha - ABA) + His) + (Met) / (Thr + Glu + Trp)$

25 (複合指標 2-18)

$(Asn) / (Cit + (\alpha - ABA) + His) + (Met) / (Thr + Trp)$

(複合指標 2-19)

$(Asn) / (Cit + His + Trp) + (Met) / (Thr + (\alpha - ABA))$

(複合指標 2-20)

5 $(Asn + Arg) / (\alpha - ABA) + (Met + Tyr) / (Asp + Cit)$

また、複合指標 3 は、例えば、以下の複合指標 3-1 ~ 3-20 に置換してもよい。

(複合指標 3-1)

10 $(Tau + Gly) / (Gln) + (\alpha - ABA) / (Asp + Tyr) + (His) / (Lys) + (Trp) / (Thr + Asn + Cit)$

(複合指標 3-2)

$(Tau + Gly) / (Gln + Met) + (\alpha - ABA) / (Asp + Tyr) + (His) / (Lys) + (Trp) / (Thr + Asn + Cit)$

15 (複合指標 3-3)

$(Tau + Gly) / (Gln) + (\alpha - ABA) / (Thr) + (His) / (Lys) + (Trp) / (Asn + Cit + Tyr)$

(複合指標 3-4)

20 $(Tau + Gly) / (Asp + Gln) + (\alpha - ABA) / (Tyr) + (His) / (Lys) + (Trp) / (Thr + Asn + Cit)$

(複合指標 3-5)

$(Tau + Gly) / (Asp + Gln + Met) + (\alpha - ABA) / (Tyr) + (His) / (Lys) + (Trp) / (Thr + Asn + Cit)$

25 (複合指標 3-6)

$(Tau + Gly) / (Gln + Met) + (\alpha - ABA) / (Tyr) + (His) / (Lys) + (Trp) / (Thr + Asn + Cit)$

(複合指標 3-7)

$(\text{Tau} + \text{Gly}) / (\text{Gln} + \text{Met}) + (\alpha\text{-ABA}) / (\text{Tyr}) +$
 $(\text{His}) / (\text{Lys}) + (\text{Trp}) / (\text{Asp} + \text{Thr} + \text{Asn} + \text{Cit})$
 (複合指標 3-8)

5 $(\text{Tau} + \text{Gly}) / (\text{Gln}) + (\alpha\text{-ABA}) / (\text{Asp} + \text{Met} + \text{Tyr})$
 $+ (\text{His}) / (\text{Lys}) + (\text{Trp}) / (\text{Thr} + \text{Asn} + \text{Cit})$

(複合指標 3-9)

10 $(\text{Tau} + \text{Gly}) / (\text{Asp} + \text{Gln}) + (\alpha\text{-ABA}) / (\text{Met} + \text{Tyr})$
 $+ (\text{His}) / (\text{Lys}) + (\text{Trp}) / (\text{Thr} + \text{Asn} + \text{Cit})$

(複合指標 3-10)

$(\text{Tau} + \text{Gly}) / (\text{Gln}) + (\alpha\text{-ABA}) / (\text{Met} + \text{Tyr}) +$
 $(\text{His}) / (\text{Lys}) + (\text{Trp}) / (\text{Asp} + \text{Thr} + \text{Asn} + \text{Cit})$
 (複合指標 3-11)

15 $(\text{Tau} + \text{Gly}) / (\text{Gln}) + (\alpha\text{-ABA}) / (\text{Met} + \text{Tyr}) +$
 $(\text{His}) / (\text{Lys}) + (\text{Trp}) / (\text{Thr} + \text{Asn} + \text{Cit})$
 (複合指標 3-12)

$(\text{Tau} + \text{Gly}) / (\text{Gln}) + (\alpha\text{-ABA}) / (\text{Thr}) + (\text{His})$
 $/ (\text{Asn} + \text{Cit} + \text{Tyr}) + (\text{Trp}) / (\text{Lys})$

20 (複合指標 3-13)

$(\text{Tau}) / (\text{Lys}) + (\text{Trp}) / (\text{Asn} + \text{Cit} + \text{Tyr}) +$
 $(\text{Gly} + \text{His}) / (\text{Gln}) + (\alpha\text{-ABA}) / (\text{Asp} + \text{Thr})$
 (複合指標 3-14)

25 $(\text{Tau}) / (\text{Lys}) + (\text{Trp}) / (\text{Asp} + \text{Asn} + \text{Cit} + \text{Tyr})$
 $+ (\text{Gly} + \text{His}) / (\text{Gln}) + (\alpha\text{-ABA}) / (\text{Thr})$

(複合指標 3-15)

$(\text{Tau}) / (\text{Lys}) + (\text{Trp}) / (\text{Asn} + \text{Cit} + \text{Tyr}) +$
 $(\text{Gly} + \text{His}) / (\text{Gln}) + (\alpha\text{-ABA}) / (\text{Thr})$

(複合指標 3-16)

$$(T a u) / (A s p + A s n + L y s) + (T r p) / (C i t + T y r) \\ + (G l y + H i s) / (G l n) + (\alpha - A B A) / (T h r)$$

(複合指標 3-17)

5

$$(T a u + G l y) / (G l n) + (\alpha - A B A) / (A s p + T y r) + \\ (H i s) / (T h r + A s n + C i t) + (T r p) / (L y s)$$

(複合指標 3-18)

10

$$(T a u + G l y) / (G l n + M e t) + (\alpha - A B A) / (A s p + T y r) \\ + (H i s) / (T h r + A s n + C i t) + (T r p) / (L y s)$$

(複合指標 3-19)

$$(T a u + G l y) / (G l n + M e t) + (\alpha - A B A) / (T y r) + \\ (H i s) / (A s p + C i t + L y s) + (T r p) / (T h r + A s n)$$

(複合指標 3-20)

15

$$(T a u + G l y) / (A s p + G l n) + (\alpha - A B A) / (T y r) + \\ (H i s) / (T h r + A s n + C i t) + (T r p) / (L y s)$$

また、複合指標 4 は、例えば、以下の複合指標 4-1~4-20 に置換してもよい。

(複合指標 4-1)

20

$$(T a u + T r p) / (T y r) + ((\alpha - A B A) + H i s) / (A s p + A s n)$$

(複合指標 4-2)

$$((\alpha - A B A) + T r p) / (T y r) + (H i s) / (A s p + A s n)$$

(複合指標 4-3)

25

$$(T a u + (\alpha - A B A) + T r p) / (T y r) + (H i s) / (A s p + A s n)$$

(複合指標 4-4)

$$(T a u + T r p) / (T y r) + (H i s) / (A s p + A s n)$$

(複合指標 4-5)

$$(T a u + T r p) / (T y r) + ((\alpha - A B A) + H i s) / (A s n)$$

(複合指標 4-6)

$$(T a u + (\alpha - A B A) + T r p) / (T y r) + (H i s) / (A s n)$$

5 (複合指標 4-7)

$$(T a u + (\alpha - A B A) + T r p) / (A s p + M e t + T y r) + (H i s) / (A s n)$$

(複合指標 4-8)

$$((\alpha - A B A) + T r p) / (T y r) + (H i s) / (A s n)$$

10 (複合指標 4-9)

$$(T a u + T r p) / (T y r) + (\alpha - A B A) / (A s p + M e t) + (H i s) / (A s n)$$

(複合指標 4-10)

$$(T a u + T r p) / (T y r) + (H i s) / (A s n)$$

15 (複合指標 4-11)

$$((\alpha - A B A) + H i s) / (A s p + A s n) + (T r p) / (T y r)$$

(複合指標 4-12)

$$(T a u + T r p) / (A s p + M e t + T y r) + (H i s) / (A s n)$$

(複合指標 4-13)

20 $(T a u + H i s) / (T y r) + ((\alpha - A B A) + T r p) / (A s p + A s n)$

(複合指標 4-14)

$$(T a u + (\alpha - A B A)) / (A s p + A s n) + (H i s + T r p) / (T y r)$$

25 (複合指標 4-15)

$$(T a u + T r p) / (A s p + M e t + T y r) + ((\alpha - A B A) + H i s) / (A s n)$$

(複合指標 4-16)

$$(T a u + (\alpha - A B A)) / (A s n) + (H i s + T r p) / (A s p + T y r)$$

(複合指標 4-17)

$$((\alpha - A B A) + T r p) / (T y r) + (H i s) / (A s p + A s n + M e t)$$

(複合指標 4-18)

$$(T a u + (\alpha - A B A) + H i s) / (T y r) + (T r p) / (A s p + A s n)$$

(複合指標 4-19)

$$(\alpha - A B A) / (A s n) + (H i s + T r p) / (A s p + M e t + T y r)$$

(複合指標 4-20)

$$(T a u + H i s) / (A s p + A s n + M e t) + ((\alpha - A B A) + T r p) / (T y r)$$

また、本発明は記録媒体に関するものであり、本発明にかかる記録媒体は、上記に記載されたプログラムを記録したことを特徴とする。

この記録媒体によれば、当該記録媒体に記録されたプログラムをコンピュータに読み取らせて実行することによって、上記に記載されたプログラムをコンピュータを利用して実現することができ、これら各プログラムと同様の効果を得ることができる。

また、本発明は肝線維化判定装置、肝線維化判定方法、および、プログラムに関するものであり、本発明にかかる肝線維化判定装置、本発明にかかる肝線維化判定方法、および、本発明にかかる肝線維化判定方法をコンピュータに実行させることを特徴とするプログラムは、各個体の各代謝物について測定された血中濃度データ群を取得する血中濃度データ取得手段（血中濃度データ取得ステップ）と、肝線維化の病態指標値を計算するための複合指標を設定する複合指標設定手段（複合指標設定ステップ）と、上記複合指標設定手段（複合指標設定ステップ）にて設定した複合指標に基づいて、上記血中濃度データ取得手段（血中濃度データ取得ステッ

プ)により取得した上記血中濃度データ群から肝線維化の病態指標値を計算する病態指標値計算手段(病態指標値計算ステップ)と、上記病態指標値計算手段(病態指標値計算ステップ)にて計算した上記病態指標値に従って肝線維化の病態を判定する病態判定手段(病態判定ステップ)とを備え(含み)、上記複合指標設定手段

5 (複合指標設定ステップ)は、Asn、Glnの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、Thr、Tau、Ser、Val、Trpの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標1(さらにMetの血中濃度データを分子に、Ile、 α -ABA、Aspの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい)を作成する複合指標1作

10 成手段(複合指標1作成ステップ)と、Asn、Metの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、 α -ABA、Citの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標2(さらに、Tyr、Argの血中濃度データを分子に、His、Thr、Trp、Asp、Gluの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい)を作成する

15 複合指標2作成手段(複合指標2作成ステップ)と、 α -ABA、His、Gly、Trp、Tauの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、Asn、Gln、Cit、Lys、Thr、Tyrの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標3(さらに、Met、Aspの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい)を作成する

20 複合指標3作成手段(複合指標3作成ステップ)と、His、Trpの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、Asn、Tyrの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標4(さらに α -ABA、Tauの血中濃度データを分子に、Met、Aspの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい)を作成する複合指標4作成

25 手段(複合指標4作成ステップ)のうち少なくとも一つをさらに備えた(含む)ことを特徴とする。

この装置、方法、および、プログラムによれば、各個体の各代謝物について測定された血中濃度データ群を取得し、肝線維化の病態指標値を計算するための複合指

標を設定し、設定した複合指標に基づいて、取得した血中濃度データ群から肝線維化の病態指標値を計算し、計算した病態指標値に従って肝線維化の病態を判定し、また、複合指標の設定において、Asn、Glnの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、Thr、Tau、Ser、Val、Trpの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標1（さらにMetの血中濃度データを分子に、Ile、 α -ABA、Aspの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい）と、Asn、Metの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、 α -ABA、Citの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標2（さらに、Tyr、Argの血中濃度データを分子に、His、Thr、Trp、Asp、Gluの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい）と、 α -ABA、His、Gly、Trp、Tauの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、Asn、Gln、Cit、Lys、Thr、Tyrの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標3（さらに、Met、Aspの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい）と、His、Trpの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、Asn、Tyrの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標4（さらに α -ABA、Tauの血中濃度データを分子に、Met、Aspの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい）のうち少なくとも一つを作成するので、1回の血中アミノ酸濃度などの測定結果データを用いて、多くの肝線維化のスクリーニングが可能になり、検査費用の大幅な削減につながる。

また、これにより、過去の血中アミノ酸濃度などの測定結果データの解析により診断が可能になる。

また、肝線維化に対する複合指標を構成する各代謝物は、当該肝線維化の要因または結果である可能性があるので、この複合指標をマーカーにした肝線維化の治療法の開発が可能になる。

また、これにより、肝線維化における有用な複合指標を網羅的かつ自動的に作成

することができるようになる。

また、本発明は肝線維化判定システムに関するものであり、本発明にかかる肝線維化判定システムは、肝線維化に関する情報を処理する肝線維化判定装置と、代謝物情報提供者の情報端末装置とを、ネットワークを介して通信可能に接続して構成された肝線維化判定システムであって、上記肝線維化判定装置は、各個体の各代謝物について測定された血中濃度データ群を取得する血中濃度データ取得手段と、肝線維化の病態指標値を計算するための複合指標を設定する複合指標設定手段と、上記複合指標設定手段にて設定した複合指標に基づいて、上記血中濃度データ取得手段により取得した上記血中濃度データ群から肝線維化の病態指標値を計算する病態指標値計算手段と、上記病態指標値計算手段にて計算した上記病態指標値に従って肝線維化の病態を判定する病態判定手段とを備え、上記複合指標設定手段は、Asn、Glnの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、Thr、Tau、Ser、Val、Trpの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標1（さらにMetの血中濃度データを分子に、Ile、 α -ABA、Aspの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい）を作成する複合指標1作成手段と、Asn、Metの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、 α -ABA、Citの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標2（さらに、Tyr、Argの血中濃度データを分子に、His、Thr、Trp、Asp、Gluの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい）を作成する複合指標2作成手段と、 α -ABA、His、Gly、Trp、Tauの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、Asn、Gln、Cit、Lys、Thr、Tyrの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標3（さらに、Met、Aspの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい）を作成する複合指標3作成手段と、His、Trpの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、Asn、Tyrの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標4（さらに α -ABA、T

a uの血中濃度データを分子に、M e t、A s pの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい) を作成する複合指標4作成手段のうち少なくとも一つをさらに備え、上記血中濃度データ群を送信した上記情報端末装置に対して上記病態判定手段にて判定された判定結果を送信する分析結果送信手段とを備え、上記情報端末装置
5 は、上記血中濃度データ群を上記肝線維化判定装置に対して送信する送信手段と、上記送信手段にて送信した上記血中濃度データ群に対する判定結果を上記肝線維化判定装置から受信する受信手段とを備えたことを特徴とする。

このシステムによれば、肝線維化判定装置は、各個体の各代謝物について測定された血中濃度データ群を取得し、肝線維化の病態指標値を計算するための複合指標
10 を設定し、設定した複合指標に基づいて、取得した血中濃度データ群から肝線維化の病態指標値を計算し、計算した病態指標値に従って肝線維化の病態を判定し、また、複合指標の設定において、A s n、G l nの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、T h r、T a u、S e r、V a l、T r pの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式
15 である複合指標1 (さらにM e tの血中濃度データを分子に、I l e、 α -A B A、A s pの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい) と、A s n、M e tの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、 α -A B A、C i tの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標2 (さらに、T y r、A r gの血中濃度データを分子に、
20 H i s、T h r、T r p、A s p、G l uの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい) と、 α -A B A、H i s、G l y、T r p、T a uの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、A s n、G l n、C i t、L y s、T h r、T y rの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標3 (さらに、M e t、A s pの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい) と、H i s、T r pの血中濃度データのうち
25 少なくとも一つを分子に、A s n、T y rの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標4 (さらに α -A B A、T a uの血中濃度データを分子に、M e t、A s pの血中

濃度データを分母に任意に加算してもよい)のうち少なくとも一つを作成し、血中濃度データ群を送信した情報端末装置に対して判定された判定結果を送信し、また、情報端末装置は、血中濃度データ群を肝線維化判定装置に対して送信し、送信した血中濃度データ群に対する判定結果を肝線維化判定装置から受信するので、1回の

5 血中アミノ酸濃度などの測定結果データを用いて、多くの肝線維化のスクリーニングが可能になり、検査費用の大幅な削減につながる。

また、これにより、過去の血中アミノ酸濃度などの測定結果データの解析により診断が可能になる。

また、肝線維化に対する複合指標を構成する各代謝物は、当該肝線維化の要因または結果である可能性があるので、この複合指標をマーカーにした肝線維化の治療法の開発が可能になる。

10

また、これにより、肝線維化における有用な複合指標を網羅的かつ自動的に作成することができるようになる。

また、本発明は記録媒体に関するものであり、本発明にかかる記録媒体は、上記

15

に記載されたプログラムを記録したことを特徴とする。

この記録媒体によれば、当該記録媒体に記録されたプログラムをコンピュータに読み取らせて実行することによって、上記に記載されたプログラムをコンピュータを利用して実現することができ、これら各プログラムと同様の効果を得ることができる。

20

図面の簡単な説明

第1図は、本発明における関連式設定の基本原理を示す原理構成図であり、第2図は、本発明が適用される本システムの構成の一例を示すブロック図であり、第3図は、本発明が適用される本システムのサーバ装置100の構成の一例を示すブロック図であり、第4図は、本発明が適用されるクライアント装置200の構成の一例を示すブロック図であり、第5図は、本発明が適用される本システムの生体状態情報取得部102gの構成の一例を示すブロック図であり、第6図は、本発明が適用される本システムの関連式作成部102iの構成の一例を示すブロック図であり、

25

第7図は、利用者情報データベース106aに格納される利用者情報の一例を示す図であり、第8図は、生体状態情報データベース106bに格納される情報の一例を示す図であり、第9図は、相関性情報データベース106cに格納される情報の一例を示す図であり、第10図は、相関式情報データベース106dに格納される情報の一例を示す図であり、第11図は、代謝マップ情報データベース106eに格納される情報の一例を示す図であり、第12図は、本実施形態における本システムの生体状態情報解析サービス処理の一例を示すフローチャートであり、第13図は、本実施形態における本システムの生体状態情報の解析処理の一例を示すフローチャートであり、第14図は、本システムによる網羅的計算手法を用いた最適化処理1の一例を示すフローチャートであり、第15図は、本システムによるベストパス法を用いた最適化処理1の一例を示すフローチャートであり、第16図は、本システムによる最適化処理2の一例を示すフローチャートであり、第17図は、生体状態情報の一例を示す概念図であり、第18図は、各アミノ酸について決定された生体状態の指標データ (T_1) との相関性の一例を示す概念図であり、第19図は、モニタに表示されるメインメニュー画面の一例を示す図であり、第20図は、モニタに表示されるファイル取込み画面の一例を示す図であり、第21図は、モニタに表示されるアミノ酸(代謝物)入力画面の一例を示す図であり、第22図は、モニタに表示される生体状態指標入力画面の一例を示す図であり、第23図は、モニタに表示される計算式マスタメンテナンス画面の一例を示す図であり、第24図は、モニタに表示される処理項目選択画面の一例を示す図であり、第25図は、モニタに表示される正負判定確認画面の一例を示す図であり、第26図は、モニタに表示される複合指標探索画面の一例を示す図であり、第27図は、モニタに表示される実行結果(1)シート(「解析用」生データ)画面の一例を示す図であり、第28図は、モニタに表示される実行結果(2)シート(複合指標探索条件)画面の一例を示す図であり、第29図は、モニタに表示される実行結果(3)シート(ベスト複合指標)画面の一例を示す図であり、第30図は、モニタに表示される実行結果(4)シート(ベスト複合指標_数値)画面の一例を示す図であり、第31図は、モニタ画面に表示される実行結果(5)シート(相関グラフ)画面の一例を示す図

であり、第32図は、モニタ画面に表示される実行結果(6)シート(「アミノ酸(代謝物)」生データ)画面の一例を示す図であり、第33図は、モニタ画面に表示される実行結果(7)シート(「生体状態指標」生データ)画面の一例を示す図であり、第34図は、分割された計算式を用いて生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算する手法の概念を説明する図であり、第35図は、本システムにより求めた肝線維化の複合指標(複合指標5)と、病態のステージとの関係を示す図であり、第36図は、計算式を代謝マップ情報に基づいて分割し、分割された計算式を用いて生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算する処理の概念を説明する図であり、第37図は、本システムにより求めた、正常ラット及び、糖尿病(GK)ラットにおける、複合指標(複合指標6)と病態のステージとの関係を示す図であり、第38図は、本システムにより求めた、正常ラット、糖尿病(GK)ラット、および、糖尿病の治療薬であるナテグリニド(nateglinide)またはグリベンクラミド(glibenclamide)を投与することにより治療した糖尿病(GK)ラットにおける、複合指標(複合指標6)と病態のステージとの関係を示す図であり、第39図は、本システムにより求めた、正常ラット、糖尿病(GK)ラット、および、糖尿病の治療薬であるナテグリニド(nateglinide)またはグリベンクラミド(glibenclamide)を投与することにより治療した糖尿病(GK)ラットにおける、複合指標(複合指標6)の値の各個体群の平均値(±SD)を棒グラフで示す図であり、第40図は、本実施形態における本システムの代謝物情報の解析処理の一例を示すフローチャートであり、第41図は、本実施形態における本システムの病態指標値の計算の一例を示すフローチャートであり、第42図は、選択された複数の代謝物を用いて相関式を計算する手法の概念を示す図であり、第43図は、本発明が適用される本システムの最適化部102jの構成の一例を示すブロック図であり、第44図は、計算式の解釈について説明する概念図であり、第45図は、本発明が適用される本システムの肝線維化判定装置400の構成の一例を示すブロック図であり、第46図は、本発明が適用される本システムの代謝物情報取得部402gの構成の一例を示すブロック図であり、第47図は、利用者情報データベース406aに格納される利用者情

報の一例を示す図であり、第48図は、代謝物情報データベース406bに格納される情報の一例を示す図であり、第49図は、本実施形態における本システムの肝線維化情報解析サービス処理の一例を示すフローチャートであり、第50図は、肝線維化指標データベース406cに格納される情報の一例を示す図であり、第51

5 図は、複合指標1から4のそれぞれの式の中のアミノ酸を入れ替えるための規則を表す図であり、第52図は、コントロール群とC型肝炎患者における、本システムにより求めた肝線維化の複合指標（複合指標1）と病態のステージとの関係を示す図であり、第53図は、コントロール群とC型肝炎患者における、本システムにより求めた肝線維化の複合指標（複合指標2）と病態のステージとの関係を示す図であ

10 り、第54図は、コントロール群とC型肝炎患者における、本システムにより求めた肝線維化の複合指標（複合指標3）と病態のステージとの関係を示す図であり、第55図は、コントロール群とC型肝炎患者における、本システムにより求めた肝線維化の複合指標（複合指標4）と病態のステージとの関係を示す図であり、第56図は、コントロール群とC型肝炎患者における、フィッシャー比と病態のステ

15 ジとの関係を示す図であり、第57図は、本発明の基本原理を示す原理構成図であり、第58図は、a p o - E ノックアウトマウス（A p o E KO）と正常マウス（N o r m a l）との判別例を示す図であり、第59図は、正常マウスに弱毒化インフルエンザウイルスA / A i c h i / 2 / 6 8（H3N2）を感染させた状態及び、非感染の状態の判別例を示す図であり、第60図は、シスチン及びテアニンを

20 摂取後に、同様にインフルエンザウイルスを感染させた際の、判別式で得られる数値の変化を通常食摂取群と比較した例を示す図であり、第61図は、I型-糖尿病モデル動物であるストレプトゾトシン投与ラット（S T Z）と健常ラット（N o r m a l）との判別例を示す図であり、第62図は、I I型-糖尿病モデル動物であるG Kラット（G K）と健常ラット（N o r m a l）との判別例を示す図であり、

25 第63図は、ヒト成長ホルモン遺伝子導入ラット（h G H - T g ラット）と正常ラット（N o r m a l）との判別例を示す図であり、第64図は、ジメチルニトロサミン投与によって作成した肝線維化モデルラット（D M N）と正常ラット（N o r m a l）との判別例を示す図であり、第65図は、低蛋白質摂取ラット（L o w

protein) と通常食摂取ラット (Normal) との判別例を示す図であり、第66図は、高脂肪食摂取マウス (High Fat) と通常食摂取マウス (Normal) との判別例を示す図であり、第67図は、肝臓中の過酸化脂質量 (Liver-TBRAS) と当該過酸化脂質量に対して最適化した式に基づいて計算した値 (Index-TBRAS) との相関関係を示す図であり、第68図は、血中総コレステロール (Plasma TCHO) と当該血中総コレステロールに対して最適化した式に基づいて計算した値 (Index-TCHO) との相関関係を示す図であり、第69図は、血中インスリン様成長因子濃度 (Plasma IGF-1) と当該血中インスリン様成長因子濃度に対して最適化した式に基づいて計算した値 (Index-IGF-1) との相関関係を示す図であり、第70図は、副

10 辜丸周囲脂肪の体重比 (WAT) と当該副辜丸周囲脂肪の体重比に対して最適化した式に基づいて計算した値 (Index-WAT) との相関関係を示す図であり、第71図は、ストレプトゾトシン投与ラット、GKラット、ヒト成長ホルモン遺伝子導入ラット、肝繊維化モデルラット及び、正常ラットの血液中アミノ酸濃度を

15 ともに、これら異なる状態を一括判別した例を示す図であり、第72図は、I型一糖尿病ラットへのインスリン治療結果の一括診断の例を示す図であり、第73図は、インターフェロンおよびリバビリン治療効果の予測結果の一例を表す図であり、第74図は、ブタの運搬前後におけるアミノ酸複合指標を示した図である。

20 発明を実施するための最良の形態

[生体状態情報管理システム等の実施の形態]

以下に、本発明にかかる生体状態情報処理装置、生体状態情報処理方法、生体状態情報管理システム、プログラム、および、記録媒体の実施の形態を図面に基づいて詳細に説明する。なお、この実施の形態によりこの発明が限定されるものではない。

25

特に、以下の実施の形態においては、本発明を、代謝物をアミノ酸とした場合に適用した例について主に説明するが、この場合に限られず、すべての代謝物において、同様に適用することができる。

[本発明の概要]

以下、本発明の概要について説明し、その後、本発明の構成および処理等について詳細に説明する。第57図は、本発明の基本原理を示す原理構成図である。

本発明は、概略的に、以下の基本的特徴を有する。すなわち、本発明は、各個体
5 において測定された生体状態に関する指標データと、各個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ（「臨床データ」など）との相関を示す、数式1に示す相関式を設定する（ステップS1-1）。

$$\sum_k G_k \frac{\sum_i \{(C_i \times A_i) + D_i\}}{\sum_j \{(E_j \times B_j) + F_j\}} + H \cdot \cdot \cdot \quad (\text{数式1})$$

（数式1において、i、j、kは自然数であり、A_i、B_jは代謝物の血中濃度データ、又は、それを関数処理した値であり、C_i、D_i、E_j、F_j、G_k、Hは定数である。）
10

ここで、相関式を設定するパターンには、「臨床データに含まれる各アミノ酸の血中濃度を数式1にあてはめ、新たに数式1の各定数を求めて相関式を設定するパターン（パターン1）」と、「予め求められた相関式を設定するパターン（パターン2）」とがある。なお、パターン2は、パターン1により定数を定めた相関式を
15 予め記憶装置の所定のファイルに格納しておき、そのファイルから所望の相関式を選択して設定する場合、もしくは、他のコンピュータ装置の記憶装置に予め格納された相関式をネットワーク経由でダウンロードして設定する場合を含む。

ついで、本発明は、ステップS1-1にて設定された相関式に、シミュレーション
20 対象の個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群（「対象者のデータ」）を代入して、シミュレーション対象の個体中の生体状態をシミュレーションし、診断結果を出力する（ステップS1-2）。

これにより、本発明は、例えば、健康状態、疾病の進行状態、疾病の治療状態、将来の疾病リスク、薬剤の有効性、薬剤の副作用などを個体中の代謝物の血中濃度
25 に基づいて効果的にシミュレーションすることができる。

ここで、ステップS1-1における、上述したパターン1による新たな相関式設定の概要の一例について、第1図等を参照して詳細に説明する。

[相関式設定の概要]

第1図は本発明における相関式設定の基本原理を示す原理構成図である。

- 5 本発明における相関式設定は、概略的に、以下の基本的特徴を有する。すなわち、本発明における相関式設定は、まず、各個体において測定された各種の生体状態に関する指標データ、および、各個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群を含む生体状態情報を取得する（ステップS-1）。

ここで、第17図は、生体状態情報の一例を示す概念図である。第17図に示す
10 ように、生体状態情報は、個体（サンプル）番号と、各生体状態の指標データ（T）と、各代謝物（例えば、アミノ酸など）の血中濃度データ群とを含んで構成される。

ここで、「生体状態に関する指標データ」は、生体状態（例えば、癌、肝硬変、
15 痴呆、肥満等の病態）のマーカーとなる既知の単一の状態指標であり、例えば、特定の代謝物の血中濃度、酵素活性、遺伝子発現量、痴呆指数（HDSR）等の数値データである。

また、「生体状態に関する指標データ」に関して、測定値、診断結果等に数値化されたデータを所持していなくとも、下記の例に示すように健常及び、病態に対して任意の数値を与えることによっても可能である。

20 例) 健常 = 0、肥満 = 1

健常 = 1、糖尿病軽度 = 2、糖尿病重度 = 3 等

また、各代謝物の「血中濃度データ群」は、解析の手法によっては、遺伝子発現や酵素活性等の生化学データ群、または、これらを混合したもの（代謝物濃度、遺伝子発現、酵素活性等を合わせた複数の数値データ群）も適用可能である。

25 再び、第1図に戻り、本発明における相関式設定は、次に、各個体において測定された各種の生体状態に関する指標データ、および、各個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群に基づいて、各代謝物について指標データとの相関性を決定する（ステップS-2）。

ここで、例えば、2変量 x 、 y の間の直線関係の強さをみる指標である「相関係数 (correlation coefficient)」または、「ピアソンの相関係数 (Pearson's correlation coefficient)」、「スピアマンの相関係数 (Spearman's correlation coefficient)」、「ケンダール (Kendall's correlation coefficient)」等、既知技術である相関係数等を計算することにより、各指標 T と各アミノ酸との相関性を決定してもよい。

また、これらの基準で複数の相関式が得られた際には、各相関式の良し悪しを相対的に比較するための基準として、AIC (赤池情報量基準) を用いるなどして、各相関式と実データのズレを評価することで、モデルの選択をしてもよい。

また、「生体状態に関する指標データ」が、上記で示したように健常及び、病態等の任意の異なる状態間を比較する際に、その判別を目的に、相関比 (correlation ratio)、分差比 (variance ratio) または、マハラノビス汎距離 (Mahalanobis' generalized distance) 等を用いることで、群間の差が最も大きくなるように計算式を求めてもよい。このとき、これらの基準で複数の判別式が得られた場合には、判別分析 (Discriminant analysis) 等を用いて、実際の各状態間の判別性を基準に式を選択してもよい。

ここで、第18図は、各アミノ酸について決定された生体状態の指標データ (T_1) との相関性の一例を示す概念図である。第18図に示すように、特定の生体状態の指標データ (T_1) について、各アミノ酸の血中濃度データから各アミノ酸との相関性を決定する。ここで、相関性は、例えば、ピアソンの相関係数を計算することにより求めてもよい。ピアソンの相関係数を取った場合、その値は-1から1の範囲となり、その値の絶対値が1に近いほど点が直線的に配列していることを示している。

再び第1図に戻り、本発明における相関式設定は、ステップS-2にて決定された各代謝物の相関性に基づいて、所定の計算式により生体状態に対する複数の代謝物による相関式 (相関関数) を作成する (ステップS-3)。

ここで、所定の計算式は、例えば、以下の6つの計算式のうちいずれか一つの計算式を用いてもよい。

例1)

$$\begin{aligned} \text{5} \quad \text{相関式 (R)} &= \frac{\text{(相関性が正となるアミノ酸の和)}}{\text{(相関性が負となるアミノ酸の和)}} \end{aligned}$$

例2)

$$\text{相関式 (R)} = \text{(相関性が正となるアミノ酸の和)} + \text{(相関性が負となるアミノ酸の和)}$$

例3)

$$\begin{aligned} \text{10} \quad \text{相関式 (R)} &= \text{(相関性が正となるアミノ酸の和)} - \\ &\quad \text{(相関性が負となるアミノ酸の和)} \end{aligned}$$

例4)

$$\text{相関式 (R)} = \text{(相関性が正となるアミノ酸の和)} \times \text{(相関性が負となるアミノ酸の和)}$$

15 例5)

$$\begin{aligned} \text{相関式 (R)} &= \frac{\text{(相関性が負となるアミノ酸の和)}}{\text{(相関性が正となるアミノ酸の和)}} \end{aligned}$$

例6)

$$\begin{aligned} \text{20} \quad \text{相関式 (R)} &= \text{(相関性が負となるアミノ酸の和)} - \\ &\quad \text{(相関性が正となるアミノ酸の和)} \end{aligned}$$

なお、上述した相関式における「アミノ酸の和」は、「アミノ酸の血中濃度値の和」の意味である。

ここで、第44図は、計算式の解釈について説明する概念図である。第44図に示すように、計算式は、生体指標間の関係が加算、除算等に限定された理論体系に
25 投影（マッピング）された結果とみなすことができ、代謝物マップ上の知見と計算式との間のマッピングをとることができると思われることができる。

再び第1図に戻り、本発明における相関式設定は、次に、ステップS-3にて決定された相関式（R）と生体状態の指標データ（T）との相関係数に基づいて（例

例えば、相関係数が上位（例えば、上位20位など）になるように、好ましくは、相関係数が最大になるように）相関式（R）を最適化する（ステップS-4）。ここで、最適化の手法には、（a）計算に用いるアミノ酸等の代謝物を選択する手法と、（b）計算式を分割する手法のいずれかまたはその組合せで用いてもよい。以下にこの2つの手法を詳細に説明する。

（a）計算に用いるアミノ酸等の代謝物を選択する手法

本手法は、各代謝物のうちの一部の代謝物を選択し、選択された複数の代謝物を用いて相関式を計算する手法である。ここで、第42図は、選択された複数の代謝物を用いて相関式を計算する手法の概念を示す図である。第42図に示すように、まず、生体状態の指標データ（T）と、個々の代謝物（アミノ酸など）との相関性を検分し、相関性が正となる代謝物（a, b, c, d, e, . . . , n）と、相関性が負となる代謝物（A, B, C, D, E, . . . , N）を決定する。

そして、計算式の形式を設定する。例えば、上述した計算式の中から以下の計算式を選択する。

$$15 \quad \text{相関式 (R}_1\text{)} = \frac{\text{(相関性が正となるアミノ酸の和)}}{\text{(相関性が負となるアミノ酸の和)}}$$

なお、上述した相関式における「アミノ酸の和」は、「アミノ酸の血中濃度値の和」の意味である。

そして、いずれかの代謝物を選択的に除去して、相関式（R₂）を計算する。例えば、第42図に示すようにアミノ酸aを選択的に除去する。すなわち、アミノ酸aの値を計算式から選択的に除去して、相関式（R₂）を作成する。

そして、生体状態の指標データ（T）に対する、相関式（R₁）と相関式（R₂）の相関係数の値を比較して、相関式（R₁）の相関係数が大きい場合には、別のアミノ酸について選択的除去を行い、処理を繰り返す。一方、相関式（R₂）の相関係数が大きい場合には、このアミノ酸aが除去された計算式の中のさらに別のアミノ酸（例えば、アミノ酸b）について選択的除去を行い、処理を繰り返す。

そして、相関係数が最も大きくなる計算式を求める。なお、相関係数が大きい順にベスト5を求める等、相関係数が大きいものを複数示してもよい。

(b) 計算式を分割する手法

本手法は、計算式を分割し、分割された計算式を用いて生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算する手法である。第34図は、分割された計算式を用いて生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算する手法の概念を説明する図である。

第34図に示すように、まず、所定の計算式で求めた相関式 (R_1) と、任意の位置で分割した計算式を用いて求めた相関式 ($R_2, R_3, R_4, \dots, R_k$) との生体状態の指標データ (T) に対する相関係数を比較して、相関係数が最も大きくなる計算式を求める。なお、相関係数が大きい順にベスト5を求める等、相関係数が大きいものを複数示してもよい。

ここで、計算式を代謝マップ情報に基づいて分割し、分割された計算式を用いて生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算してもよい。ここで、第36図は、計算式を代謝マップ情報に基づいて分割し、分割された計算式を用いて生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算する処理の概念を説明する図である。第36図は、肝炎に関する代謝マップと、相関式の計算式との関係を一例に説明している。

第36図に示すように、特定の生体状態に関連する代謝物について代謝マップが既知である場合には、代謝マップ情報を用いて計算式を分割することにより、実際の生化学的な知見に基づいて計算式を分割することが可能になる。

また、計算式を代謝マップに投影する際には、各々代謝パスウェイの重要度を式に係数をつけて最適化してもよい。例えば、下記の式(1)のように肝繊維化データに最適化した式に対して、重回帰分析 (Multiple regression analysis) を適用することで、下記の式(2)のように係数をつけて相関式を更に最適化することができる。

式(1) :

$$\begin{aligned} \text{Stage (肝線維化指標)} &= \text{Glu/His} + \text{Met/His} + \text{Cys/His} \\ &+ \text{Orn/Pro} + \text{Asp/Glu} + \text{Asp/Asn} \\ &+ \text{ABA/Met} + \text{ABA/Thr} + \text{Tau/His} + \text{Glu/G} \end{aligned}$$

l n

式 (2) :

$$\begin{aligned} \text{Stage (肝繊維化指標)} &= 0.590 * \text{Glu} / \text{His} + 0.247 * \text{Met} / \text{His} \\ &+ 0.250 * \text{Cys} / \text{His} + 0.170 * \text{Orn} / \text{Pro} + 0.146 * \text{Asp} / \text{Glu} \\ &+ 0.080 * \text{Asp} / \text{Asn} + 0.215 * \text{ABA} / \text{Met} + 0.142 * \text{ABA} / \text{Thr} \\ &+ 0.123 * \text{Tau} / \text{His} + 0.493 * \text{Glu} / \text{Gln} + \text{ERROR} \end{aligned}$$

ここで、上記式 (2) における偏回帰係数の大きさを各項目の寄与度を検定することが可能となる。また、この偏回帰係数を実際の代謝マップに投影することによって、成因部分を抽出することが可能になる。例えば、上記の式 (1) および式 (2) の例では、 $\text{Glu} \leftrightarrow \text{His}$ または、 $\text{Glu} \leftrightarrow \text{Gln}$ の代謝経路上に律速点がある可能性がある、などと解釈できる。

再び第1図に戻り、本発明における相関式設定は、ステップS-4による相関式の最適化の結果、相関係数が最大となる計算条件を、その生体状態の複合指標として用いることができる (ステップS-5)。すなわち、各生体状態の指標データ毎に、例えば相関係数が最も大きい計算式を求めることにより、これらの計算式を各生体状態に対する複数の代謝物の複合指標として用いることができる。

[システム構成]

まず、本システムの構成について説明する。第2図は、本発明が適用される本システムの構成の一例を示すブロック図であり、該構成のうち本発明に関係する部分のみを概念的に示している。

本システムは、概略的に、生体状態に関する情報を処理する生体状態情報処理装置であるサーバ装置100と、生体状態情報提供者の情報端末装置であるクライアント装置200とを、ネットワーク300を介して通信可能に接続して構成されている。

このシステムは、概略的に、以下の基本的特徴を有する。すなわち、サーバ装置100からクライアント装置200に対して、または、クライアント装置200からサーバ装置100に対して、生体状態に関する情報がネットワーク300を介し

て提供される。

このうち、生体状態に関する情報は、ヒト等の生物の生体状態に関する特定の項目について測定された値に関する情報であり、サーバ装置 100、クライアント装置 200、または、他の装置（例えば各種の計測装置等）により生成され、サーバ装置 100 に主に蓄積される。また、生体状態に関する情報としては、一例として、

5 後述する病態情報等を挙げることができる。

また、サーバ装置 100 は、各種の分析装置（例えばアミノ酸アナライザ等）と同一筐体で実現されてもよい。

[システム構成—サーバ装置 100]

10 次に、本システムのサーバ装置 100 の構成について説明する。第 3 図は、本発明が適用される本システムのサーバ装置 100 の構成の一例を示すブロック図であり、該構成のうち本発明に関係する部分のみを概念的に示している。

第 3 図においてサーバ装置 100 は、概略的に、サーバ装置 100 の全体を統括的に制御する CPU 等の制御部 102、通信回線等に接続されるルータ等の通信装置（図示せず）に接続される通信制御インターフェース部 104、入力装置 112

15 や出力装置 114 に接続される入出力制御インターフェース部 108、および、各種のデータベースやテーブルなどを格納する記憶部 106 を備えて構成されており、これら各部は任意の通信路を介して通信可能に接続されている。さらに、このサーバ装置 100 は、ルータ等の通信装置および専用線等の有線または無線の通信回線

20 を介して、ネットワーク 300 に通信可能に接続されている。

第 3 図の記憶部 106 に格納される各種のデータベースやテーブル（利用者情報データベース 106a～代謝マップ情報データベース 106e）は、固定ディスク装置等のストレージ手段であり、各種処理に用いる各種のプログラムやテーブルやファイルやデータベースやウェブページ用ファイル等を格納する。

25 これら記憶部 106 の各構成要素のうち、利用者情報データベース 106a は、利用者に関する情報（利用者情報）を格納する利用者情報格納手段である。第 7 図は、利用者情報データベース 106a に格納される利用者情報の一例を示す図である。

この利用者情報データベース 106 a に格納される情報は、第 7 図に示すように、各利用者を一意に識別するための利用者 ID、各利用者が正当な者であるか否かの認証を行うための利用者パスワード、各利用者の氏名、各利用者の所属する所属先を一意に識別するための所属先 ID、各利用者の所属する所属先の部門を一意に識別するための部門 ID、部門名、および、各利用者の電子メールアドレスを相互に関連付けて構成されている。

また、生体状態情報データベース 106 b は、生体状態情報等を格納する生体状態情報格納手段である。第 8 図は、生体状態情報データベース 106 b に格納される情報の一例を示す図である。

10 この生体状態情報データベース 106 b に格納される情報は、第 8 図に示すように、個体（サンプル）番号と、各生体状態の指標データ（T）と、各代謝物（例えば、アミノ酸など）の血中濃度データ群とを相互に関連付けて構成されている。

また、相関性情報データベース 106 c は、相関性に関する情報等を格納する相関性情報格納手段である。第 9 図は、相関性情報データベース 106 c に格納される情報の一例を示す図である。

この相関性情報データベース 106 c に格納される情報は、第 9 図に示すように、代謝物と、指標データ（T）に対する各代謝物の相関性等を相互に関連付けて構成されている。

また、相関式情報データベース 106 d は、相関式に関する情報等を格納する相関式格納手段である。第 10 図は、相関式情報データベース 106 d に格納される情報の一例を示す図である。

この相関式情報データベース 106 d に格納される情報は、第 10 図に示すように、生体状態の指標データ（T）と、相関式（R）と、複合指標（一つまたは複数）とを相互に関連付けて構成されている。

25 また、代謝マップ情報データベース 106 e は、代謝マップに関する情報等を格納する代謝マップ情報格納手段である。第 11 図は、代謝マップ情報データベース 106 e に格納される情報の一例を示す図である。

この代謝マップ情報データベース 106 e に格納される情報は、第 11 図に示す

ように、各代謝マップに関する情報として、例えば、パスウェイを構成する各ノードや各エッジに関する情報等を相互に関連付けて構成されている。ここで、代謝マップに関する情報は、例えば、KEGG等が提供する既知の代謝マップの情報を取得し、必要に応じて情報を加工して利用してもよい。

5 また、その他の情報として、サーバ装置100の記憶部106には、ウェブサイトをクライアント装置200に提供するための各種のウェブデータやCGIプログラム等が記録されている。

 このウェブデータとしては、後述する各種のウェブページを表示するためのデータ等があり、これらデータは、例えば、HTMLやXMLにて記述されたテキスト
10 ファイルとして形成されている。また、これらのウェブデータを作成するための部品用のファイルや作業用のファイルやその他一時的なファイル等も記憶部106に記憶される。

 この他、必要に応じて、クライアント装置200に送信するための音声をWAVE形式やAIFF形式の如き音声ファイルで格納したり、静止画や動画をJPEG
15 形式やMPEG2形式の如き画像ファイルで格納したりすることができる。

 また、第3図において、通信制御インターフェース部104は、サーバ装置100とネットワーク300（またはルータ等の通信装置）との間における通信制御を行う。すなわち、通信制御インターフェース部104は、他の端末と通信回線を介してデータを通信する機能を有する。

20 また、第3図において、入出力制御インターフェース部108は、入力装置112や出力装置114の制御を行う。ここで、出力装置114としては、モニタ（家庭用テレビを含む）の他、スピーカを用いることができる（なお、以下においては出力装置114をモニタとして記載する場合がある）。また、入力装置112としては、キーボード、マウス、および、マイク等を用いることができる。また、モニ
25 タも、マウスと協働してポインティングデバイス機能を実現する。

 また、第3図において、制御部102は、OS（Operating System）等の制御プログラム、各種の処理手順等を規定したプログラム、および所要データを格納するための内部メモリを有し、これらのプログラム等により、種々の

処理を実行するための情報処理を行う。制御部102は、機能概念的に、要求解釈部102a、閲覧処理部102b、認証処理部102c、電子メール生成部102d、Webページ生成部102e、送信部102f、関連式設定部102v、生体状態シミュレーション部102w、結果出力部102kを備えて構成されている。

5 このうち、要求解釈部102aは、クライアント装置200からの要求内容を解釈し、その解釈結果に応じて制御部の他の各部に処理を受け渡す要求解釈手段である。

また、閲覧処理部102bは、クライアント装置200からの各種画面の閲覧要求を受けて、これら画面のWebデータの生成や送信を行なう閲覧処理手段である。

10 また、認証処理部102cは、クライアント装置200からの認証要求を受けて、この認証判断を行なう認証処理手段である。

また、電子メール生成部102dは、各種の情報を含んだ電子メールを生成する電子メール生成手段である。

15 また、Webページ生成部102eは、利用者が閲覧するWebページを生成するWebページ生成手段である。

また、送信部102fは、各種の情報を当該利用者のクライアント装置200に送信する送信手段であり、また、生体状態情報を送信したクライアント装置200に対して当該複合指標を送信する分析結果送信手段である。

20 また、関連式設定部102vは、各個体において測定された生体状態に関する指標データと、各個体中の各代謝物について測定された血中濃度データとの相関を示す、数式1に示す相関式を設定する相関式設定手段である。

$$\sum_k G_k \frac{\sum_i \{(C_i \times A_i) + D_i\}}{\sum_j \{(E_j \times B_j) + F_j\}} + H \cdot \cdot \cdot \quad (\text{数式1})$$

(数式1において、i、j、kは自然数であり、A_i、B_jは代謝物の血中濃度データ、又は、それを関数処理した値であり、C_i、D_i、E_j、F_j、G_k、Hは定数である。)

ここで、相関式設定部102vは、生体状態情報取得部102g、相関性決定部102h、相関式作成部102i、最適化部102jをさらに含んで構成されている。

このうち、生体状態情報取得部102gは、各個体において測定された各種の生体状態に関する指標データ、および、各個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群を含む生体状態情報を、クライアント装置200または入力装置112などから取得する生体状態情報取得手段である。ここで、生体状態情報取得部102gは、第5図に示すように、代謝物指定部102mおよび生体状態指標データ指定部102nをさらに含んで構成される。第5図は、本発明が適用される本システムの生体状態情報取得部102gの構成の一例を示すブロック図であり、該構成のうち本発明に関係する部分のみを概念的に示している。

第5図において、代謝物指定部102mは、所望の代謝物を指定する代謝物指定手段である。

また、生体状態指標データ指定部102nは、所望の生体状態指標データを指定する生体状態指標データ指定手段である。

再び第3図に戻り、相関性決定部102hは、各個体において測定された各種の生体状態に関する指標データ、および、各個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群に基づいて、各代謝物について指標データとの相関性を決定する相関性決定手段である。

また、相関式作成部102iは、決定された各代謝物の相関性に基づいて、所定の計算方式により生体状態に対する複数の代謝物による相関式（相関関数）を作成する相関式作成手段である。ここで、相関式作成部102iは、第6図に示すように、正／負設定部102pおよび計算式設定部102rをさらに含んで構成される。第6図は、本発明が適用される本システムの相関式作成部102iの構成の一例を示すブロック図であり、該構成のうち本発明に関係する部分のみを概念的に示している。

第6図において、正／負設定部102pは、各代謝物の相関性について正または負を設定する正／負設定手段である。

また、計算式設定部102rは、相関式を作成するための計算式を設定する計算

式設定手段である。

再び第3図に戻り、最適化部102jは、決定された相関式(R)と生体状態に関する指標データとの相関係数に基づいて(例えば、相関係数が上位(例えば、上位20位など)になるように、好ましくは、相関係数が最大になるように)、この
5 相関式(R)を最適化する最適化手段である。ここで、最適化部102jは、第43図に示すように、代謝物選択部102s、計算式分割部102tおよび代謝マップ分割部102uをさらに含んで構成される。第43図は、本発明が適用される本システムの最適化部102jの構成の一例を示すブロック図であり、該構成のうち本発明に
10 関係する部分のみを概念的に示している。

第43図において、代謝物選択部102sは、各代謝物のうちの一部の代謝物を選択し、
15 選択された複数の代謝物を用いて相関式を作成し、生体状態に関する指標データに対する相関係数を計算し、生体状態に関する指標データに対する相関係数および代謝物数に基づいて(例えば、相関係数が上位(例えば上位20位など)且つ代謝物数が最小となるように、好ましくは、相関係数が最大且つ代謝物数が最小となるように)代謝物の組み合わせを最適化するようにする代謝物選択手段である。

また、計算式分割部102tは、計算式を分割し、分割された計算式を用いて生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算し、生体状態に関する指標に対する相関係数に基づいて(例えば、相関係数が上位(例えば上位20位など)となるように、好ましくは、相関係数が最大となるように)分割の組み合わせを最適化す
20 るようにする計算式分割手段である。

また、代謝マップ分割部102uは、計算式を代謝マップ情報に基づいて分割し、分割された計算式を用いて生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算するようにする代謝マップ分割手段である。

再び第3図に戻り、生体状態シミュレーション部102wは、設定された相関式
25 に、シミュレーション対象の個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群を代入して、シミュレーション対象の個体中の生体状態をシミュレーションする生体状態をシミュレーション手段である。

また、結果出力部102kは、制御部102の各処理などの処理結果等を出力装

置 1 1 4 等に出力する出力手段である。

なお、これら各部によって行なわれる処理の詳細については、後述する。

[システム構成—クライアント装置 2 0 0]

次に、クライアント装置 2 0 0 の構成について説明する。第 4 図は、本発明が適
5 用されるクライアント装置 2 0 0 の構成の一例を示すブロック図であり、該構成の
うち本発明に係る部分のみを概念的に示している。

この第 4 図に示すように、クライアント装置 2 0 0 は、概略的には、制御部 2 1
0、ROM 2 2 0、HD 2 3 0、RAM 2 4 0、入力装置 2 5 0、出力装置 2 6 0、
入出力制御 I F 2 7 0、および、通信制御 I F 2 8 0 を備えて構成されており、こ
10 れら各部がバスを介してデータ通信可能に接続されている。

このクライアント装置 2 0 0 の制御部 2 1 0 は、Web ブラウザ 2 1 1 および電
子メーラ 2 1 2 を備えて構成されている。このうち、Web ブラウザ 2 1 1 は、基
本的には、Web データを解釈して、後述するモニタ 2 6 1 に表示させる表示制御
(ブラウズ処理) を行うものである。また、Web ブラウザ 2 1 1 は、ストリーム
15 映像の受信、表示、フィードバック等を行う機能を備えたストリームプレイヤー等の
各種のソフトウェアをプラグインしてもよい。また、電子メーラ 2 1 2 は、所定の
通信規約 (例えば、SMTP (Simple Mail Transfer Pr
o t o c o l) や POP 3 (Post Office Protocol ver
s i o n 3) 等) に従って、電子メールの送受信を行う。

また、入力装置 2 5 0 としては、キーボード、マウス、および、マイク等を用い
20 ることができる。また、後述するモニタ 2 6 1 も、マウスと協働してポインティン
グデバイス機能を実現する。

また、出力装置 2 6 0 としては、モニタ (家庭用テレビを含む) 2 6 1、および、
プリンタ 2 6 2 が設けられている。この他、出力装置 2 6 0 としては、スピーカ等
25 を用いることができる。出力装置 2 6 0 は、通信制御 I F 2 8 0 を介して受信され
た情報を出力する出力手段である。

また、通信制御 I F 2 8 0 は、クライアント装置 2 0 0 とネットワーク 3 0 0
(またはルータ等の通信装置) との間における通信制御を行う。この通信制御 I F

280は、サーバ装置100に対して情報を送信し、また、サーバ装置100から送信された情報を受信する受信手段であり、生体状態情報をサーバ装置100に対して送信する送信手段、送信した生体状態情報に対応する複合指標をサーバ装置100から受信する受信手段として機能する。

- 5 このように構成されたクライアント装置200は、モデム、TA、ルータ等の通信装置と電話回線を介して、あるいは、専用線を介して、ネットワーク300に接続されており、所定の通信規約（たとえば、TCP/IPインターネットプロトコル）に従ってサーバ装置100にアクセスすることができる。

[システム構成—ネットワーク300]

- 10 次に、ネットワーク300の構成について説明する。ネットワーク300は、サーバ装置100とクライアント装置200とを相互に接続する機能を有し、例えば、インターネット等である。

[システムの処理]

- 15 次に、このように構成された本実施の形態における本システムの処理の一例について、以下に第12図～第16図等を参照して詳細に説明する。

[生体状態情報解析サービス処理]

- 20 次に、このように構成された本システムを用いて行なわれる本方法としての生体状態情報解析サービス処理の詳細について第12図等を参照して説明する。第12図は、本実施形態における本システムの生体状態情報解析サービス処理の一例を示すフローチャートである。

まず、クライアント装置200は、サーバ装置100の提供するウェブサイトのアドレス（URL等）を利用者がWebブラウザ211の表示される画面上で入力装置250を介して指定することにより、インターネットを介して、サーバ装置100に接続する。

- 25 具体的には、利用者が、クライアント装置200のWebブラウザ211を起動し、このWebブラウザ211の所定の入力欄に、本システムの生体状態情報送信画面に対応する所定のURLを入力する。そして、利用者が、このWebブラウザ211の画面更新を指示すると、Webブラウザ211は、このURLを通信制御

I F 2 8 0 を介して所定の通信規約にて送信し、このURLに基づくルーティングによってサーバ装置100に対する生体状態情報送信画面用Webページの送信要求を行う。

5 ついで、サーバ装置100の要求解釈部102aは、クライアント装置200からの送信の有無を監視しており、送信を受けると、この送信の内容を解析し、その結果に応じて当該制御部102内の各部に処理を移す。送信の内容が生体状態情報送信画面用Webページの送信要求である場合には、主として閲覧処理部102bの制御下において、記憶部106から生体状態情報送信画面用Webページを表示するためのWebデータを取得し、このWebデータを通信制御インターフェース部10
10 部通信制御インターフェース部104を介してクライアント装置200に送信する。ここで、サーバ装置100からクライアント装置200へデータ送信を行う際のクライアント装置200の特定は、クライアント装置200から送信要求と共に送信されたIPアドレスを用いて行う。

15 なお、利用者からWebページの送信要求があった場合には、利用者に利用者IDおよびパスワードの入力を求め、認証処理部102cが利用者情報データベース106aに格納されている利用者IDおよび利用者パスワードに基づいて認証可否を判断し、認証可の場合にのみWebページを閲覧させてもよい（以下においても同様であるためその詳細を省略する）。

20 このクライアント装置200は、サーバ装置100からのWebデータを通信制御IF280を介して受信し、このデータをWebブラウザ211にて解釈することにより、モニタ261に生体状態情報送信画面用Webページを表示する。以下、クライアント装置200からサーバ装置100への画面要求と、サーバ装置100からクライアント装置200へのWebデータの送信、および、クライアント装置200におけるWebページの表示はほぼ同様に行われるものとし、以下ではその
25 詳細を省略する。

そして、利用者がクライアント装置200の入力装置250を介して生体状態情報を入力・選択すると、入力情報および選択事項を特定するための識別子がサーバ装置100に送信される（ステップSA-1）。

そして、サーバ装置100の要求解釈部102aは、この識別子を解析することによって、クライアント装置200からの要求の内容を解析する（クライアント装置200からサーバ装置100への要求内容の識別については、以下の処理においてもほぼ同様に行われるものとし、以下ではその詳細を省略する）。

5 そして、サーバ装置100は、制御部102の各部の処理により、第13図等を用いて後述する生体状態情報の解析処理を実行する（ステップSA-2）。そして、サーバ装置100は、Webページ生成部102eの処理により、利用者が送信した生体状態情報に対する解析結果データを表示するためのWebページを作成して、記憶部106に格納する。

10 そして、利用者は、Webブラウザ211に所定のURLを入力等することにより、上記と同様の認証を経た後、記憶部106に格納されている解析結果データを表示するためのWebページを閲覧することができる。

すなわち、利用者がクライアント装置200を用いて、該Webページの閲覧要求をサーバ装置100に対して送信すると、サーバ装置100は、閲覧処理部102bの処理により、記憶部106より該利用者のWebページを読み出し、送信部102fに送ると、送信部102fは、該Webページをクライアント装置200に対して送信する（ステップSA-3）。これにより、利用者は、自己のWebページを適宜閲覧することができる（ステップSA-4）。また、利用者は、必要に応じてこのWebページの表示内容をプリンタ262にて印刷することができる。

20 また、サーバ装置100は、利用者に対する解析結果の通知を電子メールを介して行ってもよい。すなわち、サーバ装置100の電子メール生成部102dは、送信タイミングに従って、利用者が送信した生体状態情報に対する解析結果データを含む電子メールデータを生成する。具体的には、利用者の利用者ID等に基づいて利用者情報データベース106aに格納された利用者情報を参照し、この利用者の電子メールアドレスを呼び出す。

25 そして、この電子メールアドレスを宛先とする電子メールであって、利用者の氏名、および、利用者が送信した生体状態情報に対する解析結果データを含む電子メールのメールデータを生成して、このメールデータを送信部102fに受け渡す。

そして、送信部 102f は、このメールアドレスを送信する（ステップ SA-3）。

一方、利用者は、クライアント装置 200 の電子メール 212 を用いて上記電子メールを任意のタイミングで受信する。この電子メールは電子メール 212 の公知の機能に基づいてモニタ 261 に表示される（ステップ SA-4）。また、利用者
5 は、必要に応じてこの電子メールの表示内容をプリンタ 262 にて印刷することができる。

これにて、生体状態情報解析サービス処理が終了する。

[生体状態情報の解析処理]

次に、生体状態情報の解析処理の詳細について第 13 図等を参照して説明する。

10 第 13 図は、本実施形態における本システムの生体状態情報の解析処理の一例を示すフローチャートである。なお、本実施形態は、マイクロソフト（会社名）の Excel（製品名）を用いて相関係数や相関式の計算や集計処理等を行う場合を一例に説明するが、本発明はかかる場合に限定されるものではなく、他のプログラムにより実行してもよい。

15 まず、サーバ装置 100 は、相関式設定部 102v の処理により、各個体において測定された生体状態に関する指標データと、各個体中の各代謝物について測定された血中濃度データとの相関を示す、数式 1 に示す相関式を設定する（相関式設定処理）。

$$\sum_k G_k \frac{\sum_i \{(C_i \times A_i) + D_i\}}{\sum_j \{(E_j \times B_j) + F_j\}} + H \cdot \cdot \cdot \quad (\text{数式 1})$$

20 （数式 1 において、i、j、k は自然数であり、A_i、B_j は代謝物の血中濃度データ、又は、それを関数処理した値であり、C_i、D_i、E_j、F_j、G_k、H は定数である。）

ここで、相関式設定部 102v にて行われる相関式設定処理について、以下に詳細に説明する。

25 まず、サーバ装置 100 は、生体状態情報取得部 102g の処理により、Excel

e 1 上で、指標データ (T) 及び、アミノ酸の血中濃度データ群を予め別々のシートに記したデータファイルを作成する (ステップSB-1)。

5 ついで、サーバ装置100は、生体状態情報取得部102gの処理により、ステップSB-1により作成したデータファイルを制御部102のメモリに取り込む (ステップSB-2)。

第19図は、モニタに表示されるメインメニュー画面の一例を示す図である。この図に示すようにメインメニュー画面は、例えば、ファイル取込み画面へのリンクボタン (ファイル取込みボタン) MA-1、アミノ酸 (代謝物) 入力画面へのリンクボタン (アミノ酸 (代謝物) 入力ボタン) MA-2、生体状態指標入力画面への
10 リンクボタン (生体状態指標入力ボタン) MA-3、計算式マスタメンテナンス画面へのリンクボタン (計算式ボタン) MA-4、処理項目選択画面へのリンクボタン (処理項目の指定ボタン) MA-5、正負判定確認画面へのリンクボタン (正・負判定確認ボタン) MA-6、複合指標探索画面へのリンクボタン (複合指標の探索ボタン) MA-7、および、処理の終了を選択するための終了ボタンMA-8を
15 含んで構成されている。

第19図において、利用者が入力装置112を介して、メインメニュー画面のファイルの取込みボタンMA-1を選択すると、第20図に示すファイル取込み画面が表示される。

第20図は、モニタに表示されるファイル取込み画面の一例を示す図である。この図に示すようにファイル取込み画面は、例えば、アミノ酸 (代謝物) データの取
20 込ファイルパスと取込ファイル名を入力するための入力ボックス群MB-1、生体状態指標データの取込ファイルパスと取込ファイル名を入力するための入力ボックス群MB-2、ファイル取込をおこなうための取込ボタンMB-3、および、メインメニュー画面 (第19図) へ戻るための戻るボタンMB-4を含んで構成されて
25 いる。

第20図において、利用者が入力装置112を介して、入力ボックス群MB-1およびMB-2に対して、データを取り込むアミノ酸 (代謝物) および生体状態指標を選択した後、取込ボタンMB-3を選択すると、生体状態指標データ指定部1

02nは、指定されたアミノ酸（代謝物）を制御部102のメモリに取り込み、また、代謝物指定部102mは、指定された生体状態指標データを制御部102のメモリに取り込む。

再び第13図に戻り、サーバ装置100は、生体状態情報取得部102gの処理により、解析したい個体群（または、省きたい個体群）を、第21図に示すアミノ酸（代謝物）入力画面、および、第22図に示す生体状態指標入力画面を用いて利用者に選択させる（ステップSB-3）。

第21図は、モニタに表示されるアミノ酸（代謝物）入力画面の一例を示す図である。この図に示すようにアミノ酸（代謝物）入力画面は、例えば、解析のためのデータとして登録するか否かを選択するための未使用F1gチェック領域MC-1、データ表示領域MC-2、抜けデータのチェックのためのデータチェックボタンMC-3、データを登録するための登録ボタンMC-4、および、メインメニュー画面（第19図）へ戻るための戻るボタンMC-5を含んで構成されている。

第22図は、モニタに表示される生体状態指標入力画面の一例を示す図である。この図に示すように生体状態指標入力画面は、例えば、解析のためのデータとして登録するか否かを選択するための未使用F1gチェック領域MD-1、データ表示領域MD-2、抜けデータのチェックのためのデータチェックボタンMD-3、データを登録するための登録ボタンMD-4、および、メインメニュー画面（第19図）へ戻るための戻るボタンMD-5を含んで構成されている。

利用者は、第21図または第22図において、例えば、データ落ちしている個体等について、未使用F1gチェック領域MC-1または未使用F1gチェック領域MD-1を「未使用（未使用F1gをチェックする）」に選択することが可能となる。尚、第21図または第22図のどちらか一方の画面で、未使用個体（未使用F1gを設定する）とすると、もう一方の画面でも連動してその個体は自動的に未使用となる。

また、利用者が、第21図または第22図において、データチェックボタンMC-3またはデータチェックボタンMD-3を入力装置112を介して選択すると、生体状態情報取得部102gは、一部のアミノ酸（代謝物）について血中濃度デー

タが落ちているものを自動的にチェックアウトして未使用F 1 gを設定する。

また、利用者が、第2 1 図または第2 2 図において、登録ボタンMC-4または登録ボタンMD-4を入力装置1 1 2を介して選択すると、生体状態情報取得部1 0 2 gは、制御部1 0 2のメモリから未使用F 1 gが設定された血中アミノ酸データ
5

再び第1 3 図に戻り、サーバ装置1 0 0は、代謝物指定部1 0 2 mおよび生体状態指標データ指定部1 0 2 nの処理により、第2 4 図に示す処理項目選択画面をモニタに表示して、解析対象となる生体状態の指標データ(T)と、アミノ酸(代謝物)を利用者に選択させる(ステップSB-4およびステップSB-5)。

10 第2 4 図は、モニタに表示される処理項目選択画面の一例を示す図である。この図に示すように処理項目選択画面は、例えば、入力項目表示領域MF-1、生体状態指標の解析対象項目表示領域MF-2、アミノ酸(代謝物)の解析項目表示領域MF-3、処理項目の設定を行うためのOKボタンMF-4、および、処理項目選択画面を閉じるためのキャンセルボタンMF-5を含んで構成されている。

15 利用者が、第2 4 図において、入力装置1 1 2を介して、生体状態指標の解析対象項目表示領域MF-2、アミノ酸(代謝物)の解析項目表示領域MF-3から所望の生体状態指標およびアミノ酸(代謝物)を選択して、入力項目表示領域MF-1に表示させた後、OKボタンMF-4を入力装置1 1 2を介して選択すると、代謝物指定部1 0 2 mおよび生体状態指標データ指定部1 0 2 nは、解析対象データ
20 以外のデータを制御部1 0 2のメモリから除去する。

再び第1 3 図に戻り、サーバ装置1 0 0は、相関性決定部1 0 2 hの処理により、解析対象として指定された指標データおよび血中濃度データ群に基づいて、各代謝物について指標データとの相関性を決定し(ステップSB-6)、第2 5 図に示す表示画面をモニタに出力する。ここで、相関性は、Excelの関数correl
25 (または、関数PEARSON)を用いて相関係数を計算することにより求めている。

第2 5 図は、モニタに表示される正負判定確認画面の一例を示す図である。この図に示すように正負判定確認画面は、例えば、解析対象項目表示領域MG-1、正

負判定表示領域MG-2、解析項目表示領域MG-3、解析対象項目との相関性を表示するための表示領域MG-4、ユーザによる正負の設定を行うためのユーザ設定表示領域MG-5、設定を行うためのOKボタンMG-6、および、正負判定確認画面を閉じるためのキャンセルボタンMG-7を含んで構成されている。

- 5 利用者は、第25図において、表示領域MG-4に表示された各アミノ酸の相関係数を確認し、指標データ(T)に対する、各アミノ酸の相関性の正負を確認する。このとき、実際には正であっても、ユーザ設定によって、負に変更し、負として扱うことも可能である(その逆も可)。その場合には、利用者は、入力装置112を介して、ユーザ設定表示領域MG-5において正または負を選択し、OKボタンMG-6を選択することにより、正/負設定部102pは、制御部のメモリ上の対応するデータを更新する。

再び第13図に戻り、サーバ装置100は、計算式設定部102rの処理により、第23図に示す表示画面を表示して、相関式(R)を計算するための計算式を利用者に作成させる(ステップSB-7)。

- 15 第23図は、モニタに表示される計算式マスタメンテナンス画面の一例を示す図である。この図に示すように計算式マスタメンテナンス画面は、例えば、相関式(R)の計算のための計算式の入力領域である計算式入力領域ME-1、計算式を登録するための登録ボタンME-2、および、メインメニュー画面(第19図)へ戻るための戻るボタンME-3を含んで構成されている。

- 20 利用者は、第23図において、入力装置112を介して、計算式入力領域ME-1に所望の相関式(R)を計算するための計算式を入力した後、登録ボタンME-2を選択すると、計算式設定部102rは、入力された計算式を記憶部106の所定の記憶領域に格納する。ここで、計算式は、生体状態指標データ(T)に対するアミノ酸群(代謝物群)の個々の相関係数の正負を基準として、(正の和)/(負の和)、(正の和)+(負の和)、(正の和)-(負の和)、(負の和)/(正の和)、(負の和)-(正の和)、または、(正の和) \times (負の和)等を指定可能である。

再び第13図に戻り、サーバ装置100は、計算式設定部102rの処理により、

第26図に示す複合指標探索画面を表示して、ステップSB-7において作成した計算式の中から適用したい計算式を利用者に指定（複数可）させ（ステップSB-8）、また、結果の出力ファイルを利用者に指定させる（ステップSB-9）。

第26図は、モニタに表示される複合指標探索画面の一例を示す図である。この
5 図に示すように複合指標探索画面は、例えば、出力ファイル名の表示および入力領域MH-1、出力ファイル名参照ボタンMH-2、最適化処理において複合指標の探索か複合指標かを選択させる選択領域MH-3、解析対象項目表示領域MH-4、解析項目表示領域MH-5、解析対象項目との相関性の表示領域MH-6、正負表示領域MH-7、使用FLGチェック領域MH-8、計算式表示領域MH-9、実行
10 ボタンMH-10、および、メインメニュー画面（第19図）へ戻るための戻るボタンMH-11を含んで構成されている。

利用者は、第26図において、入力装置112を介して、所定の情報を入力・選択した後、実行ボタンMH-10を選択すると、サーバ装置100は、相関式作成部102iおよび最適化部102jの処理により、相関式の作成を行い、さらに、
15 第14図および第15図を用いて後述する最適化処理1を実行する（ステップSB-10）。

ここで、第14図は、本システムによる網羅的計算手法を用いた最適化処理1の一例を示すフローチャートである。第14図で示す網羅的計算手法（ステップSC-1～ステップSC-8）では、最適化部102jは、式が分割されていない前段階の複合指標を算出する。網羅的計算手法では、最適化部102jは、指定した処理項目を、指定した計算式（群）に適用し、全てのアミノ酸の組み合わせを自動的に算出し、その中から最も指標データ（T）に相関性の高い組み合わせのベスト5
20 （20まで指定可）を出力する。

ここで、第15図は、本システムによるベストパス法を用いた最適化処理1の一例を示すフローチャートである。第15図で示すベストパス法（ステップSD-1～ステップSD-11）では、最適化部102jは、代謝物選択部102sの処理により、特定のアミノ酸を一項目ずつ除項を繰り返し、最適な組み合わせを簡易的に算出する。

再び第13図に戻り、サーバ装置100は、結果出力部102kの処理により、解析結果（単一項指標）をモニタに出力し、また、記憶部106に解析結果を格納する（ステップSB-11）。

そして、サーバ装置100は、計算式分割部102tの処理により、ステップSB-11において出力された単一項指標のうち所望のものを選択する（ステップSB-12）。

そして、サーバ装置100は、関連式作成部102iおよび最適化部102jの処理により、第16図を用いて後述する最適化処理2を実行する（ステップSB-13）。

ここで、第16図は、本システムによる最適化処理2の一例を示すフローチャートである。第16図で示す最適化処理2（ステップSE-1～ステップSE-16）では、最適化部102jは、計算式分割部102tの処理により、ステップSB-11において出力された単一項指標のうち所望のものを選択し、選択された単一項指標の全ての2分割パターンを算出し、最も指標データ（T）に対して相関係数の絶対値の高い指標を算出する。また、計算式は、代謝マップ分割部102uの処理により、代謝マップ情報データベース106eに格納された代謝マップ情報に基づいて計算式を分割してもよい。

再び第13図に戻り、サーバ装置100は、結果出力部102kの処理により、解析結果（複数項指標）をモニタに出力し、また、記憶部106に解析結果を格納する（ステップSB-14）。ここで、実行した2分割パターンのうち、指標データ（T）に対して相関性の高い上位20位等、複数の複合指標を出力してもよい。

ここで、第27図～第33図は、モニタに出力される解析結果の表示画面の一例を示す図である。

第27図は、モニタに表示される実行結果（1）シート（「解析用」生データ）画面の一例を示す図である。この図に示すように実行結果（1）シート（「解析用」生データ）画面は、例えば、解析対象項目の表示領域MJ-1、および、解析項目の表示領域MJ-2を含んで構成されている。

第28図は、モニタに表示される実行結果（2）シート（複合指標探索条件）画

面の一例を示す図である。この図に示すように実行結果（２）シート（複合指標探索条件）画面は、例えば、解析対象項目の表示領域MK-1、解析項目の名称の表示領域MK-2、解析対象項目との関連表示領域MK-3、解析項目の正負表示領域MK-4、および、計算式の表示領域MK-5を含んで構成されている。

5 第29図は、モニタに表示される実行結果（３）シート（ベスト複合指標）画面の一例を示す図である。この図に示すように実行結果（３）シート（ベスト複合指標）画面は、例えば、最適な複合指標の順位を表示する表示領域MM-1、相関係数の表示領域MM-2、および、複合指標の表示領域MM-3を含んで構成されている。

10 第30図は、モニタに表示される実行結果（４）シート（ベスト複合指標__数値）画面の一例を示す図である。この図に示すように実行結果（４）シート（ベスト複合指標__数値）画面は、例えば、解析対象項目の表示領域MN-1、ベスト1の複合指標の計算結果表示領域MN-2、ベスト2の複合指標の計算結果表示領域MN-3、ベスト3の複合指標の計算結果表示領域MN-4、ベスト4の複合指標
15 の計算結果表示領域MN-5、および、ベスト5の複合指標の計算結果表示領域MN-6を含んで構成されている。

第31図は、モニタ画面に表示される実行結果（５）シート（関連グラフ）画面の一例を示す図である。この図に示すように実行結果（５）シート（関連グラフ）画面は、例えば、複合指標の選択領域MP-1、および、関連グラフの表示領域MP-2
20 P-2を含んで構成されている。

第32図は、モニタ画面に表示される実行結果（６）シート（「アミノ酸（代謝物）」生データ）画面の一例を示す図である。この図に示すように実行結果（６）シート（「アミノ酸（代謝物）」生データ）画面は、例えば、アミノ酸（代謝物）の生データの表示領域MR-1、および、未使用F1gの表示領域MR-2を含んで構成されている。
25

第33図は、モニタ画面に表示される実行結果（７）シート（「生体状態指標」生データ）画面の一例を示す図である。この図に示すように実行結果（７）シート（「生体状態指標」生データ）画面は、例えば、生体状態指標の表示領域MS-1、

および、未使用 F 1 g の表示領域 MS - 2 を含んで構成されている。

これにて、相関式設定処理が終了する。

5 ついで、サーバ装置 1 0 0 は、生体状態情報取得部 1 0 2 g の処理により、シミュレーション対象の個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群を取得し、記憶部 1 0 6 の所定の記憶領域に当該血中濃度データ群を格納する。

10 ついで、サーバ装置 1 0 0 は、生体状態シミュレーション部 1 0 2 w の処理により、相関式設定部 1 0 2 v にて設定された相関式に、取得したシミュレーション対象の個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群を代入して、シミュレーション対象の個体中の生体状態をシミュレーションする。

さらに、サーバ装置 1 0 0 は、結果出力部 1 0 2 k の処理により、生体状態シミュレーション部 1 0 2 w による生体状態のシミュレーションの結果をモニタに出力し、記憶部 1 0 6 の所定の記憶領域に当該シミュレーションの結果を格納する。

これにて、生体状態情報の解析処理が終了する。

[実施例]

15 次に、本発明により求めた生体状態の複合指標を用いた生体状態判定の実施例について以下に説明する。

[肝線維化の複合指標の実施例（その 1）]

まず、肝線維化の複合指標の実施例（その 1）の詳細について、第 5 1 図～第 5 6 図、そして、表 1 を参照して説明する。本システムを用いて上述した方法により、
20 C 型肝炎患者における肝線維化指標を用いて、コントロール群と肝線維化の各ステージにおける血漿中アミノ酸濃度の組み合わせの相関性の最適化によって、ステージごとの複合指標（複合指標 1 ～ 4）を求めた。なお、本実施例では C 型肝炎患者における肝線維化の複合指標を一例に説明するが、本発明は対象者を C 型肝炎患者に限定するものではない。

25 （各複合指標と病態のステージとの関係）

第 5 2 図は、コントロール群と C 型肝炎患者における、本システムにより求めた肝線維化の複合指標（複合指標 1）と病態のステージとの関係を示す図である。本図において、横軸は病態のステージを示し、縦軸はコントロール群と各ステージの

C型肝炎患者の複合指標（複合指標1）の値を示す。

ここで、病態のステージは、数字が大きいほど病態が悪化していることを5段階で示しており、「0」が正常であり、「4」が最も病態が悪化しているステージを示している。なお、この図ではコントロール群と肝線維化ステージ1のC型肝炎患者との分類に注目している。

第53図は、コントロール群とC型肝炎患者における、本システムにより求めた肝線維化の複合指標（複合指標2）と病態のステージとの関係を示す図である。本図において、横軸は病態のステージを示し、縦軸はコントロール群と各ステージのC型肝炎患者の複合指標（複合指標2）の値を示す。

ここで、病態のステージは、数字が大きいほど病態が悪化していることを5段階で示しており、「0」が正常であり、「4」が最も病態が悪化しているステージを示している。なお、この図ではコントロール群と肝線維化ステージ2のC型肝炎患者との分類に注目している。

第54図は、コントロール群とC型肝炎患者における、本システムにより求めた肝線維化の複合指標（複合指標3）と病態のステージとの関係を示す図である。本図において、横軸は病態のステージを示し、縦軸はコントロール群と各ステージのC型肝炎患者の複合指標（複合指標3）の値を示す。

ここで、病態のステージは、数字が大きいほど病態が悪化していることを5段階で示しており、「0」が正常であり、「4」が最も病態が悪化しているステージを示している。なお、この図ではコントロール群と肝線維化ステージ3のC型肝炎患者との分類に注目している。

第55図は、コントロール群とC型肝炎患者における、本システムにより求めた肝線維化の複合指標（複合指標4）と病態のステージとの関係を示す図である。本図において、横軸は病態のステージを示し、縦軸はコントロール群と各ステージのC型肝炎患者の複合指標（複合指標4）の値を示す。

ここで、病態のステージは、数字が大きいほど病態が悪化していることを5段階で示しており、「0」が正常であり、「4」が最も病態が悪化しているステージを示している。なお、この図ではコントロール群と肝線維化ステージ4のC型肝炎患者との分類に注目している。

者との分類に注目している。

(病態判定手法ならびに病態判定結果)

表1は、コントロール群とC型肝炎患者における、病態判定情報および病態判定結果を示す表である。

5

(表1)

患者	ステージ	フィッシャー比	複合	複合	複合	複合	フィッシャー判定	判定1	判定2	判定3	判定4	SUM	総合判定	
			指標	指標	指標	指標								
			1	2	3	4								
			コントロール群最小値											
			1.40	4.81	1.39	3.31								
			コントロール群最大値											
			2.03	10.41	1.72	4.62								
1	0	3.36	1.70	8.89	1.12	4.11	0	0	0	0	0	0	-	
2	0	3.35	1.78	10.41	1.10	3.60	0	0	0	0	0	0	-	
3	0	4.43	1.71	5.54	1.16	4.62	0	0	0	0	0	0	-	
4	0	4.10	1.40	9.03	1.17	4.28	0	0	0	0	0	0	-	
5	0	3.49	1.59	8.17	1.28	4.31	0	0	0	0	0	0	-	
6	0	3.65	1.69	8.75	1.23	4.58	0	0	0	0	0	0	-	
7	0	4.21	1.48	4.81	1.40	4.53	0	0	0	0	0	0	-	
8	0	3.35	2.03	10.40	1.12	3.31	0	0	0	0	0	0	-	
9	0	2.30	1.98	9.37	1.10	3.41	0	0	0	0	0	0	-	
10	0	3.75	1.63	7.95	1.17	4.08	0	0	0	0	0	0	-	
11	0	3.73	1.88	8.45	1.13	3.96	0	0	0	0	0	0	-	
12	0	4.27	1.87	8.06	1.15	4.10	0	0	0	0	0	0	-	
13	1	4.38	2.32	5.17	1.26	4.08	0	1	0	0	0	1	+	
14	1	3.81	2.24	11.68	1.02	3.78	0	1	1	1	0	3	+	
15	1	3.66	2.13	8.73	0.96	3.55	0	1	0	1	0	2	+	

16	1	3.11	2.23	9.71	0.97	3.31	0	1	0	1	0	2	+
17	1	2.63	2.63	16.36	0.95	3.49	0	1	1	1	0	3	+
18	1	2.26	2.28	11.88	0.99	3.46	0	1	1	1	0	3	+
19	1	2.51	2.17	14.34	1.17	3.91	0	1	1	0	0	2	+
20	1	2.59	2.71	11.66	1.06	3.73	0	1	1	1	0	3	+
21	1	3.00	2.27	10.77	0.87	3.06	1	1	1	1	1	4	+
22	1	1.99	2.35	12.58	0.95	2.78	1	1	1	1	1	4	+
23	1	3.19	1.91	9.17	0.91	3.24	1	0	0	1	1	2	+
24	2	3.08	1.84	14.13	1.10	3.72	0	0	1	0	0	1	+
25	2	2.93	2.72	15.59	0.98	3.74	0	1	1	1	0	3	+
26	2	3.28	2.18	14.48	0.89	3.08	1	1	1	1	1	4	+
27	2	3.00	1.75	11.94	0.96	3.12	1	0	1	1	1	3	+
28	2	2.15	2.40	14.42	0.92	2.63	1	1	1	1	1	4	+
29	3	3.24	1.59	6.24	1.07	4.07	0	0	0	1	0	1	+
30	3	2.98	2.24	8.80	0.94	3.94	0	1	0	1	0	2	+
31	3	1.80	2.05	10.37	0.79	2.86	1	1	0	1	1	3	+
32	3	2.04	2.96	12.21	0.90	3.13	1	1	1	1	1	4	+
33	3	2.41	2.36	14.26	0.95	3.14	1	1	1	1	1	4	+
34	3	3.17	2.41	6.76	0.99	3.41	0	1	0	1	0	2	+
35	3	1.96	2.11	12.14	0.83	2.45	1	1	1	1	1	4	+
36	3	3.72	2.16	9.17	1.04	3.45	0	1	0	1	0	2	+
37	3	2.68	2.14	9.57	0.90	2.57	1	1	0	1	1	3	+
38	3	2.63	1.74	13.52	0.79	2.60	1	0	1	1	1	3	+
39	4	1.91	1.72	11.62	0.76	2.30	1	0	1	1	1	3	+
40	4	2.63	2.18	11.45	0.98	3.14	1	1	1	1	1	4	+
41	4	2.35	1.98	9.23	0.79	2.79	1	0	0	1	1	2	+
42	4	1.24	1.93	11.87	0.86	2.56	1	0	1	1	1	3	+

43	4	1.98	2.25	11.86	0.85	2.82	1	1	1	1	1	4	+
44	4	0.80	3.14	18.74	0.81	1.74	1	1	1	1	1	4	+
45	4	2.76	1.98	11.16	0.75	2.65	1	0	1	1	1	3	+
46	4	0.78	3.47	14.33	0.97	2.14	1	1	1	1	1	4	+
47	4	2.46	2.87	8.11	0.92	3.23	1	1	0	1	1	3	+
48	4	1.18	2.72	11.39	0.76	2.03	1	1	1	1	1	4	+
49	4	2.46	2.51	11.08	1.07	3.34	0	1	1	1	0	3	+
50	4	0.98	2.49	21.04	1.20	1.98	1	1	1	0	1	3	+
51	4	1.38	2.63	9.26	1.03	2.88	1	1	0	1	1	3	+
52	4	4.66	1.72	44.97	0.70	2.52	1	0	1	1	1	3	+
53	4	1.72	2.09	10.27	1.04	2.83	1	1	0	1	1	3	+
54	4	2.16	1.64	10.83	0.96	2.71	1	0	1	1	1	3	+
55	4	2.38	1.60	13.28	0.92	2.67	1	0	1	1	1	3	+
56	4	1.07	2.83	14.97	1.06	2.32	1	1	1	1	1	4	+

コントロール群の各複合指標（複合指標1～4）値に対して最大値または最小値を限界値とすることを各複合指標（複合指標1～4）に行い、各ステージの各C型肝炎患者における各複合指標（複合指標1～4）値が、コントロール群の対応する複合指標の最大値よりも大きい値、または、最小値よりも小さい値であるときは陽性「1」と判定し、コントロール群の対応する複合指標値の限界値以内の値であるときは陰性「0」と判定した。そして、各複合指標（複合指標1～4）値に対する判定値の和を各患者（コントロール群およびC型肝炎患者）の総合判定に用いて、その判定値の和が1以上であるとき陽性とした。

その結果、この診断法により解析したデータ中のすべてのC型肝炎患者が陽性判定となり、すべてのコントロールが陰性となった。

（判定結果の考察（従来法との比較））

第56図は、コントロール群とC型肝炎患者における、フィッシャー比と病態のステージとの関係を示す図である。本システムを用いて上述した方法により算出さ

れる複合指標と類似し、従来、肝炎の判定に用いられているフィッシャー比によって同様の判定を行った場合、すべてのコントロールが陰性であれば肝炎患者の66%が陽性であった。

また、各ステージにおける陽性判定率はステージ1で27%、ステージ2で60%、ステージ3で60%、そして、ステージ4で94%であり、疾患の進捗が進むにつれて改善しているが、初期診断には不適であることが明らかである（表1、および、第56図参照）。一方、本システムを用いて上述した方法、および、本病態判定手法による判定では、疾患初期においても判定率100%を示しており、従来法（フィッシャー比による判定）に対する優位性は明白である。

10 (複合指標の入れ替え)

なお、本システムを用いて上述した方法により導き出せる指標は相関係数が最適化されたものであるが、完全に最適化されていなくても診断指標としての役割を果たすことができる。そこで、相関係数上位20位の解析により、下記の規則および式を設けるに至った。

15 具体的には、例えば、複合指標1から4のうち少なくとも一つの式中のアミノ酸を下記の規則のもとに入れ替えること、または、複合指標1から4のうち少なくとも一つを対応する下記の式に入れ替えることを可能とする。

ここで、上記規則について第51図を参照して説明する。

20 第51図は、複合指標1から4のそれぞれの式中のアミノ酸を入れ替えるための規則を表す図である。

第51図において、複合指標1から4のそれぞれは、グループAの因子が全て分子、グループBの因子が全て分母にあり、グループAの因子またはグループAの因子の和を、グループBの因子またはグループBの因子の和で割ったかたちの項が1項以上ある分数の和の形式をとる式によって算出される。ここで、グループCの因子は分子に、グループDの因子は分母に加えてもよい。

また、複合指標1は、例えば、以下の複合指標1-1~1-20に置換してもよい。なお、コントロール群最小値とコントロール群最大値は、コントロール群の各複合指標（複合指標1-1~1-20）に対する最大値、最小値を示す。

(複合指標1-1) (コントロール群最小値: 1.40、コントロール群最大値:
2.03)

$$(Asn) / (Thr) + (Gln) / (Tau + Ser + Val + Trp)$$

(複合指標1-2) (コントロール群最小値: 1.21、コントロール群最大値:
5 1.84)

$$(Asn) / (Tau + Ile) + (Gln) / (Thr + Ser + Val + Trp)$$

(複合指標1-3) (コントロール群最小値: 1.18、コントロール群最大値:
1.81)

$$10 (Asn) / (Tau + (\alpha - ABA) + Ile) + (Gln) / (Thr + Ser + Val + Trp)$$

(複合指標1-4) (コントロール群最小値: 1.39、コントロール群最大値:
2.02)

$$15 (Asn) / (Asp + Thr) + (Gln) / (Tau + Ser + Val + Trp)$$

(複合指標1-5) (コントロール群最小値: 1.27、コントロール群最大値:
1.83)

$$(Asn) / (Thr) + (Gln) / (Tau + Ser + Val + Ile + Trp)$$

(複合指標1-6) (コントロール群最小値: 1.40、コントロール群最大値:
2.02)

$$20 (Asn) / (Thr) + (Gln) / (Tau + Asp + Ser + Val + Trp)$$

(複合指標1-7) (コントロール群最小値: 1.21、コントロール群最大値:
25 1.83)

$$(Asn) / (Tau + Ile) + (Gln) / (Asp + Thr + Ser + Val + Trp)$$

(複合指標1-8) (コントロール群最小値: 1.26、コントロール群最大値:

1. 89)

$$(A s n) / (T a u + I l e) + (G l n + M e t) / (T h r + S e r + V a l + T r p)$$

(複合指標1-9) (コントロール群最小値: 1. 17、コントロール群最大値:

5 1. 80)

$$(A s n) / (T a u + (\alpha - A B A) + I l e) + (G l n) / (A s p + T h r + S e r + V a l + T r p)$$

(複合指標1-10) (コントロール群最小値: 1. 45、コントロール群最大値: 2. 08)

10 $(A s n) / (T h r) + (G l n + M e t) / (T a u + S e r + V a l + T r p)$

(複合指標1-11) (コントロール群最小値: 1. 17、コントロール群最大値: 1. 80)

15 $(A s n) / (T a u + A s p + (\alpha - A B A) + I l e) + (G l n) / (T h r + S e r + V a l + T r p)$

(複合指標1-12) (コントロール群最小値: 2. 36、コントロール群最大値: 2. 00)

$$(A s n) / (T h r) + (G l n) / (T a u + S e r + (\alpha - A B A) + V a l + T r p)$$

20 (複合指標1-13) (コントロール群最小値: 1. 26、コントロール群最大値: 1. 82)

$$(A s n) / (A s p + T h r) + (G l n) / (T a u + S e r + V a l + I l e + T r p)$$

25 (複合指標1-14) (コントロール群最小値: 1. 23、コントロール群最大値: 1. 86)

$$(A s n) / (T a u + (\alpha - A B A) + I l e) + (G l n + M e t) / (T h r + S e r + V a l + T r p)$$

(複合指標1-15) (コントロール群最小値: 1. 21、コントロール群最大

値：1.83)

$$(Asn) / (Tau + Asp + Ile) + (Gln) / (Thr + Ser + Val + Trp)$$

(複合指標1-16) (コントロール群最小値：1.26、コントロール群最大

5 値：1.83)

$$(Asn) / (Thr) + (Gln) / (Tau + Asp + Ser + Val + Ile + Trp)$$

(複合指標1-17) (コントロール群最小値：1.26、コントロール群最大

値：1.88)

$$10 (Asn) / (Tau + Ile) + (Gln + Met) / (Asp + Thr + Ser + Val + Trp)$$

(複合指標1-18) (コントロール群最小値：1.35、コントロール群最大

値：1.88)

$$15 (Asn) / (Asp + Thr) + (Gln) / (Tau + Ser + (\alpha - BA) + Val + Trp)$$

(複合指標1-19) (コントロール群最小値：1.44、コントロール群最大

値：2.07)

$$(Asn) / (Asp + Thr) + (Gln + Met) / (Tau + Ser + Val + Trp)$$

$$20 (複合指標1-20) (コントロール群最小値：1.24、コントロール群最大$$

値：1.81)

$$(Asn) / (Thr) + (Gln) / (Tau + Ser + (\alpha - ABA) + Val + Ile + Trp)$$

25 また、複合指標2は、例えば、以下の複合指標2-1~2-20に置換してもよい。なお、コントロール群最小値とコントロール群最大値は、コントロール群の各複合指標(複合指標2-1~2-20)に対する最大値、最小値を示す。

(複合指標2-1) (コントロール群最小値：4.81、コントロール群最大値：

10.41)

$(Asn+Ty r) / (C i t) + (M e t+A r g) / (A s p+(\alpha -A$
 $BA))$

(複合指標 2-2) (コントロール群最小値: 4. 18、コントロール群最大値:
 9. 05)

5 $(Asn+Ty r) / (C i t) + (A r g) / (A s p+(\alpha -ABA))$

(複合指標 2-3) (コントロール群最小値: 4. 66、コントロール群最大値:
 9. 83)

$(Asn+M e t+Ty r) / (C i t) + (A r g) / (A s p+(\alpha -A$
 $BA))$

10 (複合指標 2-4) (コントロール群最小値: 4. 63、コントロール群最大値:
 10. 46)

$(Asn+M e t+Ty r) / (A s p+C i t) + (A r g) / (\alpha -AB$
 $A))$

15 (複合指標 2-5) (コントロール群最小値: 5. 15、コントロール群最大値:
 12. 23)

$(Asn+M e t) / (C i t) + (Ty r+A r g) / (A s p+(\alpha -A$
 $BA))$

(複合指標 2-6) (コントロール群最小値: 4. 18、コントロール群最大値:
 9. 72)

20 $(Asn+Ty r) / (A s p+C i t) + (A r g) / (\alpha -ABA))$

(複合指標 2-7) (コントロール群最小値: 4. 88、コントロール群最大値:
 12. 41)

$(Asn+Ty r) / (A s p+C i t) + (M e t+A r g) / (\alpha -AB$
 $A))$

25 (複合指標 2-8) (コントロール群最小値: 4. 68、コントロール群最大値:
 11. 41)

$(Asn) / (C i t) + (Ty r+A r g) / (A s p+(\alpha -ABA))$

(複合指標 2-9) (コントロール群最小値: 0. 45、コントロール群最大値:

0. 67)

$(Asn) / (Thr + Cit + (\alpha - ABA)) + (Met) / (His + Trp)$

5 (複合指標 2-10) (コントロール群最小値: 5. 31、コントロール群最大値: 13. 40)

$(Asn) / (Cit) + (Met + Tyr + Arg) / (Asp + (\alpha - ABA))$

(複合指標 2-11) (コントロール群最小値: 0. 37、コントロール群最大値: 0. 49)

10 $(Asn) / (Thr + Cit + (\alpha - ABA)) + (Met) / (Asp + His + Trp)$

(複合指標 2-12) (コントロール群最小値: 0. 41、コントロール群最大値: 0. 57)

15 $(Asn) / (Thr + Glu) + (Met) / (Cit + (\alpha - ABA) + Trp)$

(複合指標 2-13) (コントロール群最小値: 0. 37、コントロール群最大値: 0. 49)

$(Asn) / (Asp + Thr + Cit + (\alpha - ABA)) + (Met) / (His + Trp)$

20 (複合指標 2-14) (コントロール群最小値: 0. 34、コントロール群最大値: 0. 46)

$(Asn) / (Thr + Cit + (\alpha - ABA)) + (Met) / (Glu + His + Trp)$

25 (複合指標 2-15) (コントロール群最小値: 5. 44、コントロール群最大値: 15. 47)

$(Asn + Met) / (Asp + Cit) + (Tyr + Arg) / (\alpha - ABA)$

(複合指標 2-16) (コントロール群最小値: 3. 13、コントロール群最大

値：8.06)

$$(Asn+Met) / (Cit) + (Arg) / (Asp + (\alpha - ABA))$$

(複合指標2-17) (コントロール群最小値：0.37、コントロール群最大値：0.52)

$$5 \quad (Asn) / (Cit + (\alpha - ABA) + His) + (Met) / (Thr + Glu + Trp)$$

(複合指標2-18) (コントロール群最小値：0.40、コントロール群最大値：0.55)

$$10 \quad (Asn) / (Cit + (\alpha - ABA) + His) + (Met) / (Thr + Trp)$$

(複合指標2-19) (コントロール群最小値：0.37、コントロール群最大値：0.49)

$$(Asn) / (Cit + His + Trp) + (Met) / (Thr + (\alpha - ABA))$$

15 (複合指標2-20) (コントロール群最小値：5.17、コントロール群最大値：14.31)

$$(Asn+Arg) / (\alpha - ABA) + (Met+Tyr) / (Asp+Cit)$$

20 また、複合指標3は、例えば、以下の複合指標3-1~3-20に置換してもよい。なお、コントロール群最小値とコントロール群最大値は、コントロール群の各複合指標(複合指標3-1~3-20)に対する最大値、最小値を示す。

(複合指標3-1) (コントロール群最小値：1.39、コントロール群最大値：1.72)

$$25 \quad (Tau+Gly) / (Gln) + (\alpha - ABA) / (Asp+Tyr) + (His) / (Lys) + (Trp) / (Thr+Asn+Cit)$$

(複合指標3-2) (コントロール群最小値：1.38、コントロール群最大値：1.70)

$$(Tau+Gly) / (Gln+Met) + (\alpha - ABA) / (Asp+Ty$$

r) + (His) / (Lys) + (Trp) / (Thr+Asn+Cit)

(複合指標 3-3) (コントロール群最小値: 1.38、コントロール群最大値: 1.67)

5 (Tau+Gly) / (Gln) + (α -ABA) / (Thr) + (His) / (Lys) + (Trp) / (Asn+Cit+Tyr)

(複合指標 3-4) (コントロール群最小値: 1.39、コントロール群最大値: 1.74)

10 (Tau+Gly) / (Asp+Gln) + (α -ABA) / (Tyr) + (His) / (Lys) + (Trp) / (Thr+Asn+Cit)

(複合指標 3-5) (コントロール群最小値: 1.38、コントロール群最大値: 1.72)

15 (Tau+Gly) / (Asp+Gln+Met) + (α -ABA) / (Tyr) + (His) / (Lys) + (Trp) / (Thr+Asn+Cit)

(複合指標 3-6) (コントロール群最小値: 1.38、コントロール群最大値: 1.72)

(Tau+Gly) / (Gln+Met) + (α -ABA) / (Tyr) + (His) / (Lys) + (Trp) / (Thr+Asn+Cit)

20 (複合指標 3-7) (コントロール群最小値: 1.38、コントロール群最大値: 1.72)

(Tau+Gly) / (Gln+Met) + (α -ABA) / (Tyr) + (His) / (Lys) + (Trp) / (Asp+Thr+Asn+Cit)

25 (複合指標 3-8) (コントロール群最小値: 1.34、コントロール群最大値: 1.62)

(Tau+Gly) / (Gln) + (α -ABA) / (Asp+Met+Tyr) + (His) / (Lys) + (Trp) / (Thr+Asn+Cit)

(複合指標 3-9) (コントロール群最小値: 1.34、コントロール群最大値: 1.63)

$$\frac{(\text{Tau} + \text{Gly})}{(\text{Asp} + \text{Gln})} + \frac{(\alpha\text{-ABA})}{(\text{Met} + \text{Tyr})} + \frac{(\text{His})}{(\text{Lys})} + \frac{(\text{Trp})}{(\text{Thr} + \text{Asn} + \text{Cit})}$$

(複合指標 3-10) (コントロール群最小値: 1.34、コントロール群最大値: 1.63)

$$\frac{(\text{Tau} + \text{Gly})}{(\text{Gln})} + \frac{(\alpha\text{-ABA})}{(\text{Met} + \text{Tyr})} + \frac{(\text{His})}{(\text{Lys})} + \frac{(\text{Trp})}{(\text{Asp} + \text{Thr} + \text{Asn} + \text{Cit})}$$

(複合指標 3-11) (コントロール群最小値: 1.34、コントロール群最大値: 1.63)

$$\frac{(\text{Tau} + \text{Gly})}{(\text{Gln})} + \frac{(\alpha\text{-ABA})}{(\text{Met} + \text{Tyr})} + \frac{(\text{His})}{(\text{Lys})} + \frac{(\text{Trp})}{(\text{Thr} + \text{Asn} + \text{Cit})}$$

(複合指標 3-12) (コントロール群最小値: 1.39、コントロール群最大値: 1.68)

$$\frac{(\text{Tau} + \text{Gly})}{(\text{Gln})} + \frac{(\alpha\text{-ABA})}{(\text{Thr})} + \frac{(\text{His})}{(\text{Asn} + \text{Cit} + \text{Tyr})} + \frac{(\text{Trp})}{(\text{Lys})}$$

(複合指標 3-13) (コントロール群最小値: 1.23、コントロール群最大値: 1.61)

$$\frac{(\text{Tau})}{(\text{Lys})} + \frac{(\text{Trp})}{(\text{Asn} + \text{Cit} + \text{Tyr})} + \frac{(\text{Gly} + \text{His})}{(\text{Gln})} + \frac{(\alpha\text{-ABA})}{(\text{Asp} + \text{Thr})}$$

(複合指標 3-14) (コントロール群最小値: 1.23、コントロール群最大値: 1.60)

$$\frac{(\text{Tau})}{(\text{Lys})} + \frac{(\text{Trp})}{(\text{Asp} + \text{Asn} + \text{Cit} + \text{Tyr})} + \frac{(\text{Gly} + \text{His})}{(\text{Gln})} + \frac{(\alpha\text{-ABA})}{(\text{Thr})}$$

(複合指標 3-15) (コントロール群最小値: 1.23、コントロール群最大値: 1.61)

$$\frac{(\text{Tau})}{(\text{Lys})} + \frac{(\text{Trp})}{(\text{Asn} + \text{Cit} + \text{Tyr})} +$$

$$(Gly+His) / (Gln) + (\alpha - ABA) / (Thr)$$

(複合指標 3-16) (コントロール群最小値: 1.28、コントロール群最大値: 1.73)

$$(Tau) / (Asp+Asn+Lys) + (Trp) / (Cit+Tyr)$$

$$5 + (Gly+His) / (Gln) + (\alpha - ABA) / (Thr)$$

(複合指標 3-17) (コントロール群最小値: 1.28、コントロール群最大値: 1.71)

$$(Tau+Gly) / (Gln) + (\alpha - ABA) / (Asp+Tyr) +$$

$$(His) / (Thr+Asn+Cit) + (Trp) / (Lys)$$

10 (複合指標 3-18) (コントロール群最小値: 1.27、コントロール群最大値: 1.70)

$$(Tau+Gly) / (Gln+Met) + (\alpha - ABA) / (Asp+Tyr)$$

$$r) + (His) / (Thr+Asn+Cit) + (Trp) / (Lys)$$

15 (複合指標 3-19) (コントロール群最小値: 1.28、コントロール群最大値: 1.74)

$$(Tau+Gly) / (Gln+Met) + (\alpha - ABA) / (Tyr) +$$

$$(His) / (Asp+Cit+Lys) + (Trp) / (Thr+Asn)$$

(複合指標 3-20) (コントロール群最小値: 1.29、コントロール群最大値: 1.73)

$$20 (Tau+Gly) / (Asp+Gln) + (\alpha - ABA) / (Tyr) +$$

$$(His) / (Thr+Asn+Cit) + (Trp) / (Lys)$$

また、複合指標 4 は、例えば、以下の複合指標 4-1~4-20 に置換してもよい。なお、コントロール群最小値とコントロール群最大値は、コントロール群の各
25 複合指標 (複合指標 4-1~4-20) に対する最大値、最小値を示す。

(複合指標 4-1) (コントロール群最小値: 3.31、コントロール群最大値:

4.62)

$$(Tau+Trp) / (Tyr) + ((\alpha - ABA) + His) / (Asp+$$

A s n)

(複合指標 4-2) (コントロール群最小値: 2.46、コントロール群最大値:
3.34)

$$((\alpha - \text{ABA}) + \text{Trp}) / (\text{Tyr}) + (\text{His}) / (\text{Asp} + \text{Asn})$$

5 (複合指標 4-3) (コントロール群最小値: 3.20、コントロール群最大値:
4.62)

$$(\text{Tau} + (\alpha - \text{ABA}) + \text{Trp}) / (\text{Tyr}) + (\text{His}) / (\text{Asp} + \text{Asn})$$

10 (複合指標 4-4) (コントロール群最小値: 3.01、コントロール群最大値:
4.21)

$$(\text{Tau} + \text{Trp}) / (\text{Tyr}) + (\text{His}) / (\text{Asp} + \text{Asn})$$

(複合指標 4-5) (コントロール群最小値: 3.42、コントロール群最大値:
4.77)

$$(\text{Tau} + \text{Trp}) / (\text{Tyr}) + ((\alpha - \text{ABA}) + \text{His}) / (\text{Asn})$$

15 (複合指標 4-6) (コントロール群最小値: 3.30、コントロール群最大値:
4.70)

$$(\text{Tau} + (\alpha - \text{ABA}) + \text{Trp}) / (\text{Tyr}) + (\text{His}) / (\text{Asn})$$

(複合指標 4-7) (コントロール群最小値: 2.16、コントロール群最大値:
2.88)

20 (複合指標 4-8) (コントロール群最小値: 2.56、コントロール群最大値:
3.46)

$$((\alpha - \text{ABA}) + \text{Trp}) / (\text{Tyr}) + (\text{His}) / (\text{Asn})$$

(複合指標 4-9) (コントロール群最小値: 3.56、コントロール群最大値:
5.28)

25 (複合指標 4-9) (コントロール群最小値: 3.56、コントロール群最大値:
5.28)

$$(\text{Tau} + \text{Trp}) / (\text{Tyr}) + (\alpha - \text{ABA}) / (\text{Asp} + \text{Met}) + (\text{His}) / (\text{Asn})$$

(複合指標4-10) (コントロール群最小値: 3.11、コントロール群最大値: 4.37)

$$(T a u + T r p) / (T y r) + (H i s) / (A s n)$$

5 (複合指標4-11) (コントロール群最小値: 2.49、コントロール群最大値: 3.52)

$$((\alpha - A B A) + H i s) / (A s p + A s n) + (T r p) / (T y r)$$

(複合指標4-12) (コントロール群最小値: 2.70、コントロール群最大値: 3.63)

$$(T a u + T r p) / (A s p + M e t + T y r) + (H i s) / (A s n)$$

10 (複合指標4-13) (コントロール群最小値: 3.21、コントロール群最大値: 4.62)

$$(T a u + H i s) / (T y r) + ((\alpha - A B A) + T r p) / (A s p + A s n)$$

15 (複合指標4-14) (コントロール群最小値: 3.21、コントロール群最大値: 4.62)

$$(T a u + (\alpha - A B A)) / (A s p + A s n) + (H i s + T r p) / (T y r)$$

(複合指標4-15) (コントロール群最小値: 2.93、コントロール群最大値: 4.13)

20 (複合指標4-16) (コントロール群最小値: 3.19、コントロール群最大値: 4.69)

(複合指標4-16) (コントロール群最小値: 3.19、コントロール群最大値: 4.69)

$$(T a u + (\alpha - A B A)) / (A s n) + (H i s + T r p) / (A s p + T y r)$$

25 (複合指標4-17) (コントロール群最小値: 1.27、コントロール群最大値: 1.97)

$$((\alpha - A B A) + T r p) / (T y r) + (H i s) / (A s p + A s n +$$

Met)

(複合指標4-18) (コントロール群最小値: 3.18、コントロール群最大値: 4.62)

$$5 \quad (\text{Tau} + (\alpha - \text{ABA}) + \text{His}) / (\text{Tyr}) + (\text{Trp}) / (\text{Asp} + \text{Asn})$$

(複合指標4-19) (コントロール群最小値: 1.18、コントロール群最大値: 1.78)

$$(\alpha - \text{ABA}) / (\text{Asn}) + (\text{His} + \text{Trp}) / (\text{Asp} + \text{Met} + \text{Tyr})$$

10 (複合指標4-20) (コントロール群最小値: 2.64、コントロール群最大値: 3.81)

$$(\text{Tau} + \text{His}) / (\text{Asp} + \text{Asn} + \text{Met}) + ((\alpha - \text{ABA}) + \text{Trp}) / (\text{Tyr})$$

これにて、肝線維化の複合指標の実施例(その1)の説明を終了する。

15 [肝線維化の複合指標の実施例(その2)]

まず、肝線維化の複合指標の実施例(その2)の詳細について第35図を参照して説明する。本システムを用いて上述した方法により、肝線維化に関する病態指標データを用いて、以下に示す複数の代謝物による複合指標5を決定した。

(複合指標5; R=-0.80)

$$20 \quad (\text{Leu} + \text{Val} + \text{Trp}) / (\text{Phe} + \text{Tyr}) + (\text{Gly} + \text{Tau} + \text{ABA} + \text{His} + \text{Pro}) / (\text{Met} + \text{Asn} + \text{Orn} + \text{Glu})$$

第35図は、本システムにより求めた肝線維化の複合指標(複合指標5)と、病態のステージとの関係を示す図である。本図において、横軸は各サンプルの複合指標(複合指標5)の値を示し、縦軸は病態のステージを示す。ここで、病態のステージは、数字が大きいほど病態が悪化していることを6段階で示しており、「0」が正常であり、「5」が最も病態が悪化しているステージを示している。

これにて、肝線維化の複合指標の実施例(その2)の説明を終了する。

[糖尿病モデル動物における複合指標の実施例]

まず、糖尿病モデル動物における複合指標の実施例の詳細について第37図～第39図等を参照して説明する。正常ラット (Wister) と糖尿病モデル動物であるGK (Goto-Kakizaki) ラットに対して、病態を表す指標として「-1 (正常)」及び、「1 (糖尿病)」とそれぞれ任意に数値を与え、血中アミノ酸による相関式を本システムを用いて上述した手法により作成した結果、複合指標6を決定した。

(複合指標6)

$$\frac{(Asn+Val+Trp)}{(Ser)} + \frac{(Cys+Phe+Orn)}{(Cit+His)} + \frac{(Ile)}{(Gly)}$$

第37図は、本システムにより求めた、正常ラット及び糖尿病 (GK) ラットにおける、複合指標 (複合指標6) と病態のステージとの関係を示す図である。本図において、縦軸は正常 (Normal) ラットと糖尿病 (GK) ラットの各個体データの複合指標 (複合指標6) の値を示し、横軸は病態のステージを示す。ここで、病態のステージは、「-1」が正常、「1」が糖尿病であることを示している。

第38図は、本システムにより求めた、正常ラット、糖尿病 (GK) ラット、および、糖尿病の治療薬であるナテグリニド (nateglinide) またはグリベンクラミド (glibenclamide) を投与することにより治療した糖尿病 (GK) ラットにおける、複合指標 (複合指標6) と病態のステージとの関係を示す図である。

本図において、縦軸は正常 (Normal) ラット、糖尿病 (GK) ラット、および、糖尿病の治療薬であるナテグリニド (nateglinide) またはグリベンクラミド (glibenclamide) を投与することにより治療した糖尿病 (GK) ラットの各個体データの複合指標 (複合指標6) の値を示し、横軸は病態のステージを示す。

ここで、病態のステージは、「-1」が正常、「1」が糖尿病、および、糖尿病の治療薬であるナテグリニド (nateglinide) またはグリベンクラミド (glibenclamide) を投与することにより治療した糖尿病であることを示している。

第39図は、本システムにより求めた、正常ラット、糖尿病（GK）ラット、および、糖尿病の治療薬であるナテグリニド（nateglinide）またはグリベンクラミド（glibenclamide）を投与することにより治療した糖尿病（GK）ラットにおける、複合指標（複合指標6）の値の各個体群の平均値（±SD）を棒グラフで示す図である。

本図において、縦軸は正常（Normal）ラット、糖尿病（GK）ラット、および、糖尿病の治療薬であるナテグリニド（nateglinide）またはグリベンクラミド（glibenclamide）を投与することにより治療した糖尿病（GK）ラットの各個体データの複合指標（複合指標6）の値の平均値（±SD）を示し、横軸は各個体群を示す。

ここで、糖尿病（GK）ラットの複合指標値（複合指標6）の平均値は、正常（Normal）ラット、および、糖尿病の治療薬であるナテグリニド（nateglinide）を投与することにより治療した糖尿病（GK）ラットの複合指標値（複合指標6）の平均値に対し有意水準1%未満で有意に高い値を示し、そして、糖尿病の治療薬であるグリベンクラミド（glibenclamide）を投与することにより治療した糖尿病（GK）ラットの複合指標値（複合指標6）の平均値に対し有意水準5%未満で有意に高い値を示している。

これにて、糖尿病モデル動物における複合指標の実施例の説明を終了する。

[1：動物データを用いた他の病態判定の判別例]

下記に特定の病態動物と、対照となる健常動物との判別式の例を、第58図～第64図を参照して説明する。尚、各式中において、P-Serはホスホセリン濃度、Cysはシスチン濃度を、Cysthiはシスタチオン濃度を表す。

(1-1：高脂血症及び、動脈硬化)

apo-Eノックアウトマウスは、著しい高脂血症を呈し、動脈硬化症を示すモデル動物と知られている。下記は、apo-Eノックアウトマウスと正常マウス（C57B6J）を、前者の動脈硬化症の初期症状を確認した20週齢時点で、血中アミノ酸濃度をもとに算出した判別式の例を表す（第58図参照。）。第58図は、apo-Eノックアウトマウス（Apoe KO）と正常マウス（Normal

1) との判別例を示す図である。第58図に示すように、a p o - Eノックアウトマウスと正常マウスとが下記判定式により効果的に判別された。

$$\text{Index} : (\text{Gly} + \text{Cys}) / (\text{Glu} + \text{Gln}) + (\text{Tyr} + \text{His}) / (\text{Asp} + \text{Arg})$$

5 (1-2: インフルエンザウイルス感染前後の判別)

正常マウスに弱毒化インフルエンザウイルスA/Aichi/2/68 (H3N2) を感染させた状態及び、非感染の状態の判別を、感染させる前後(前日及び、感染後1~5日)の血中アミノ酸濃度をもとに算出した判別式の例を下記に示し、
10 下記判別式に基づく判別例を第59図に示す。第59図は、正常マウスに弱毒化インフルエンザウイルスA/Aichi/2/68 (H3N2) を感染させた状態及び、非感染の状態の判別例を示す図である。ここで、第59図において、「○」は感染させる前の通常食摂取マウス (Normal diet (pre)) のデータを示し、「●」は感染後の通常食摂取マウス (Normal diet (+)) のデータを示す。

$$\text{Index (IFV)} : (\text{Tau} + \text{Ile} + \text{Leu} + \text{His}) / (\text{Gly}) + (\text{Gln}) / (\text{Arg} + \text{Pro}) + (\text{Cys}) / (\text{Glu} + \text{Cysthi}) + (\text{Phe} + \text{Trp}) / (\text{Tyr})$$

本実験系において、アミノ酸であるシスチンとテアニンを事前に摂取させることが、インフルエンザウイルス感染後の症状の回復に有効であることが報告されている (特願2002-040845)。そこで、シスチン及びテアニンを摂取後に、
20 同様にインフルエンザウイルスを感染させた際の、上記判別式で得られる数値の変化を通常食摂取群と比較した例を示す (第60図参照。)。第60図は、シスチン及びテアニンを摂取後に、同様にインフルエンザウイルスを感染させた際の、判別式で得られる数値の変化を通常食摂取群と比較した例を示す図である。ここで、
25 60図において、「○」は通常食摂取群 (Normal diet) のデータを示し、「黒三角」はシスチン及びテアニン摂取群 (Cystein&Teanine diet) のデータを示す。

第60図に示すように、ウイルス感染前の時点 (第60図における、矢印の時点

より前の時点)で、シスチン及びテアニン摂取群において、判別式から得られる数値が対照群より有意に高値を示すことがわかり、感染防御機構を、事前に活性化する可能性が示された。

(1-3: 糖尿病)

5 I型-糖尿病モデル動物であるストレプトゾトシン投与ラット、II型-糖尿病モデル動物であるGK (Goto-Kakizaki) ラットの各々と、対照ラットとの血中アミノ酸濃度をもとに算出した下記に示す判別式の例および当該判別式に基づく判別例を示す(第61図および第62図参照。)。第61図は、I型-糖尿病モデル動物であるストレプトゾトシン投与ラット(STZ)と健常ラット(Normal)との判別例を示す図である。また、第62図は、II型-糖尿病モデル動物であるGKラット(GK)と健常ラット(Normal)との判別例を示す図である。尚、ストレプトゾトシン投与ラットに対しインスリン治療を施すことで病態を回復させたラット(STZ+Insulin)の結果を、比較のために第61図に示す(第61図における、「STZ+Insulin」のデータ参照。)

15 I型-糖尿病指標: Index (I-DM) :

$$\frac{(Thr + Asn + Phe + Lys + Arg + Pro)}{(Cit + Ile) + (Cys + His)} \quad / \quad \frac{(Asp + Met)}{(Val)}$$

II型-糖尿病指標: Index (II-DM) :

20
$$\frac{(Val)}{(Cit + His + Arg)} \quad / \quad \frac{(Ser + Gly) + (Cys + Cys + Ha + Trp)}{(Ala + Leu + Arg)}$$

(1-4: 肥満)

ヒト成長ホルモン遺伝子導入ラット(hGH-Tg ラット)は、極度な肥満を呈する肥満モデル動物として報告されている。下記判別式は、その肥満ラットと対照ラットとの血中アミノ酸濃度をもとに算出した、判別式の例である(第63図参照。)。第63図は、ヒト成長ホルモン遺伝子導入ラット(hGH-Tg ラット)と正常ラット(Normal)との判別例を示す図である。

肥満指標: Index (Ob) :

$$\frac{(Gly)}{(Val + Leu + Arg)} \quad + \quad \frac{(Cit)}{(Ala + Leu + Arg)}$$

$$\text{Trp}) + (\text{Ty r}) \quad / \quad (\text{L y s}) \quad + \quad (\text{H i s}) \quad / \quad (\text{S e r} + \text{I l e} \\ + \text{O r n})$$

(1-5 : 肝障害)

ジメチルニトロサミン投与によって作成した肝繊維化モデルラット及び、正常ラ
 5 ットの血液中アミノ酸濃度をもとに算出した判別式の例を示す(第64図参照。)。
 第64図は、ジメチルニトロサミン投与によって作成した肝繊維化モデルラット
 (DMN) と正常ラット (Normal) との判別例を示す図である。

肝繊維化指標 : Index (Ci) :

$$10 \quad (\text{T h r}) \quad / \quad (\text{C i t} + \text{C y s} + \text{C y s t h i} + \text{P h e} + \text{O r n} + \text{H i s}) \\ + \quad (\text{G l u} + \text{I l e}) \quad / \quad (\text{T a u} + \text{G l y})$$

[2 : 食餌要因の与える個体への影響を式化した例]

個体の栄養状態を判別することを目的とした応用例を、第65図および第66図
 を参照して、下記に示す。ここで示すような食餌成分の個体に与える影響を事前に
 式化することで、特定の個体の栄養状態を推定することが可能となる。

15 (2-1 : 低蛋白質食摂取の与える個体への影響を判別した例)

食餌中の蛋白質の比率を5% (6匹) 及び、10% (6匹) と設定し、各々2週
 間飼育した6週齢のラット (低蛋白食群) と、同様に15% (6匹) 及び、20%
 (6匹) と設定し飼育したラット (対照群) の血中アミノ酸濃度をもとに算出した
 判別式の例を示す(第65図参照。)。第65図は、低蛋白質摂取ラット (Low
 20 p r o t e i n) と通常食摂取ラット (Normal) との判別例を示す図である。
 尚、式中において、C y s はシスチン濃度を表す。

Index-LP :

$$25 \quad (\text{T h r} + \text{L e u}) \quad / \quad (\text{S e r} + \text{G l y} + \text{O r n}) \quad + \quad (\text{C y s}) \quad / \\ (\text{P} - \text{S e r} + \text{A r g}) + (\text{V a l} + \text{H i s}) \quad / \quad (\text{L y s})$$

(2-2 : 食餌性脂質量の与える個体への影響を判別した例)

食餌中の脂質の比率を、20%と設定し、1ヶ月間 (6匹) 及び、2ヶ月間 (6
 匹) 飼育したマウス (高脂肪食群) と、同様に7%と設定し、1ヶ月間 (6匹) 及
 び、2ヶ月間 (6匹) 飼育したマウス (対照群) の血中アミノ酸及び、血中脂質代

謝物濃度をもとに算出した判別式の例を下記に示す（第66図参照。）。第66図は、高脂肪食摂取マウス（High Fat）と通常食摂取マウス（Normal）との判別例を示す図である。尚、式中において、 α -ABAは α アミノ酪酸濃度、NEFAは遊離脂肪酸濃度、TCHOは総コレステロール濃度を表す。

5 Index-HF :

$$\frac{(\text{Met} + \text{Ile} + \text{NEFA})}{(\text{Thr} + \text{Gln} + \text{Gly} + \alpha\text{-ABA} + \text{Val} + \text{Leu} + \text{Tyr} + \text{Phe} + \text{His} + \text{Arg} + \text{Pro} + \text{TCHO})}$$

[3 : 生化学データの代理指標としての利用例]

種々の生化学データに最適化した式の例を、第67図～第70図を参照して示す。

10 ここで示すように、血中、臓器中の各種生化学データまたは、臓器重量といった種々の測定項目の代理指標として下記の指標が利用できる。

(3-1 : 臓器中生化学指標への最適化式の例)

異なる食餌中蛋白質比率5%、10%、15%、20%、30%及び、70%各群6匹で2週間飼育したラット肝臓中の過酸化脂質量（TBARS）に対して、血
15 中アミノ酸濃度を用いて最適化した式を下記に示す（第67図参照。）。第67図は、肝臓中の過酸化脂質量（Liver-TBRAS）と当該過酸化脂質量に対して最適化した式に基づいて計算した値（Index-TBRAS）との相関関係を示す図である。尚、下記式中において、Cysはシスチン濃度を、Cys hiはシスタチオン濃度を表す。

20 Index-TBARS :

$$\frac{(\text{Asp})}{(\text{Cys})} \frac{(\text{Thr} + \text{Trp})}{(\text{Glu} + \text{Met} + \text{Arg})} + \frac{(\text{Cys thi})}{(\text{His})} \frac{(\text{Tyr})}{(\text{Cit} + \text{Phe})}$$

(3-2 : 血中生化学指標への最適化式の例)

25 上述した(3-1 : 臓器中生化学指標への最適化式の例)の実験における血中総コレステロール（TCHO）に対して、血中アミノ酸濃度を用いて最適化した式を下記に示す（第68図参照。）。第68図は、血中総コレステロール（Plasma TCHO）と当該血中総コレステロールに対して最適化した式に基づいて計算

した値 (Index-TCHO) との相関関係を示す図である。尚、下記式中において、Cys はシスチン濃度を、Cys hi はシスタチオン濃度を表す。

Index-TCHO :

$$\frac{(Asn)}{5} \quad / \quad (Tyr) \quad + \quad (Gly+Pro) \quad / \quad (Glu) + (Val) \quad / \quad (Met+Arg) \quad + \quad (Cys+Lys) \quad / \quad (Thr+Cysthi+His)$$

(3-3 : 血中ホルモン濃度への最適化式の例)

上述した (3-1 : 臓器中生化学指標への最適化式の例) の実験における血中インスリン様成長因子 (IGF-1) に対して、血中アミノ酸濃度を用いて最適化した式を下記に示す (第69図参照。)。第69図は、血中インスリン様成長因子濃度 (Plasma IGF-1) と当該血中インスリン様成長因子濃度に対して最適化した式に基づいて計算した値 (Index-IGF-1) との相関関係を示す図である。尚、下記式中において、Cys はシスチン濃度を、Cys hi はシスタチオン濃度を表す。

15 Index-IGF-1 :

$$\frac{(P-Ser)}{15} \quad / \quad (Glu+Cysthi) + (Ser+Gly+Cys) \quad / \quad (Ala+Met+Lys+His) \quad + \quad (Orn) \quad / \quad (Asp+Thr+Cit+Trp)$$

(3-4 : 組織重量への最適化式の例)

20 上述した (3-1 : 臓器中生化学指標への最適化式の例) の実験における副睾丸周囲脂肪の体重に占める割合 (%) に対して、血中アミノ酸濃度を用いて最適化した式を下記に示す (第70図参照。)。第70図は、副睾丸周囲脂肪の体重比 (WAT) と当該副睾丸周囲脂肪の体重比に対して最適化した式に基づいて計算した値 (Index-WAT) との相関関係を示す図である。尚、下記式中において、Cys はシスチン濃度を、Cys hi はシスタチオン濃度を表す。

25 Index-WAT :

$$\frac{(P-Ser+His)}{25} \quad / \quad (Cys+Cysthi+Phe+Arg) \quad + \quad (Cit) \quad / \quad (Asn+Val+Met+Tyr+Trp)$$

[4 : 複数の生理状態を一括判別する方法、および、複数の指標の相関についての用途と有用性]

特定の状態をその他異なる全ての状態を比較することで、目的の状態のみを特異的に判別する方法の一例を、第71図および第72図を参照して示す。

- 5 I型-糖尿病モデル動物であるストレプトゾトシン投与ラット、II型-糖尿病モデル動物であるGK (G o t o - K a k i z a k i) ラット、極度な肥満を呈するヒト成長ホルモン遺伝子導入ラット、ジメチルニトロサミン投与によって作成した肝繊維化モデルラット及び、正常ラットの血液中アミノ酸濃度をもとに、これらの異なる状態を判別する方法の一例を示す(第71図参照。)
- 10 第71図は、ストレプトゾトシン投与ラット、GKラット、ヒト成長ホルモン遺伝子導入ラット、肝繊維化モデルラット及び、正常ラットの血液中アミノ酸濃度をもとに、これらの異なる状態を一括判別した例を示す図である。ここで、第71図において、「黒四角」はストレプトゾトシン投与ラットのデータを示し、「×」はGKラットのデータを示し、「△」はヒト成長ホルモン遺伝子導入ラットのデータを示し、「●」は肝繊維化モデルラットのデータを示し、「□」は正常ラットのデータを示す。
- 15

下式は、特定の状態をその他異なる全ての状態を比較することで、目的の状態のみを特異的に判別する指標として算出したものの一例である。

I型-糖尿病指標 : Index (I-DM)

$$20 \quad \frac{(Glu+Orn)}{(Thr)} + \frac{(Ile)}{(Met+His)} + \frac{(Cit)}{(Tau+Tyr)} + \frac{(Leu)}{(Gln+Pro)}$$

II型-糖尿病指標 : Index (II-DM)

$$25 \quad \frac{(Ser+Glu+Met+Trp)}{(Cit+Pro)} + \frac{(Phe)}{(Orn)} + \frac{(Gln)}{(Tau+Tyr+Lys)}$$

肥満指標 : Index (Ob)

$$\frac{(Thr+Cit)}{(Tyr)} + \frac{(Ser+Ala+Leu+Orn+Lys+Pro)}{(Glu+Gly)}$$

肝繊維化指標：Index (Ci)

$$(Cit + Arg) / (Tau + Thr) + (Phe) / (Gly + Ala + Val) + (Tyr) / (Ile)$$

第71図は、各指標同士の相関図を表したものであるが、このように各指標同士
5 の相関性より、状態同士の相関関係が明らかになり、状態間の因果関係を検証する
ことが可能となる。例えば、食事間の環境要因が生理状態に与える影響を、先に示
した判別式として算出することにより、そうした各種外的要因を特徴化した判別式
と、種々病態特異的な指標との相関性を比較検証することで、環境要因の与える病
態リスクの予測の手段となり得る。

10 すなわち、第71図に示すように、これらの複数の指標を用いることで、複数状
態が一括で判別可能であることがわかる。

第72図は、I型一糖尿病ラットへのインスリン治療結果の一括診断の例を示す
図である。ここで、第72図において、「黒四角」はI型一糖尿病ラット（ストレ
プトゾトシン投与ラット）のデータを示し、「×」はII型一糖尿病ラット（GKラ
15 ット）のデータを示し、「△」は肥満ラット（ヒト成長ホルモン遺伝子導入ラッ
ト）のデータを示し、「●」は肝繊維化モデルラットのデータを示し、「□」は正
常ラットのデータを示し、「◇」はインスリン治療を施したI型一糖尿病ラットの
データを示す。また、第72図において、点線（楕円）は正常とI型一糖尿病ラッ
トが区別されない指標同士のプロットを示す。

20 第72図においては、上述したI型一糖尿病にインスリン治療を施した個体の上
記各式に当てはめた結果を、第71図にあらたに加えたものであるが、インスリン
治療により、該当する判別指標（I-DM）を、特異的に改善していることが分か
る。従って、治療効果を、目的の状態だけではなく、その他、複数の状態への影響
を一括して判定することが可能であり、副作用の検証の有力な手段となり得る。す
25 なわち、判別指標に基づいて判定することができる。加えて、治療目的以外の生理
状態への影響を同時に判定可能となる。

[インターフェロンおよびリバビリン治療効果の予測に関する実施例]

C型肝炎のインターフェロン治療は高額かつ副作用の強い治療であり、治療効果

が無効である例も多い。従って、治療効果を事前に予測することが可能であれば、患者に対する負担を軽減するという観点からみて極めて重要である。下記の式3は、C型肝炎患者のインターフェロンおよびリバビリン治療時に、投与前の血中アミノ酸濃度をもとに、同時点におけるウイルス陰性の患者とウイルス陽性の患者とを判別するために用いたものである（第73図参照。）。

第73図は、インターフェロンおよびリバビリン治療効果の予測結果の一例を表す図である。なお、本実施例では、治療開始後8週または12週時点においてウイルス陰性に転じた患者をウイルス陰性の患者と定義した。尚、下記の式3および第73図において、「 α ABA」は α アミノ酪酸濃度、「Cys」はシスチン濃度を表す。

第73図で示すように、インターフェロンおよびリバビリン治療が有効であった患者と、無効であった患者とを完全に選別できることが分かった。本結果は、薬剤を投与する前の血中アミノ酸濃度を本解析手法に適用することによって、種々薬剤の有効性や副作用などを事前に予測できる可能性を示唆しており、本発明は副作用等の医療リスクの軽減に有用な手段として利用できる。

$$\text{式3)} \quad \text{Asn} / (\text{Ser} + \alpha\text{ABA}) + (\text{Cit} + \text{Orn}) / \text{Thr} + (\text{Cys} + \text{Trp}) / \text{Pro} + \text{Phe} / \text{Leu}$$

[運搬前後におけるブタのストレスを判別する指標に関する実施例]

疾病、投薬などにより血中アミノ酸濃度が変化する場合以外に、例えば、環境変化に対するストレス反応や適応反応などにより血中アミノ酸濃度が変化する場合がある。運搬用トラックにブタ（N=8）を乗せ、1時間運搬した前後のブタの血漿アミノ酸濃度の測定データを解析することにより、運搬ストレス前後の動物の生体状態を判別する指標（下記の式4）を得た。

第74図は、ブタの運搬前後におけるアミノ酸複合指標を示した図である。第74図に示すように、下記の式4に血漿アミノ酸濃度を代入することにより、運搬前後のブタの生体状態を判別することができた。この結果は、下記の式4の分子として記載されたアミノ酸の血漿レベルを上げれば、運搬ストレスの影響が緩和される可能性を示唆するものであり、さらに、リジン（Lys）およびオルニチン（Or

n) の前駆体であるアルギニン (Arg) の投与によってブタの運搬ストレスを解消できたという報告 (「Srinongkote et al, Nutritional Neuroscience, 6, 283-289, 2003」参照。) によってサポートされている。

5 式4) ベスト指標 :

$$(Asp + Orn + Lys + 3MeHis + Asn) / Glu + (Ser + His) / (P-Ser + Tau + Cys + Cysthi + Trp)$$

[生体状態情報管理システム等の他の実施の形態]

10 さて、これまで本発明の実施の形態について説明したが、本発明は、上述した実施の形態以外にも、上記特許請求の範囲に記載した技術的思想の範囲内において種々の異なる実施の形態にて実施されてよいものである。

ここで、本発明の実施の形態においては、サーバ装置 100 の関連式設定部 102 v における関連式設定処理は、本発明の基本原則において上述した「臨床データ
15 に含まれる各アミノ酸の血中濃度を数式 1 にあてはめ、新たに数式 1 の各定数を求めて関連式を設定する場合 (パターン 1)」を一例として説明したが、本発明の基本原則において上述したパターン 2 により予め求められた関連式を設定してもよい。
すなわち、サーバ装置 100 により予め求められた関連式を記憶部 106 の所定の記憶領域に格納して、関連式設定部 102 v の処理により当該記憶部 106 から所
20 望の関連式を選択して設定してもよい。また、サーバ装置 100 は、他のコンピュータ装置の記憶装置に予め格納された関連式の中から、関連式設定部 102 v の処理により、ネットワーク 300 を通じて所望の関連式を選択してダウンロードして設定してもよい。

例えば、サーバ装置 100 は、サーバ装置 100 とは別筐体で構成されるクライアント装置 200 などからの要求に応じて処理を行い、その処理結果を当該クライアント装置 200 などに返却するように構成してもよい。
25

また、上述した生体状態情報の送信 (ステップ SA-1)、解析結果の送信 (ステップ SA-3) などは、既存の電子メール送信技術を用いて実現してもよく、ま

た、サーバ装置100が提供するWebサイトの提供する機能により、所定の入力フォーマットを提示して利用者等に情報を入力させ、その入力情報を送信することにより実現してもよく、さらに、FTP等の既存のファイル転送技術等により実現してもよい。

- 5 また、実施形態において説明した各処理のうち、自動的に行なわれるものとして説明した処理の全部または一部を手動的に行うこともでき、あるいは、手動的に行なわれるものとして説明した処理の全部または一部を公知の方法で自動的に行うこともできる。

10 この他、上記文書中や図面中で示した処理手順、制御手順、具体的名称、各種の登録データや検索条件等のパラメータを含む情報、画面例、データベース構成については、特記する場合を除いて任意に変更することができる。

 また、サーバ装置100に関して、図示の各構成要素は機能概念的なものであり、必ずしも物理的に図示の如く構成されていることを要しない。

15 例えば、サーバ装置100の各部または各装置が備える処理機能、特に制御部102にて行なわれる各処理機能については、その全部または任意の一部を、CPU (Central Processing Unit) および当該CPUにて解釈実行されるプログラムにて実現することができ、あるいは、ワイヤードロジックによるハードウェアとして実現することも可能である。なお、プログラムは、後述する記録媒体に記録されており、必要に応じてサーバ装置100に機械的に読み取ら
20 れる。

 すなわち、ROMまたはHDなどの記憶部106などには、OS (Operating System) と協働してCPUに命令を与え、各種処理を行うためのコンピュータプログラムが記録されている。このコンピュータプログラムは、RAM等にロードされることによって実行され、CPUと協働して制御部102を構成す
25 る。また、このコンピュータプログラムは、サーバ装置100に対して任意のネットワーク300を介して接続されたアプリケーションプログラムサーバに記録されてもよく、必要に応じてその全部または一部をダウンロードすることも可能である。

 また、本発明にかかるプログラムを、コンピュータ読み取り可能な記録媒体に格

納することもできる。ここで、この「記録媒体」とは、フレキシブルディスク、光磁気ディスク、ROM、EPROM、EEPROM、CD-ROM、MO、DVD等の任意の「可搬用の物理媒体」や、各種コンピュータシステムに内蔵されるROM、RAM、HD等の任意の「固定用の物理媒体」、あるいは、LAN、WAN、インターネットに代表されるネットワークを介してプログラムを送信する場合の通信回線や搬送波のように、短期にプログラムを保持する「通信媒体」を含むものとする。

また、「プログラム」とは、任意の言語や記述方法にて記述されたデータ処理方法であり、ソースコードやバイナリコード等の形式を問わない。なお、「プログラム」は必ずしも単一的に構成されるものに限られず、複数のモジュールやライブラリとして分散構成されるものや、OS (Operating System) に代表される別個のプログラムと協働してその機能を達成するものをも含む。なお、実施の形態に示した各装置において記録媒体を読み取るための具体的な構成、読み取り手順、あるいは、読み取り後のインストール手順等については、周知の構成や手順を用いることができる。

また、サーバ装置100の記憶部106に格納される各種のデータベース等(利用者情報データベース106a～代謝マップ情報データベース106e)は、RAM、ROM等のメモリ装置、ハードディスク等の固定ディスク装置、フレキシブルディスク、光ディスク等のストレージ手段であり、各種処理やウェブサイト提供に用いる各種のプログラムやテーブルやファイルやデータベースやウェブページ用ファイル等を格納する。

また、サーバ装置100は、既知のパーソナルコンピュータ、ワークステーション等の情報処理端末等の情報処理装置にプリンタやモニタやイメージスキャナ等の周辺装置を接続し、該情報処理装置に本発明の方法を実現させるソフトウェア(プログラム、データ等を含む)を実装することにより実現してもよい。

さらに、サーバ装置100の分散・統合の具体的形態は図示のものに限られず、その全部または一部を、各種の負荷等に応じた任意の単位で、機能的または物理的に分散・統合して構成することができる。例えば、各データベースを独立したデー

データベース装置として独立に構成してもよく、また、処理の一部をCGI (Common Gateway Interface) を用いて実現してもよい。

また、クライアント装置200は、既知のパーソナルコンピュータ、ワークステーション、家庭用ゲーム装置、インターネットTV、PHS端末、携帯端末、移動
5 体通信端末またはPDA等の情報処理端末等の情報処理装置にプリンタやモニタやイメージスキャナ等の周辺装置を必要に応じて接続し、該情報処理装置にウェブ情報のブラウジング機能や電子メール機能を実現させるソフトウェア（プログラム、データ等を含む）を実装することにより実現してもよい。

このクライアント装置200の制御部210は、その全部または任意の一部を、
10 CPUおよび当該CPUにて解釈実行されるプログラムにて実現することができる。すなわち、ROMまたはHDには、OS (Operating System) と協働してCPUに命令を与え、各種処理を行うためのコンピュータプログラムが記録されている。このコンピュータプログラムは、RAMにロードされることによって実行され、CPUと協働して制御部を構成する。

15 しかしながら、このコンピュータプログラムは、クライアント装置200に対して任意のネットワークを介して接続されたアプリケーションプログラムサーバに記録されてもよく、必要に応じてその全部または一部をダウンロードすることも可能である。このあるいは、各制御部の全部または任意の一部を、ワイヤードロジック等によるハードウェアとして実現することも可能である。

20 また、ネットワーク300は、サーバ装置100とクライアント装置200とを相互に接続する機能を有し、例えば、インターネットや、イントラネットや、LAN (有線/無線の双方を含む) や、VANや、パソコン通信網や、公衆電話網 (アナログ/デジタルの双方を含む) や、専用回線網 (アナログ/デジタルの双方を含む) や、CATV網や、IMT2000方式、GSM方式またはPDC/PDC-P方式等の携帯回線交換網/携帯パケット交換網や、無線呼出網や、Bluetooth
25 等の局所無線網や、PHS網や、CS、BSまたはISDB等の衛星通信網等のうちいずれかを含んでもよい。すなわち、本システムは、有線・無線を問わず任意のネットワークを介して、各種データを送受信することができる。

〔肝線維化判定システム等の実施の形態〕

以下に、本発明にかかる肝線維化判定装置、肝線維化判定方法、肝線維化判定システム、プログラム、および、記録媒体の実施の形態を図面に基づいて詳細に説明する。なお、この実施の形態によりこの発明が限定されるものではない。

5 〔システム構成－肝線維化判定装置４００〕

次に、本システムの肝線維化判定装置４００の構成について説明する。第４５図は、本発明が適用される本システムの肝線維化判定装置４００の構成の一例を示すブロック図であり、該構成のうち本発明に関係する部分のみを概念的に示している。

第４５図において肝線維化判定装置４００は、概略的に、肝線維化判定装置４０
10 ０の全体を統括的に制御するＣＰＵ等の制御部４０２、通信回線等に接続されるルー
ータ等の通信装置（図示せず）に接続される通信制御インターフェース部４０４、
入力装置１１２や出力装置１１４に接続される入出力制御インターフェース部４０
８、および、各種のデータベースやテーブルなどを格納する記憶部４０６を備えて
構成されており、これら各部は任意の通信路を介して通信可能に接続されている。
15 さらに、この肝線維化判定装置４００は、ルータ等の通信装置および専用線等の有
線または無線の通信回線を介して、ネットワーク３００に通信可能に接続されてい
る。

第４５図の記憶部４０６に格納される各種のデータベースやテーブル（利用者情
報データベース４０６ａ、代謝物情報データベース４０６ｂ、および、肝線維化指
20 標データベース４０６ｃ）は、固定ディスク装置等のストレージ手段であり、各種
処理に用いる各種のプログラムやテーブルやファイルやデータベースやウェブペー
ジ用ファイル等を格納する。

これら記憶部４０６の各構成要素のうち、利用者情報データベース４０６ａは、
利用者に関する情報（利用者情報）を格納する利用者情報格納手段である。第４
25 図は、利用者情報データベース４０６ａに格納される利用者情報の一例を示す図で
ある。

この利用者情報データベース４０６ａに格納される情報は、第４７図に示すよう
に、各利用者を一意に識別するための利用者ＩＤ、各利用者が正当な者であるか否

かの認証を行うための利用者パスワード、各利用者の氏名、各利用者の所属する所属先を一意に識別するための所属先ID、各利用者の所属する所属先の部門を一意に識別するための部門ID、部門名、および、各利用者の電子メールアドレスを相互に関連付けて構成されている。

- 5 また、代謝物情報データベース406bは、代謝物情報等を格納する代謝物情報格納手段である。第48図は、代謝物情報データベース406bに格納される情報の一例を示す図である。

 この代謝物情報データベース406bに格納される情報は、第48図に示すように、個体（サンプル）番号と、各代謝物（例えば、アミノ酸など）の血中濃度データ群とを相互に関連付けて構成されている。

- また、肝線維化指標データベース406cは、肝線維化指標等を格納する肝線維化指標格納手段である。本データベースは、上述したサーバ装置100の結果出力部102kの処理により出力された、各病態の各ステージ毎に最適化された最適化指標を複合指標とし、上位の指標を代替指標として対応付けて格納してある。第50図は、肝線維化指標データベース406cに格納される情報の一例を示す図である。本図は、上述した実施例（肝線維化の複合指標の実施例（その1））、および、肝線維化の複合指標の実施例（その2））の指標を格納した場合の一例である。

 この肝線維化指標データベース406cに格納される情報は、第50図に示すように、番号、複合指標、そして、代替指標とを相互に関連付けて構成されている。

- 20 また、その他の情報として、肝線維化判定装置400の記憶部406には、ウェブサイトをクリック装置200に提供するための各種のWebデータやCGIプログラム等が記録されている。

 このWebデータとしては、後述する各種のWebページを表示するためのデータ等があり、これらデータは、例えば、HTMLやXMLにて記述されたテキストファイルとして形成されている。また、これらのWebデータを作成するための部品用のファイルや作業用のファイルやその他一時的なファイル等も記憶部406に記憶される。

 この他、必要に応じて、クライアント装置200に送信するための音声をWAV

E形式やA I F F形式の如き音声ファイルで格納したり、静止画や動画をJ P E G形式やM P E G 2形式の如き画像ファイルで格納したりすることができる。

また、第45図において、通信制御インターフェース部404は、肝線維化判定装置400とネットワーク300（またはルータ等の通信装置）との間における通信制御を行う。すなわち、通信制御インターフェース部404は、他の端末と通信回線を介してデータを通信する機能を有する。

また、第45図において、入出力制御インターフェース部408は、入力装置112や出力装置114の制御を行う。

また、第45図において、制御部402は、OS（O p e r a t i n g S y s t e m）等の制御プログラム、各種の処理手順等を規定したプログラム、および所要データを格納するための内部メモリを有し、これらのプログラム等により、種々の処理を実行するための情報処理を行う。制御部402は、機能概念的に、要求解釈部402a、閲覧処理部402b、認証処理部402c、電子メール生成部402d、Webページ生成部402e、送信部402f、代謝物情報取得部402g、病態指標値計算部402h、病態判定部402i、および、結果出力部402jを備えて構成されている。

このうち、要求解釈部402aは、クライアント装置200からの要求内容を解釈し、その解釈結果に応じて制御部の他の各部に処理を受け渡す要求解釈手段である。

また、閲覧処理部402bは、クライアント装置200からの各種画面の閲覧要求を受けて、これら画面のWebデータの生成や送信を行なう閲覧処理手段である。

また、認証処理部402cは、クライアント装置200からの認証要求を受けて、この認証判断を行なう認証処理手段である。

また、電子メール生成部402dは、各種の情報を含んだ電子メールを生成する電子メール生成手段である。

また、Webページ生成部402eは、利用者が閲覧するWebページを生成するWebページ生成手段である。

また、送信部402fは、各種の情報を当該利用者のクライアント装置200に

送信する送信手段であり、また、代謝物情報を送信したクライアント装置200に対して当該肝線維化判定結果を送信する分析結果送信手段である。

また、代謝物情報取得部402gは、各個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群を含む代謝物情報を、クライアント装置200または入力装置112などから取得する代謝物情報取得手段である。ここで、代謝物情報取得部402gは、第46図に示すように、代謝物指定部402kをさらに含んで構成される。第46図は、本発明が適用される本システムの代謝物情報取得部402gの構成の一例を示すブロック図であり、該構成のうち本発明に係る部分のみを概念的に示している。

第46図において、代謝物指定部402kは、所望の代謝物を指定する代謝物指定手段である。

再び第45図に戻り、病態指標値計算部402hは、代謝物情報取得部402gにより取得した各個体中の各代謝物の血中濃度データ群を含む代謝物情報から、肝線維化指標データベース406cに格納された複合指標1から4のうち少なくとも一つに基づいて、または、肝線維化指標データベース406cに格納された複合指標5に基づいて、肝線維化の病態指標値を計算する病態指標値計算手段、また、肝線維化の病態指標値を計算するための複合指標を設定する複合指標設定手段である。ここで、複合指標設定手段は、Asn、Glnの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、Thr、Tau、Ser、Val、Trpの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標1（さらにMetの血中濃度データを分子に、Ile、 α -ABA、Aspの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい）を作成する複合指標1作成手段と、Asn、Metの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、 α -ABA、Citの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標2（さらに、Tyr、Argの血中濃度データを分子に、His、Thr、Trp、Asp、Gluの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい）を作成する複合指標2作成手段と、 α -ABA、His、Gly、Trp、Tauの血中濃度データのうち少なくとも一つ

を分子に、A s n、G l n、C i t、L y s、T h r、T y rの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標3（さらに、M e t、A s pの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい）を作成する複合指標3作成手段と、H i s、T r pの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、A s n、T y rの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標4（さらに α -A B A、T a uの血中濃度データを分子に、M e t、A s pの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい）を作成する複合指標4作成手段のうち少なくとも一つを備える。

- 10 ここで、複合指標1から4のうち少なくとも一つの式中のアミノ酸は、例えば、化学的に等価な物性を持つアミノ酸等に入れ替えることを可能とする。

具体的には、例えば、複合指標1から4のうち少なくとも一つの式中のアミノ酸を下記の規則のもとに入れ替えること、または、複合指標1から4のうち少なくとも一つを対応する下記の式に入れ替えることを可能とする。

- 15 ここで、上記規則について第51図を参照して説明する。

第51図は、複合指標1から4のそれぞれの式中のアミノ酸を入れ替えるための規則を表す図である。

- 20 第51図において、複合指標1から4のそれぞれは、グループAの因子が全て分子、グループBの因子が全て分母にあり、グループAの因子またはグループAの因子の和を、グループBの因子またはグループBの因子の和で割ったかたちの項が1項以上ある分数の和の形式をとる式によって算出される。ここで、グループCの因子は分子に、グループDの因子は分母に加えてもよい。

- 25 また、複合指標1から4は、例えば、肝線維化指標データベース406cに格納された各代替指標（複合指標1-1～複合指標1-20、複合指標2-1～複合指標2-20、複合指標3-1～複合指標3-20、複合指標4-1～複合指標4-20）に置換してもよい。

また、病態判定部402iは、病態指標値計算部402hにより計算された病態指標値に従って肝線維化の病態を判定する病態判定手段である。

また、結果出力部 402j は、制御部 402 の各処理などの処理結果等を出力装置 114 等に出力する出力手段である。

なお、これら各部によって行なわれる処理の詳細については、後述する。

また、クライアント装置 200 とネットワーク 300 は、上述した構成と同様であるため、説明を省略する。

[システムの処理]

次に、このように構成された本実施の形態における本システムの処理の一例について、以下に第 40 図、第 41 図、第 49 図等を参照して詳細に説明する。

[肝線維化情報解析サービス処理]

次に、このように構成された本システムを用いて行なわれる本方法としての肝線維化情報解析サービス処理の詳細について第 49 図等を参照して説明する。第 49 図は、本実施形態における本システムの肝線維化情報解析サービス処理の一例を示すフローチャートである。

まず、クライアント装置 200 は、肝線維化判定装置 400 の提供するウェブサイトのアドレス (URL 等) を利用者が Web ブラウザ 211 の表示される画面上で入力装置 250 を介して指定することにより、インターネットを介して、肝線維化判定装置 400 に接続する。

具体的には、利用者が、クライアント装置 200 の Web ブラウザ 211 を起動し、この Web ブラウザ 211 の所定の入力欄に、本システムの代謝物情報送信画面に対応する所定の URL を入力する。そして、利用者が、この Web ブラウザ 211 の画面更新を指示すると、Web ブラウザ 211 は、この URL を通信制御 I/F 280 を介して所定の通信規約にて送信し、この URL に基づくルーティングによって肝線維化判定装置 400 に対する代謝物情報送信画面用 Web ページの送信要求を行う。

ついで、肝線維化判定装置 400 の要求解釈部 402a は、クライアント装置 200 からの送信の有無を監視しており、送信を受けると、この送信の内容を解析し、その結果に応じて当該制御部 402 内の各部に処理を移す。送信の内容が代謝物情報送信画面用 Web ページの送信要求である場合には、主として閲覧処理部 402

bの制御下において、記憶部406から代謝物情報送信画面用Webページを表示するためのWebデータを取得し、このWebデータを通信制御インターフェース部404を介してクライアント装置200に送信する。ここで、肝線維化判定装置400からクライアント装置200へデータ送信を行う際のクライアント装置200の特定は、クライアント装置200から送信要求と共に送信されたIPアドレスを用いて行う。

なお、利用者からWebページの送信要求があった場合には、利用者に利用者IDおよびパスワードの入力を求め、認証処理部402cが利用者情報データベース406aに格納されている利用者IDおよび利用者パスワードに基づいて認証可否を判断し、認証可の場合にのみWebページを閲覧させてもよい（以下においても同様であるためその詳細を省略する）。

このクライアント装置200は、肝線維化判定装置400からのWebデータを通信制御IF280を介して受信し、このデータをWebブラウザ211にて解釈することにより、モニタ261に代謝物情報送信画面用Webページを表示する。以下、クライアント装置200から肝線維化判定装置400への画面要求と、肝線維化判定装置400からクライアント装置200へのWebデータの送信、および、クライアント装置200におけるWebページの表示はほぼ同様に行われるものとし、以下ではその詳細を省略する。

そして、利用者がクライアント装置200の入力装置250を介して代謝物情報を入力・選択すると、入力情報および選択事項を特定するための識別子が肝線維化判定装置400に送信される（ステップSF-1）。

そして、肝線維化判定装置400の要求解釈部402aは、この識別子を解析することによって、クライアント装置200からの要求の内容を解析する（クライアント装置200から肝線維化判定装置400への要求内容の識別については、以下の処理においてもほぼ同様に行われるものとし、以下ではその詳細を省略する）。

そして、肝線維化判定装置400は、制御部402の各部の処理により、第40図等を用いて後述する代謝物情報の解析処理を実行する（ステップSF-2）。そして、肝線維化判定装置400は、Webページ生成部402eの処理により、利

5 5 用者が送信した代謝物情報に対する解析結果データを表示するためのWebページを作成して、記憶部406に格納する。

そして、利用者は、Webブラウザ211に所定のURLを入力等することにより、上記と同様の認証を経た後、記憶部406に格納されている解析結果データを
5 表示するためのWebページを閲覧することができる。

すなわち、利用者がクライアント装置200を用いて、該Webページの閲覧要求を肝線維化判定装置400に対して送信すると、肝線維化判定装置400は、閲覧処理部402bの処理により、記憶部406より該利用者のWebページを読み出し、送信部402fに送ると、送信部402fは、該Webページをクライアント装置200に対して送信する（ステップSF-3）。これにより、利用者は、自己のWebページを適宜閲覧することができる（ステップSF-4）。また、利用者は、必要に応じてこのWebページの表示内容をプリンタ262にて印刷することができる。
10

また、肝線維化判定装置400は、利用者に対する解析結果の通知を電子メールを介して行ってもよい。すなわち、肝線維化判定装置400の電子メール生成部402dは、送信タイミングに従って、利用者が送信した代謝物情報に対する解析結果データを含む電子メールデータを生成する。具体的には、利用者の利用者ID等に基づいて利用者情報データベース406aに格納された利用者情報を参照し、この利用者の電子メールアドレスを呼び出す。
15

そして、この電子メールアドレスを宛先とする電子メールであって、利用者の氏名、および、利用者が送信した代謝物情報に対する解析結果データを含む電子メールのメールアドレスを生成して、このメールアドレスを送信部402fに受け渡す。そして、送信部402fは、このメールアドレスを送信する（ステップSF-3）。
20

一方、利用者は、クライアント装置200の電子メール212を用いて上記電子メールを任意のタイミングで受信する。この電子メールは電子メール212の公知の機能に基づいてモニタ261に表示される（ステップSF-4）。また、利用者は、必要に応じてこの電子メールの表示内容をプリンタ262にて印刷することができる。
25

これにて、肝線維化情報解析サービス処理が終了する。

[代謝物情報の解析処理]

次に、代謝物情報の解析処理の詳細について第40図等を参照して説明する。第40図は、本実施形態における本システムの代謝物情報の解析処理の一例を示すフローチャートである。なお、本実施形態は、マイクロソフト（会社名）のExcel（製品名）を用いて集計処理等を行う場合を一例に説明するが、本発明はかかる場合に限定されるものではなく、他のプログラムにより実行してもよい。

まず、肝線維化判定装置400は、代謝物情報取得部402gの処理により、Excel上で、アミノ酸の血中濃度データ群を予め別々のシートに記したデータファイルを作成する（ステップSG-1）。

ついで、肝線維化判定装置400は、代謝物情報取得部402gの処理により、ステップSG-1により作成したデータファイルを制御部402のメモリに取り込む（ステップSG-2）。

ついで、肝線維化判定装置400は、代謝物情報取得部402gの処理により、解析したい個体群（または、省きたい個体群）を利用者に選択させる（ステップSG-3）。

ついで、肝線維化判定装置400は、代謝物指定部402kの処理により、解析対象となるアミノ酸を利用者に選択させる（ステップSG-4）。

ついで、肝線維化判定装置400は、結果の出力ファイルを利用者に指定させる（ステップSG-5）。

ついで、肝線維化判定装置400は、病態指標値計算部402hの処理により、第41図を用いて後述する病態指標値の計算を行う（ステップSG-6）。

第41図は、本実施形態における本システムの病態指標値の計算の一例を示すフローチャートである。

病態指標値の計算において、まず肝線維化判定装置400は、病態指標値計算部402hの処理により、代謝物情報のチェックを行い（ステップSH-1）、ついで、肝線維化指標データベース406cに格納された複合指標1から4のうち少なくとも一つに基づいて、または、肝線維化指標データベース406cに格納された

複合指標 5 に基づいて、病態指標値を計算する（ステップ SH-2）。

ここで、複合指標 1 から 5 のうち少なくとも一つの式中のアミノ酸は、例えば、化学的に等価な物性を持つアミノ酸等に入れ替えることを可能とする。

具体的には、例えば、複合指標 1 から 4 のうち少なくとも一つの式中のアミノ酸
5 を下記の規則のもとに入れ替えること、または、複合指標 1 から 4 のうち少なくとも一つを対応する下記の式に入れ替えることを可能とする。

ここで、上記規則について第 5 1 図を参照して説明する。

第 5 1 図は、複合指標 1 から 4 のそれぞれの式中のアミノ酸を入れ替えるための規則を表す図である。

10 第 5 1 図において、複合指標 1 から 4 のそれぞれは、グループ A の因子が全て分子、グループ B の因子が全て分母にあり、グループ A の因子またはグループ A の因子の和を、グループ B の因子またはグループ B の因子の和で割ったかたちの項が 1 項以上ある分数の和の形式をとる式によって算出される。ここで、グループ C の因子は分子に、グループ D の因子は分母に加えてもよい。このように、病態指標値計
15 算部 4 0 2 h は、本規則に基づいて、複合指標 1 から 4 を作成してもよい。

また、複合指標 1 から 4 は、例えば、肝線維化指標データベース 4 0 6 c に格納された各代替指標（複合指標 1-1～複合指標 1-20、複合指標 2-1～複合指標 2-20、複合指標 3-1～複合指標 3-20、複合指標 4-1～複合指標 4-20）に置換してもよい。

20 再び第 4 0 図に戻り、肝線維化判定装置 4 0 0 は、病態判定部 4 0 2 i の処理により、病態指標値計算部 4 0 2 h の処理により計算された病態指標値に従って病態を判定する（ステップ SG-7）。

ついで、肝線維化判定装置 4 0 0 は、結果出力部 4 0 2 j の処理により、解析結果をモニタに出力し、また、記憶部 4 0 6 に解析結果を格納する（ステップ SG-
25 8）。

これにて、代謝物情報の解析処理が終了する。

[肝線維化判定システム等の他の実施の形態]

さて、これまで本発明の実施の形態について説明したが、本発明は、上述した実

施の形態以外にも、上記特許請求の範囲に記載した技術的思想の範囲内において種々の異なる実施の形態にて実施されてよいものである。

例えば、肝線維化判定装置400は、肝線維化判定装置400とは別筐体で構成されるクライアント装置200などからの要求に応じて処理を行い、その処理結果を当該クライアント装置200などに返却するように構成してもよい。

また、上述した代謝物情報の送信（ステップSF-1）、解析結果の送信（ステップSF-3）などは、既存の電子メール送信技術を用いて実現してもよく、また、肝線維化判定装置400が提供するWebサイトの提供する機能により、所定の入力フォーマットを提示して利用者等に情報を入力させ、その入力情報を送信することにより実現してもよく、さらに、FTP等の既存のファイル転送技術等により実現してもよい。

また、実施形態において説明した各処理のうち、自動的に行なわれるものとして説明した処理の全部または一部を手動的に行うこともでき、あるいは、手動的に行なわれるものとして説明した処理の全部または一部を公知の方法で自動的に行うこともできる。

この他、上記文書中や図面中で示した処理手順、制御手順、具体的名称、各種の登録データや検索条件等のパラメータを含む情報、画面例、データベース構成については、特記する場合を除いて任意に変更することができる。

また、肝線維化判定装置400に関して、図示の各構成要素は機能概念的なものであり、必ずしも物理的に図示の如く構成されていることを要しない。

例えば、肝線維化判定装置400の各部または各装置が備える処理機能、特に制御部402にて行なわれる各処理機能については、その全部または任意の一部を、CPU（Central Processing Unit）および当該CPUにて解釈実行されるプログラムにて実現することができ、あるいは、ワイヤードロジックによるハードウェアとして実現することも可能である。なお、プログラムは、後述する記録媒体に記録されており、必要に応じて肝線維化判定装置400に機械的に読み取られる。

すなわち、ROMまたはHDなどの記憶部406などには、OS（Operat

ing System) と協働してCPUに命令を与え、各種処理を行うためのコンピュータプログラムが記録されている。このコンピュータプログラムは、RAM等にロードされることによって実行され、CPUと協働して制御部402を構成する。また、このコンピュータプログラムは、肝線維化判定装置400に対して任意
5 のネットワーク300を介して接続されたアプリケーションプログラムサーバに記録されてもよく、必要に応じてその全部または一部をダウンロードすることも可能である。

また、本発明にかかるプログラムを、コンピュータ読み取り可能な記録媒体に格納することもできる。ここで、この「記録媒体」とは、フレキシブルディスク、光
10 磁気ディスク、ROM、EPROM、EEPROM、CD-ROM、MO、DVD等の任意の「可搬用の物理媒体」や、各種コンピュータシステムに内蔵されるROM、RAM、HD等の任意の「固定用の物理媒体」、あるいは、LAN、WAN、インターネットに代表されるネットワークを介してプログラムを送信する場合の通信回線や搬送波のように、短期にプログラムを保持する「通信媒体」を含むものと
15 する。

また、「プログラム」とは、任意の言語や記述方法にて記述されたデータ処理方法であり、ソースコードやバイナリコード等の形式を問わない。なお、「プログラム」は必ずしも単一的に構成されるものに限られず、複数のモジュールやライブラリとして分散構成されるものや、OS (Operating System) に代表される別個のプログラムと協働してその機能を達成するものをも含む。なお、実施の形態に示した各装置において記録媒体を読み取るための具体的な構成、読み取り手順、あるいは、読み取り後のインストール手順等については、周知の構成や手順を用いることができる。

また、肝線維化判定装置400の記憶部406に格納される各種のデータベース
25 等(利用者情報データベース406a、代謝物情報データベース406b、および、肝線維化指標データベース406c)は、RAM、ROM等のメモリ装置、ハードディスク等の固定ディスク装置、フレキシブルディスク、光ディスク等のストレージ手段であり、各種処理やウェブサイト提供に用いる各種のプログラムやテーブル

やファイルやデータベースやウェブページ用ファイル等を格納する。

また、肝線維化判定装置400は、既知のパーソナルコンピュータ、ワークステーション等の情報処理端末等の情報処理装置にプリンタやモニタやイメージスキャナ等の周辺装置を接続し、該情報処理装置に本発明の方法を実現させるソフトウェア（プログラム、データ等を含む）を実装することにより実現してもよい。

さらに、肝線維化判定装置400の分散・統合の具体的形態は図示のものに限られず、その全部または一部を、各種の負荷等に応じた任意の単位で、機能的または物理的に分散・統合して構成することができる。例えば、各データベースを独立したデータベース装置として独立に構成してもよく、また、処理の一部をCGI（Common Gateway Interface）を用いて実現してもよい。

また、ネットワーク300は、肝線維化判定装置400とクライアント装置200とを相互に接続する機能を有し、例えば、インターネットや、イントラネットや、LAN（有線/無線の双方を含む）や、VANや、パソコン通信網や、公衆電話網（アナログ/デジタルの双方を含む）や、専用回線網（アナログ/デジタルの双方を含む）や、CATV網や、IMT2000方式、GSM方式またはPDC/PDC-P方式等の携帯回線交換網/携帯パケット交換網や、無線呼出網や、Bluetooth等の局所無線網や、PHS網や、CS、BSまたはISDB等の衛星通信網等のうちいずれかを含んでもよい。すなわち、本システムは、有線・無線を問わず任意のネットワークを介して、各種データを送受信することができる。

以上詳細に説明したように、本発明によれば、各個体において測定された生体状態に関する指標データと、各個体中の各代謝物について測定された血中濃度データとの相関を示す、数式1に示す相関式を設定し、設定された相関式に、シミュレーション対象の個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群を代入して、シミュレーション対象の個体中の生体状態をシミュレーションするので、例えば、健康状態、疾病の進行状態、疾病の治療状態、将来の疾病リスク、薬剤の有効性、薬剤の副作用などを個体中の代謝物の血中濃度に基づいて効果的にシミュレーションすることができる生体状態情報処理装置、生体状態情報処理方法、生体状態情報管理システム、プログラム、および、記録媒体を提供することができる。

また、本発明によれば、各個体において測定された生体状態に関する指標データ、および、各個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群に基づいて、各代謝物について指標データとの相関性を決定し、決定された各代謝物の相関性に基づいて、所定の計算方式により生体状態に対する複数の代謝物による相関式（相関関数）を作成し、決定された相関式の生体状態に関する指標データに対する相関係数に基づいて（例えば、相関係数が上位（例えば、上位20位など）となるように、好ましくは、相関係数が最大となるように）相関式を最適化するので、相関の高い計算式を生体状態の複合指標として用いることができるようになり、生体状態と相関が高いアミノ酸等の測定可能な代謝物によって構成された複合指標の算出を効率的に行うことができる生体状態情報処理装置、生体状態情報処理方法、生体状態情報管理システム、プログラム、および、記録媒体を提供することができる。

また、本発明によれば、各生体状態に対する複合指標をそれぞれ求めることができるようになるので、1回の血中アミノ酸濃度などの測定結果を用いて、多くの病態のスクリーニングが可能になり、検査費用の大幅な削減につなげることができる生体状態情報処理装置、生体状態情報処理方法、生体状態情報管理システム、プログラム、および、記録媒体を提供することができる。

また、本発明によれば、測定時に生体状態指標が無い生体状態に関しても、複合指標が明らかになった時点で過去のデータの解析により診断が可能になる生体状態情報処理装置、生体状態情報処理方法、生体状態情報管理システム、プログラム、および、記録媒体を提供することができる。

また、本発明によれば、生体状態に対する複合指標を構成する各代謝物は、当該生体状態の要因または結果である可能性があるため、この複合指標をマーカーにした生体状態の治療法の開発が可能になる生体状態情報処理装置、生体状態情報処理方法、生体状態情報管理システム、プログラム、および、記録媒体を提供することができる。

また、本発明によれば、各代謝物のうちの一部の代謝物を選択し、選択された複数の代謝物を用いて相関式を作成し、生体状態に関する指標データに対する相関係数を計算し、生体状態に関する指標データに対する相関係数および代謝物数に基づ

いて（例えば、相関係数が上位（例えば上位20位など）且つ代謝物数が最小となるように、好ましくは、相関係数が最大且つ代謝物数が最小となるように）代謝物の組み合わせを最適化するので、各アミノ酸の選択的除去を網羅的かつ自動的に行うことができるようになるため、生体状態に対する複合指標を効率的に求めることができる生体状態情報処理装置、生体状態情報処理方法、生体状態情報管理システム、プログラム、および、記録媒体を提供することができる。

また、本発明によれば、計算式を分割し、分割された計算式を用いて生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算し、生体状態に関する指標に対する相関係数に基づいて（例えば、相関係数が上位（例えば上位20位など）となるように、好ましくは、相関係数が最大となるように）分割の組み合わせを最適化するので、各計算式の分割を網羅的かつ自動的に行うことができるようになるため、生体状態に対する複合指標を効率的に求めることができる生体状態情報処理装置、生体状態情報処理方法、生体状態情報管理システム、プログラム、および、記録媒体を提供することができる。

また、本発明によれば、計算式を代謝マップ情報に基づいて分割し、分割された計算式を用いて生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算するので、生体状態に関する代謝物の代謝マップが既知である場合に、これらの生化学的な知見に基づいて計算式を自動的に分割することができる生体状態情報処理装置、生体状態情報処理方法、生体状態情報管理システム、プログラム、および、記録媒体を提供することができる。

さらに、本発明において、代謝物としてアミノ酸を選択すれば、代謝物測定における精度が高く、かつ、測定に由来の分散は個体差による分散よりもかなり小さい等のアミノ酸の有利な物性を利用して、信頼性の高い生体状態の複合指標を求めることができる生体状態情報処理装置、生体状態情報処理方法、生体状態情報管理システム、プログラム、および、記録媒体を提供することができる。

また、本発明によれば、各個体の各代謝物について測定された血中濃度データ群を取得し、下記の複合指標1から4のうち少なくとも一つに基づいて、取得した血中濃度データ群から肝線維化の病態指標値を計算し、

複合指標 1 ;

$$(A s n) / (T h r) + (G l n) / (T a u + S e r + V a l + T r p)$$

複合指標 2 ;

$$(A s n + T y r) / (C i t) + (M e t + A r g) / (A s p + (\alpha - A$$

5 B A))

複合指標 3 ;

$$(T a u + G l y) / (G l n) + (\alpha - A B A) / (A s p + T y r) +$$

$$(H i s) / (L y s) + (T r p) / (T h r + A s n + C i t)$$

複合指標 4 ;

$$10 (T a u + T r p) / (T y r) + ((\alpha - A B A) + H i s) / (A s p +$$

$$A s n)$$

計算した病態指標値に従って肝線維化の病態を判定するので、1回の血中アミノ酸濃度などの測定結果を用いて、多くの肝線維化のスクリーニングが可能になり、検査費用の大幅な削減につなげることができる肝線維化判定装置、肝線維化判定方法、
15 肝線維化判定システム、プログラム、および、記録媒体を提供することができる。

また、本発明によれば、過去のデータの解析により診断が可能になる肝線維化判定装置、肝線維化判定方法、肝線維化判定システム、プログラム、および、記録媒体を提供することができる。

また、本発明によれば、肝線維化に対する複合指標 1 から 4 のうち少なくとも一つを構成する各代謝物は、当該肝線維化の要因または結果である可能性があるので、この複合指標 1 から 4 のうち少なくとも一つをマーカーにした肝線維化の治療法の開発が可能になる肝線維化判定装置、肝線維化判定方法、肝線維化判定システム、
20 プログラム、および、記録媒体を提供することができる。

また、本発明によれば、各個体の各代謝物について測定された血中濃度データ群
25 を取得し、肝線維化の病態指標値を計算するための複合指標を設定し、設定した複合指標に基づいて、取得した血中濃度データ群から肝線維化の病態指標値を計算し、計算した病態指標値に従って肝線維化の病態を判定し、また、複合指標の設定において、A s n、G l nの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、T h r、

Tau、Ser、Val、Trpの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標1（さらにMetの血中濃度データを分子に、Ile、 α -ABA、Aspの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい）と、Asn、Metの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、 α -ABA、Citの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標2（さらに、Tyr、Argの血中濃度データを分子に、His、Thr、Trp、Asp、Gluの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい）と、 α -ABA、His、Gly、Trp、Tauの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、Asn、Gln、Cit、Lys、Thr、Tyrの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標3（さらに、Met、Aspの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい）と、His、Trpの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、Asn、Tyrの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標4（さらに α -ABA、Tauの血中濃度データを分子に、Met、Aspの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい）のうち少なくとも一つを作成するので、1回の血中アミノ酸濃度などの測定結果データを用いて、多くの肝線維化のスクリーニングが可能になり、検査費用の大幅な削減につなげることができる肝線維化判定装置、肝線維化判定方法、肝線維化判定システム、プログラム、および、記録媒体を提供することができる。

また、本発明によれば、過去の血中アミノ酸濃度などの測定結果データの解析により診断が可能になる肝線維化判定装置、肝線維化判定方法、肝線維化判定システム、プログラム、および、記録媒体を提供することができる。

また、本発明によれば、肝線維化に対する複合指標を構成する各代謝物は、当該肝線維化の要因または結果である可能性があるため、この複合指標をマーカーにした肝線維化の治療法の開発が可能になる肝線維化判定装置、肝線維化判定方法、肝線維化判定システム、プログラム、および、記録媒体を提供することができる。

さらに、本発明によれば、肝線維化における有用な複合指標を網羅的かつ自動的に作成することが可能になる肝線維化判定装置、肝線維化判定方法、肝線維化判定システム、プログラム、および、記録媒体を提供することができる。

5 産業上の利用可能性

以上のように、本発明にかかる生体状態情報処理装置、生体状態情報処理方法、生体状態情報管理システム、プログラム、および、記録媒体は、生体の状態を定義する諸々の現象 (Phenome) と簡便に測定できる複数の代謝物 (Metabolome) との相関関係に基づいて、特定の生体状態指標と関連性の高い代謝物のコンビネーションを導き出す解析手法を提供することができる。

10

また、本発明にかかる肝線維化判定装置、肝線維化判定方法、肝線維化判定システム、プログラム、および、記録媒体は、簡便に測定できる複数の代謝物 (特定のアミノ酸) から肝線維化の病態指標値を計算し、計算した病態指標値に従って肝線維化の病態を判定することができる。

15

これにより、本発明にかかる生体状態情報処理装置、生体状態情報処理方法、生体状態情報管理システム、肝線維化判定装置、肝線維化判定方法、肝線維化判定システム、プログラム、および、記録媒体は、病態診断、疾病リスク診断、プロテオーム、メタボローム解析などを行うバイオインフォマティクス分野において極めて有用である。

20

本発明は、産業上多くの分野、特に医薬品、食品、化粧品、医療等の分野で広く実施することができ、極めて有用である。

請求の範囲

1. 各個体において測定された生体状態に関する指標データと、各個体中の各代謝物について測定された血中濃度データとの相関を示す、数式1に示す相関式を設定する相関式設定手段と、

$$\sum_k G_k \frac{\sum_i \{(C_i \times A_i) + D_i\}}{\sum_j \{(E_j \times B_j) + F_j\}} + H \cdot \cdot \cdot \quad (\text{数式1})$$

- (数式1において、i、j、kは自然数であり、A_i、B_jは代謝物の血中濃度データ、又は、それを関数処理した値であり、C_i、D_i、E_j、F_j、G_k、Hは定数である。)

- 上記相関式設定手段にて設定された上記相関式に、シミュレーション対象の個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群を代入して、上記シミュレーション対象の個体中の上記生体状態をシミュレーションする生体状態シミュレーション手段と、

を備えたことを特徴とする生体状態情報処理装置。

2. 上記相関式設定手段は、

- 各個体において測定された生体状態に関する指標データ、および、各個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群に基づいて、各代謝物について上記指標データとの相関性を決定する相関性決定手段と、

上記相関性決定手段にて決定された各代謝物の上記相関性に基づいて、所定の計算方式により上記生体状態に対する複数の代謝物による相関式を作成する相関式作成手段と、

- 上記相関式作成手段にて決定された上記相関式の生体状態に関する指標データに対する相関係数に基づいて上記相関式を最適化する最適化手段と、

をさらに備えたことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の生体状態情報処理装置。

3. 上記最適化手段は、

各代謝物のうちの一部の代謝物を選択する代謝物選択手段、

5 をさらに備え、上記代謝物選択手段にて選択された複数の代謝物を用いて相関式を作成し、生体状態に関する指標データに対する相関係数を計算し、生体状態に関する指標データに対する相関係数および代謝物数に基づいて代謝物の組み合わせを最適化することを特徴とする請求の範囲第2項に記載の生体状態情報処理装置。

4. 上記最適化手段は、

10 上記計算式を分割する計算式分割手段、

をさらに備え、上記計算式分割手段にて分割された上記計算式を用いて上記生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算し、生体状態に関する指標データに対する相関係数に基づいて分割の組み合わせを最適化することを特徴とする請求の範囲第2項または第3項に記載の生体状態情報処理装置。

15 5. 上記最適化手段は、

上記計算式を代謝マップ情報に基づいて分割する代謝マップ分割手段、

をさらに備え、上記代謝マップ分割手段にて分割された上記計算式を用いて上記生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算することを特徴とする請求の範囲第2項から第4項のいずれか一つに記載の生体状態情報処理装置。

20 6. 上記代謝物は、アミノ酸であること、

を特徴とする請求の範囲第1項から第5項のいずれか一つに記載の生体状態情報処理装置。

7. 各個体において測定された生体状態に関する指標データと、各個体中の各代謝物について測定された血中濃度データとの相関を示す、数式1に示す相関式を設

25 定する相関式設定ステップと、

$$\sum_k G_k \frac{\sum_i \{(C_i \times A_i) + D_i\}}{\sum_j \{(E_j \times B_j) + F_j\}} + H \cdot \cdot \cdot \quad (\text{数式 1})$$

(数式1において、i、j、kは自然数であり、 A_i 、 B_j は代謝物の血中濃度データ、又は、それを関数処理した値であり、 C_i 、 D_i 、 E_j 、 F_j 、 G_k 、 H は定数である。)

- 5 上記相関式設定ステップにて設定された上記相関式に、シミュレーション対象の個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群を代入して、上記シミュレーション対象の個体中の上記生体状態をシミュレーションする生体状態シミュレーションステップと、
- を含むことを特徴とする生体状態情報処理方法。
- 10 8. 上記相関式設定ステップは、
- 各個体において測定された生体状態に関する指標データ、および、各個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群に基づいて、各代謝物について上記指標データとの相関性を決定する相関性決定ステップと、
- 上記相関性決定ステップにて決定された各代謝物の上記相関性に基づいて、所定の計算方式により上記生体状態に対する複数の代謝物による相関式を作成する相関式作成ステップと、
- 15 上記相関式作成ステップにて決定された上記相関式の生体状態に関する指標データに対する相関係数に基づいて上記相関式を最適化する最適化ステップと、
- をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第7項に記載の生体状態情報処理方法。
- 20 9. 上記最適化ステップは、
- 各代謝物のうちの一部の代謝物を選択する代謝物選択ステップ、
- をさらに含み、上記代謝物選択ステップにて選択された複数の代謝物を用いて相関式を作成し、生体状態に関する指標データに対する相関係数を計算し、生体状態に関する指標データに対する相関係数および代謝物数に基づいて代謝物の組み合わせを最適化することを特徴とする請求の範囲第8項に記載の生体状態情報処理方法。
- 25

10. 上記最適化ステップは、
 上記計算式を分割する計算式分割ステップ、
 をさらに含み、上記計算式分割ステップにて分割された上記計算式を用いて上記
 5 生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算し、生体状態に関する指標デー
 タに対する相関係数に基づいて分割の組み合わせを最適化することを特徴とする請
 求の範囲第8項または第9項に記載の生体状態情報処理方法。

11. 上記最適化ステップは、
 上記計算式を代謝マップ情報に基づいて分割する代謝マップ分割ステップ、
 をさらに含み、上記代謝マップ分割ステップにて分割された上記計算式を用いて
 10 上記生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算することを特徴とする請
 求の範囲第8項から第10項のいずれか一つに記載の生体状態情報処理方法。

12. 上記代謝物は、アミノ酸であること、
 を特徴とする請求の範囲第7項から第11項のいずれか一つに記載の生体状態情
 報処理方法。

13. 生体状態に関する情報を処理する生体状態情報処理装置と、生体状態情報
 15 提供者の情報端末装置とを、ネットワークを介して通信可能に接続して構成された
 生体状態情報管理システムであって、
 上記生体状態情報処理装置は、

各個体において測定された生体状態に関する指標データと、各個体中の各代謝物
 20 について測定された血中濃度データとの相関を示す、数式1に示す相関式を設定す
 る相関式設定手段と、

$$\sum_k G_k \frac{\sum_i \{(C_i \times A_i) + D_i\}}{\sum_j \{(E_j \times B_j) + F_j\}} + H \cdot \cdot \cdot \quad (\text{数式 1})$$

(数式1において、i、j、kは自然数であり、 A_i 、 B_j は代謝物の血中濃度デー
 25 タ、又は、それを関数処理した値であり、 C_i 、 D_i 、 E_j 、 F_j 、 G_k 、 H は定数であ
 る。)

シミュレーション対象の個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群を上記情報端末装置から取得する血中濃度データ群取得手段と、

上記相関式設定手段にて設定された上記相関式に、上記血中濃度データ群取得手段にて取得された上記シミュレーション対象の個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群を代入して、上記シミュレーション対象の個体中の上記生体状態をシミュレーションする生体状態シミュレーション手段と、

上記生体状態シミュレーション手段にてシミュレーションされた上記シミュレーション対象の個体中の上記生体状態のシミュレーション結果を、上記血中濃度データ群を送信した上記情報端末装置に対して送信する分析結果送信手段と、

10 を備え、

上記情報端末装置は、

上記血中濃度データ群を上記生体状態情報処理装置に対して送信する送信手段と、

上記送信手段にて送信した上記血中濃度データ群に対応する上記シミュレーション結果を上記生体状態情報処理装置から受信する受信手段と、

15 を備えたことを特徴とする生体状態情報管理システム。

1 4. 上記相関式設定手段は、

各個体において測定された生体状態に関する指標データ、および、各個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群に基づいて、各代謝物について上記指標データとの相関性を決定する相関性決定手段と、

20 上記相関性決定手段にて決定された各代謝物の上記相関性に基づいて、所定の計算方式により上記生体状態に対する複数の代謝物による相関式を作成する相関式作成手段と、

上記相関式作成手段にて決定された上記相関式の生体状態に関する指標データに対する相関係数に基づいて上記相関式を最適化する最適化手段と、

25 をさらに備えたことを特徴とする請求の範囲第 1 3 項に記載の生体状態情報管理システム。

1 5. 上記最適化手段は、

各代謝物のうちの一部の代謝物を選択する代謝物選択手段、

をさらに備え、上記代謝物選択手段にて選択された複数の代謝物を用いて相関式を作成し、生体状態に関する指標データに対する相関係数を計算し、生体状態に関する指標データに対する相関係数および代謝物数に基づいて代謝物の組み合わせを最適化することを特徴とする請求の範囲第14項に記載の生体状態情報管理システム。

5 16. 上記最適化手段は、

上記計算式を分割する計算式分割手段、

をさらに備え、上記計算式分割手段にて分割された上記計算式を用いて上記生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算し、生体状態に関する指標データに対する相関係数に基づいて分割の組み合わせを最適化することを特徴とする請求の
10 範囲第14項または第15項に記載の生体状態情報管理システム。

17. 上記最適化手段は、

上記計算式を代謝マップ情報に基づいて分割する代謝マップ分割手段、

をさらに備え、上記代謝マップ分割手段にて分割された上記計算式を用いて上記生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算することを特徴とする請求の範
15 囲第14項から第16項のいずれか一つに記載の生体状態情報管理システム。

18. 上記代謝物は、アミノ酸であること、

を特徴とする請求の範囲第13項から第17項のいずれか一つに記載の生体状態情報管理システム。

19. 各個体において測定された生体状態に関する指標データと、各個体中の各
20 代謝物について測定された血中濃度データとの相関を示す、数式1に示す相関式を設定する相関式設定ステップと、

$$\sum_k G_k \frac{\sum_i \{(C_i \times A_i) + D_i\}}{\sum_j \{(E_j \times B_j) + F_j\}} + H \cdot \cdot \cdot \quad (\text{数式1})$$

(数式1において、 i 、 j 、 k は自然数であり、 A_i 、 B_j は代謝物の血中濃度データ、又は、それを関数処理した値であり、 C_i 、 D_i 、 E_j 、 F_j 、 G_k 、 H は定数である。)
25

上記相関式設定ステップにて設定された上記相関式に、シミュレーション対象の個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群を代入して、上記シミュレーション対象の個体中の上記生体状態をシミュレーションする生体状態シミュレーションステップと、

- 5 を含む生体状態情報処理方法をコンピュータに実行させることを特徴とするプログラム。

20. 上記相関式設定ステップは、

各個体において測定された生体状態に関する指標データ、および、各個体中の各代謝物について測定された血中濃度データ群に基づいて、各代謝物について上記指

10 標データとの相関性を決定する相関性決定ステップと、

上記相関性決定ステップにて決定された各代謝物の上記相関性に基づいて、所定の計算方式により上記生体状態に対する複数の代謝物による相関式を作成する相関式作成ステップと、

- 上記相関式作成ステップにて決定された上記相関式の生体状態に関する指標データ
- 15 に対する相関係数に基づいて上記相関式を最適化する最適化ステップと、

をさらに含むことを特徴とする請求の範囲第19項に記載のプログラム。

21. 上記最適化ステップは、

各代謝物のうちの一部の代謝物を選択する代謝物選択ステップ、

- をさらに含み、上記代謝物選択ステップにて選択された複数の代謝物を用いて相
- 20 関式を作成し、生体状態に関する指標データに対する相関係数を計算し、生体状態に関する指標データに対する相関係数および代謝物数に基づいて代謝物の組み合わせを最適化することを特徴とする請求の範囲第20項に記載のプログラム。

22. 上記最適化ステップは、

上記計算式を分割する計算式分割ステップ、

- 25 をさらに含み、上記計算式分割ステップにて分割された上記計算式を用いて上記生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算し、生体状態に関する指標データに対する相関係数に基づいて分割の組み合わせを最適化することを特徴とする請求の範囲第20項または第21項に記載のプログラム。

23. 上記最適化ステップは、

上記計算式を代謝マップ情報に基づいて分割する代謝マップ分割ステップ、

をさらに含み、上記代謝マップ分割ステップにて分割された上記計算式を用いて
上記生体状態に対する複数の代謝物による相関式を計算することを特徴とする請求
5 の範囲第20項から第22項のいずれか一つに記載のプログラム。

24. 上記代謝物は、アミノ酸であること、

を特徴とする請求の範囲第19項から第23項のいずれか一つに記載のプログラ
ム。

25. 上記請求の範囲第19項から第24項のいずれか一つに記載されたプログ
10 ラムを記録したことを特徴とするコンピュータ読み取り可能な記録媒体。

26. 各個体の各代謝物について測定された血中濃度データ群を取得する血中濃
度データ取得手段と、

下記の複合指標1から4のうち少なくとも一つに基づいて、上記血中濃度データ
取得手段により取得した上記血中濃度データ群から肝線維化の病態指標値を計算す
15 る病態指標値計算手段と、

複合指標1；

$$(A s n) / (T h r) + (G l n) / (T a u + S e r + V a l + T r p)$$

複合指標2；

$$(A s n + T y r) / (C i t) + (M e t + A r g) / (A s p + (\alpha - A$$

20 B A))

複合指標3；

$$(T a u + G l y) / (G l n) + (\alpha - A B A) / (A s p + T y r) +$$

$$(H i s) / (L y s) + (T r p) / (T h r + A s n + C i t)$$

複合指標4；

$$25 (T a u + T r p) / (T y r) + ((\alpha - A B A) + H i s) / (A s p +$$

$$A s n)$$

上記病態指標値計算手段にて計算した上記病態指標値に従って肝線維化の病態を
判定する病態判定手段と、

を備えたことを特徴とする肝線維化判定装置。

27. 各個体の各代謝物について測定された血中濃度データ群を取得する血中濃度データ取得ステップと、

下記の複合指標1から4のうち少なくとも一つに基づいて、上記血中濃度データ取得ステップにより取得した上記血中濃度データ群から肝線維化の病態指標値を計算する病態指標値計算ステップと、

複合指標1；

$$(A s n) / (T h r) + (G l n) / (T a u + S e r + V a l + T r p)$$

複合指標2；

$$10 \quad (A s n + T y r) / (C i t) + (M e t + A r g) / (A s p + (\alpha - A B A))$$

複合指標3；

$$(T a u + G l y) / (G l n) + (\alpha - A B A) / (A s p + T y r) + (H i s) / (L y s) + (T r p) / (T h r + A s n + C i t)$$

15 複合指標4；

$$(T a u + T r p) / (T y r) + ((\alpha - A B A) + H i s) / (A s p + A s n)$$

上記病態指標値計算ステップにて計算した上記病態指標値に従って肝線維化の病態を判定する病態判定ステップと、

20 を含むことを特徴とする肝線維化判定方法。

28. 肝線維化に関する情報を処理する肝線維化判定装置と、代謝物情報提供者の情報端末装置とを、ネットワークを介して通信可能に接続して構成された肝線維化判定システムであって、

上記肝線維化判定装置は、

25 各個体の各代謝物について測定された血中濃度データ群を上記情報端末装置から取得する血中濃度データ取得手段と、

下記の複合指標1から4のうち少なくとも一つに基づいて、上記血中濃度データ取得手段により取得した上記血中濃度データ群から肝線維化の病態指標値を計算す

る病態指標値計算手段と、

複合指標 1 ;

$$(A s n) / (T h r) + (G l n) / (T a u + S e r + V a l + T r p)$$

複合指標 2 ;

$$5 \quad (A s n + T y r) / (C i t) + (M e t + A r g) / (A s p + (\alpha - A B A))$$

複合指標 3 ;

$$(T a u + G l y) / (G l n) + (\alpha - A B A) / (A s p + T y r) + (H i s) / (L y s) + (T r p) / (T h r + A s n + C i t)$$

10 複合指標 4 ;

$$(T a u + T r p) / (T y r) + ((\alpha - A B A) + H i s) / (A s p + A s n)$$

上記病態指標値計算手段にて計算した上記病態指標値に従って肝線維化の病態を判定する病態判定手段と、

15 上記血中濃度データ群を送信した上記情報端末装置に対して上記病態判定手段にて判定された判定結果を送信する分析結果送信手段と、

を備え、

上記情報端末装置は、

上記血中濃度データ群を上記肝線維化判定装置に対して送信する送信手段と、

20 上記送信手段にて送信した上記血中濃度データ群に対する判定結果を上記肝線維化判定装置から受信する受信手段と、

を備えたことを特徴とする肝線維化判定システム。

29. 各個体の各代謝物について測定された血中濃度データ群を取得する血中濃度データ取得ステップと、

25 下記の複合指標 1 から 4 のうち少なくとも一つに基づいて、上記血中濃度データ取得ステップにより取得した上記血中濃度データ群から肝線維化の病態指標値を計算する病態指標値計算ステップと、

複合指標 1 ;

$(A s n) / (T h r) + (G l n) / (T a u + S e r + V a l + T r p)$
複合指標 2 ;

$(A s n + T y r) / (C i t) + (M e t + A r g) / (A s p + (\alpha - A B A))$

5 複合指標 3 ;

$(T a u + G l y) / (G l n) + (\alpha - A B A) / (A s p + T y r) +$
 $(H i s) / (L y s) + (T r p) / (T h r + A s n + C i t)$

複合指標 4 ;

10 $(T a u + T r p) / (T y r) + ((\alpha - A B A) + H i s) / (A s p + A s n)$

上記病態指標値計算ステップにて計算した上記病態指標値に従って肝線維化の病態を判定する病態判定ステップと、

を含む肝線維化判定方法をコンピュータに実行させることを特徴とするプログラム。

15 30. 上記請求の範囲第29項に記載されたプログラムを記録したことを特徴とするコンピュータ読み取り可能な記録媒体。

31. 各個体の各代謝物について測定された血中濃度データ群を取得する血中濃度データ取得手段と、

肝線維化の病態指標値を計算するための複合指標を設定する複合指標設定手段と、

20 上記複合指標設定手段にて設定した複合指標に基づいて、上記血中濃度データ取得手段により取得した上記血中濃度データ群から肝線維化の病態指標値を計算する病態指標値計算手段と、

上記病態指標値計算手段にて計算した上記病態指標値に従って肝線維化の病態を判定する病態判定手段と、

25 を備え、

上記複合指標設定手段は、

$A s n$ 、 $G l n$ の血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、 $T h r$ 、 $T a u$ 、 $S e r$ 、 $V a l$ 、 $T r p$ の血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ

1 項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標 1 (さらにM
e t の血中濃度データを分子に、I l e、 α -A B A、A s p の血中濃度データを
分母に任意に加算してもよい) を作成する複合指標 1 作成手段と、

A s n、M e t の血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、 α -A B A、
5 C i t の血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ 1 項からなる分数式ま
たは複数項の和からなる分数式である複合指標 2 (さらに、T y r、A r g の血中
濃度データを分子に、H i s、T h r、T r p、A s p、G l u の血中濃度データ
を分母に任意に加算してもよい) を作成する複合指標 2 作成手段と、

α -A B A、H i s、G l y、T r p、T a u の血中濃度データのうち少なくと
10 も一つを分子に、A s n、G l n、C i t、L y s、T h r、T y r の血中濃度デ
ータのうち少なくとも一つを分母にもつ 1 項からなる分数式または複数項の和から
なる分数式である複合指標 3 (さらに、M e t、A s p の血中濃度データを分母に
任意に加算してもよい) を作成する複合指標 3 作成手段と、

H i s、T r p の血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、A s n、T y
15 r の血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ 1 項からなる分数式または
複数項の和からなる分数式である複合指標 4 (さらに α -A B A、T a u の血中濃
度データを分子に、M e t、A s p の血中濃度データを分母に任意に加算してもよ
い) を作成する複合指標 4 作成手段、

のうち少なくとも一つをさらに備えたことを特徴とする肝線維化判定装置。

20 3 2. 各個体の各代謝物について測定された血中濃度データ群を取得する血中濃
度データ取得ステップと、

肝線維化の病態指標値を計算するための複合指標を設定する複合指標設定ステッ
プと、

上記複合指標設定ステップにて設定した複合指標に基づいて、上記血中濃度デー
25 タ取得ステップにより取得した上記血中濃度データ群から肝線維化の病態指標値を
計算する病態指標値計算ステップと、

上記病態指標値計算ステップにて計算した上記病態指標値に従って肝線維化の病
態を判定する病態判定ステップと、

を含み、

上記複合指標設定ステップは、

Asn、Glnの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、Thr、Tau、Ser、Val、Trpの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ
5 1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標1（さらにMetの血中濃度データを分子に、Ile、 α -ABA、Aspの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい）を作成する複合指標1作成ステップと、

Asn、Metの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、 α -ABA、Citの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式ま
10 たは複数項の和からなる分数式である複合指標2（さらに、Tyr、Argの血中濃度データを分子に、His、Thr、Trp、Asp、Gluの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい）を作成する複合指標2作成ステップと、

α -ABA、His、Gly、Trp、Tauの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、Asn、Gln、Cit、Lys、Thr、Tyrの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和から
15 なる分数式である複合指標3（さらに、Met、Aspの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい）を作成する複合指標3作成ステップと、

His、Trpの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、Asn、Tyrの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または
20 複数項の和からなる分数式である複合指標4（さらに α -ABA、Tauの血中濃度データを分子に、Met、Aspの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい）を作成する複合指標4作成ステップ、

のうち少なくとも一つをさらに含むことを特徴とする肝線維化判定方法。

33. 肝線維化に関する情報を処理する肝線維化判定装置と、代謝物情報提供者
25 の情報端末装置とを、ネットワークを介して通信可能に接続して構成された肝線維化判定システムであって、

上記肝線維化判定装置は、

各個体の各代謝物について測定された血中濃度データ群を取得する血中濃度デー

タ取得手段と、

肝線維化の病態指標値を計算するための複合指標を設定する複合指標設定手段と、

上記複合指標設定手段にて設定した複合指標に基づいて、上記血中濃度データ取得手段により取得した上記血中濃度データ群から肝線維化の病態指標値を計算する

5 病態指標値計算手段と、

上記病態指標値計算手段にて計算した上記病態指標値に従って肝線維化の病態を判定する病態判定手段と、

を備え、

上記複合指標設定手段は、

10 Asn、Glnの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、Thr、Tau、Ser、Val、Trpの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標1（さらにMetの血中濃度データを分子に、Ile、 α -ABA、Aspの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい）を作成する複合指標1作成手段と、

15 Asn、Metの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、 α -ABA、Citの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標2（さらに、Tyr、Argの血中濃度データを分子に、His、Thr、Trp、Asp、Gluの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい）を作成する複合指標2作成手段と、

20 α -ABA、His、Gly、Trp、Tauの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、Asn、Gln、Cit、Lys、Thr、Tyrの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標3（さらに、Met、Aspの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい）を作成する複合指標3作成手段と、

25 His、Trpの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、Asn、Tyrの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標4（さらに α -ABA、Tauの血中濃度データを分子に、Met、Aspの血中濃度データを分母に任意に加算してもよ

- い) を作成する複合指標 4 作成手段、
のうち少なくとも一つをさらに備え、
上記情報端末装置は、
上記血中濃度データ群を上記肝線維化判定装置に対して送信する送信手段と、
5 上記送信手段にて送信した上記血中濃度データ群に対する判定結果を上記肝線維化判定装置から受信する受信手段と、
を備えたことを特徴とする肝線維化判定システム。
- 3 4. 各個体の各代謝物について測定された血中濃度データ群を取得する血中濃度データ取得ステップと、
10 肝線維化の病態指標値を計算するための複合指標を設定する複合指標設定ステップと、
上記複合指標設定ステップにて設定した複合指標に基づいて、上記血中濃度データ取得ステップにより取得した上記血中濃度データ群から肝線維化の病態指標値を計算する病態指標値計算ステップと、
15 上記病態指標値計算ステップにて計算した上記病態指標値に従って肝線維化の病態を判定する病態判定ステップと、
を含み、
上記複合指標設定ステップは、
A s n、G l n の血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、T h r、T a u、S e r、V a l、T r p の血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ
20 1 項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標 1 (さらに M e t の血中濃度データを分子に、I l e、 α -A B A、A s p の血中濃度データを分母に任意に加算してもよい) を作成する複合指標 1 作成ステップと、
A s n、M e t の血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、 α -A B A、
25 C i t の血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ 1 項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標 2 (さらに、T y r、A r g の血中濃度データを分子に、H i s、T h r、T r p、A s p、G l u の血中濃度データを分母に任意に加算してもよい) を作成する複合指標 2 作成ステップと、

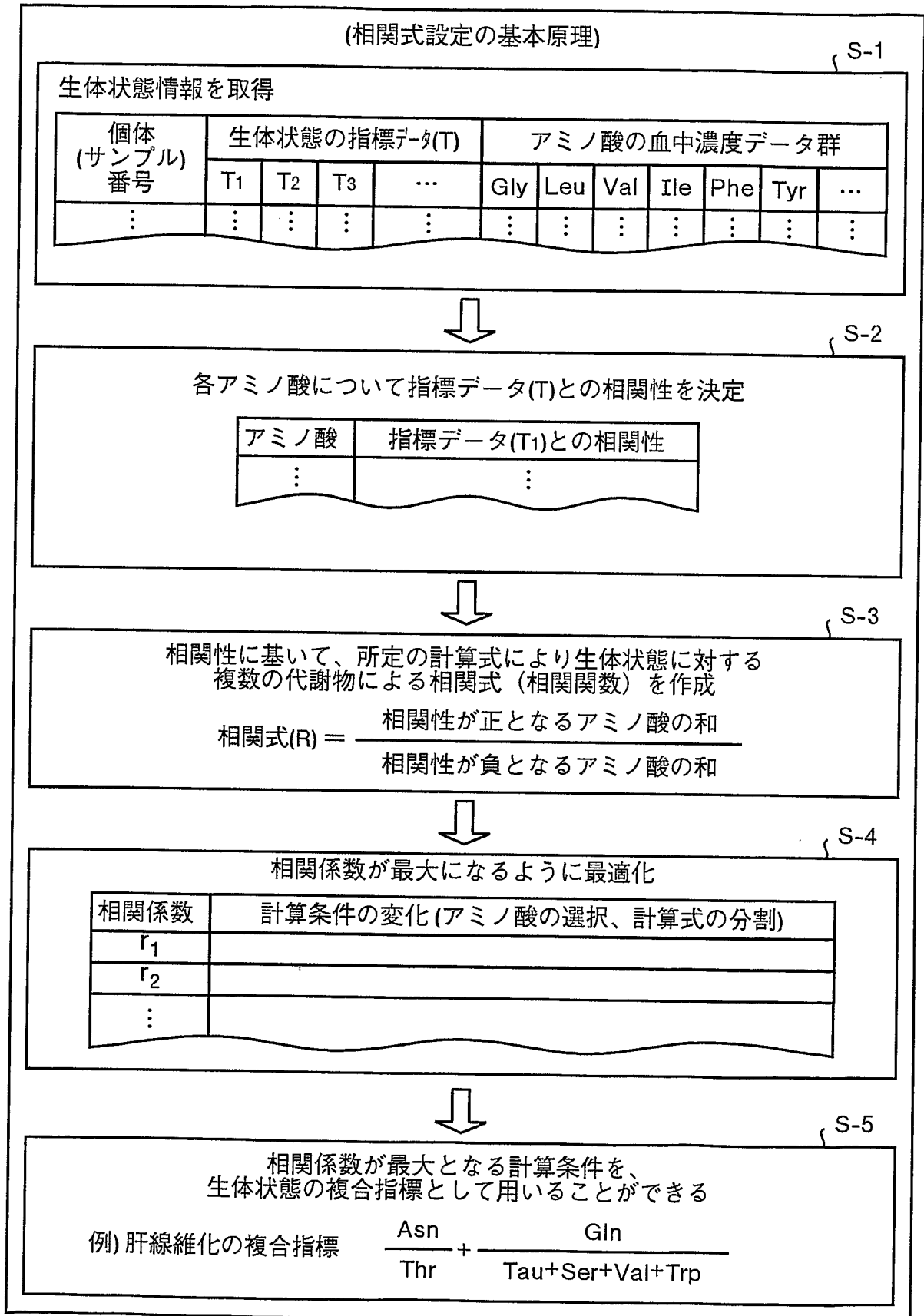
α -ABA、His、Gly、Trp、Tauの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、Asn、Gln、Cit、Lys、Thr、Tyrの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標3（さらに、Met、Aspの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい）を作成する複合指標3作成ステップと、

His、Trpの血中濃度データのうち少なくとも一つを分子に、Asn、Tyrの血中濃度データのうち少なくとも一つを分母にもつ1項からなる分数式または複数項の和からなる分数式である複合指標4（さらに α -ABA、Tauの血中濃度データを分子に、Met、Aspの血中濃度データを分母に任意に加算してもよい）を作成する複合指標4作成ステップ、

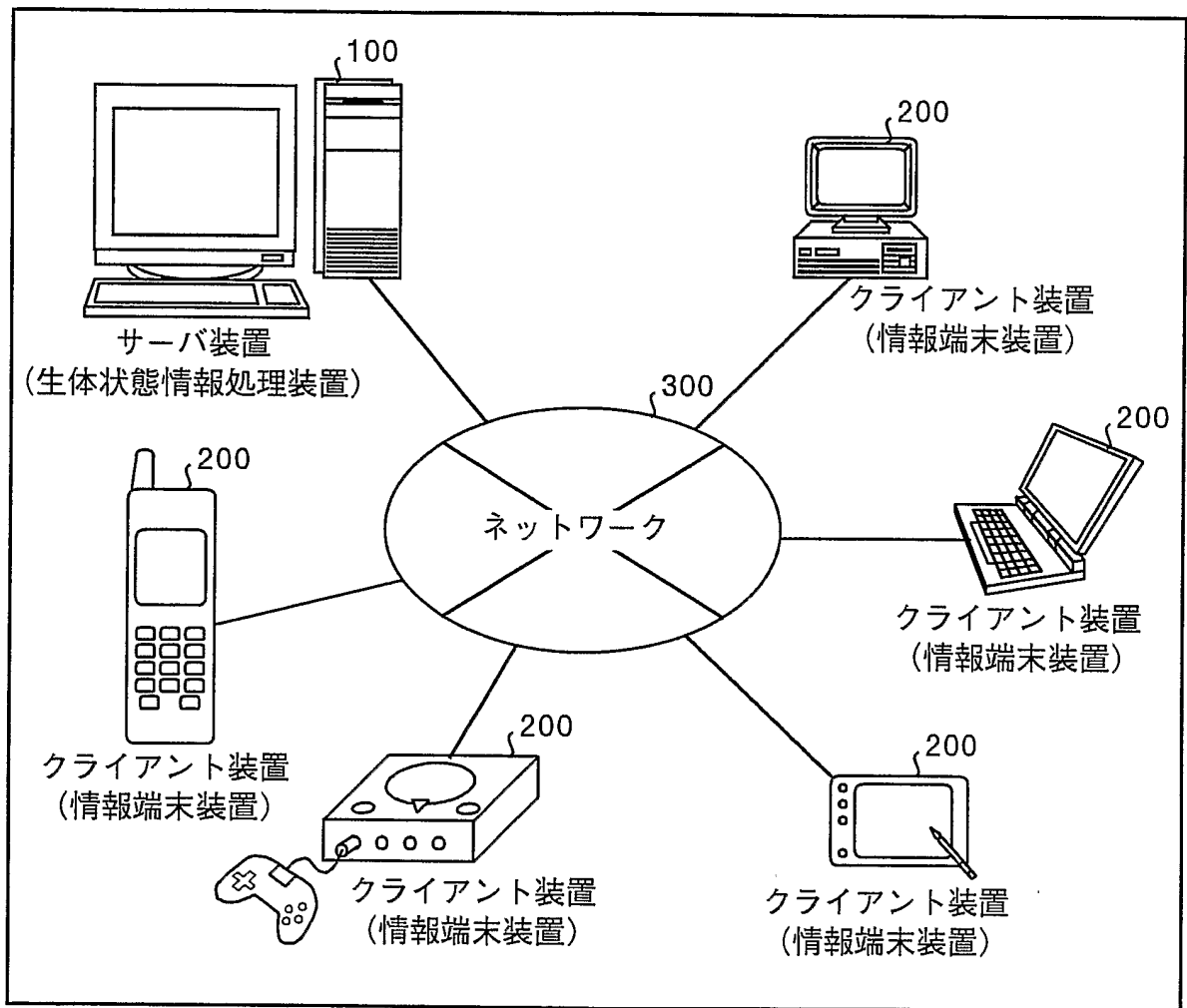
のうち少なくとも一つをさらに含む肝線維化判定方法をコンピュータに実行させることを特徴とするプログラム。

35. 上記請求の範囲第34項に記載されたプログラムを記録したことを特徴とするコンピュータ読み取り可能な記録媒体。

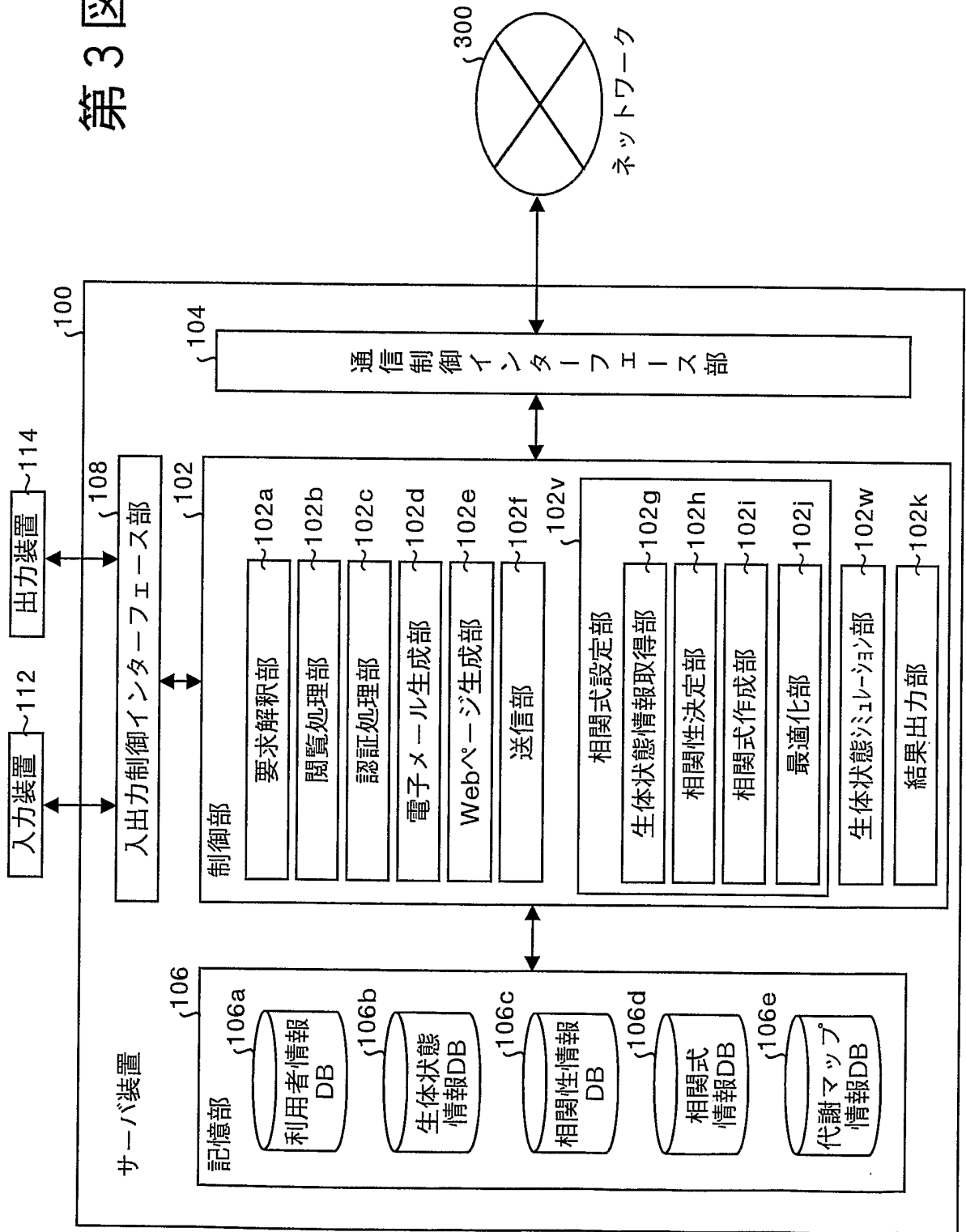
第1図



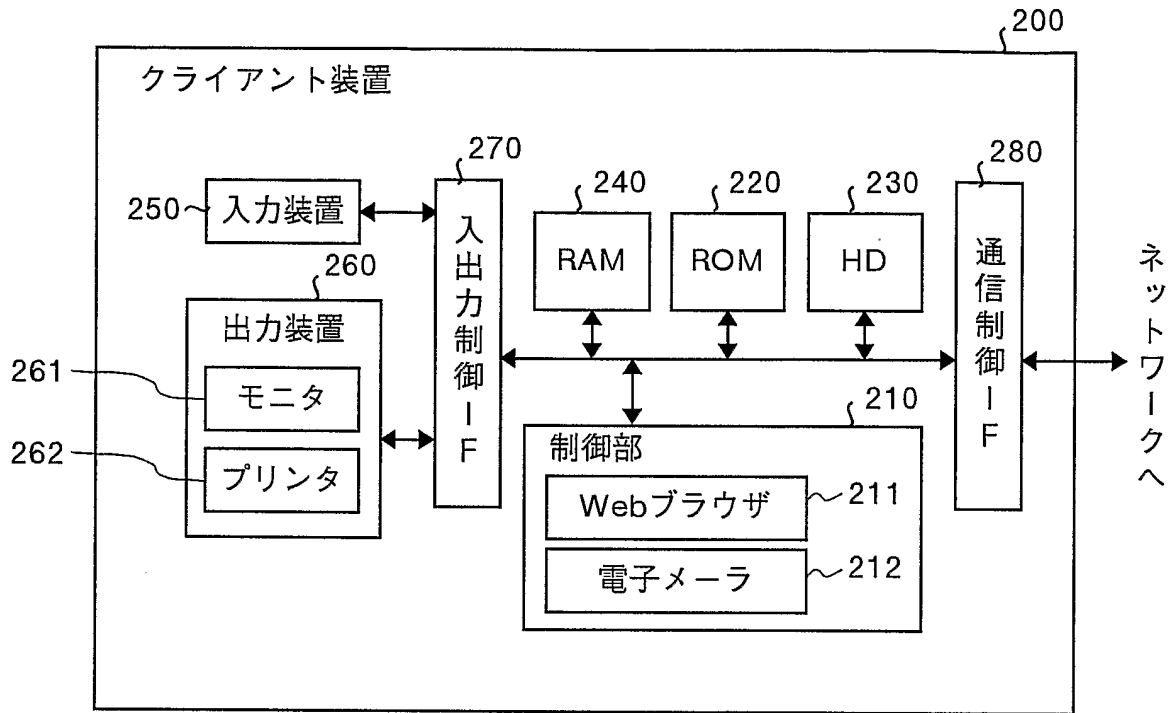
第2図



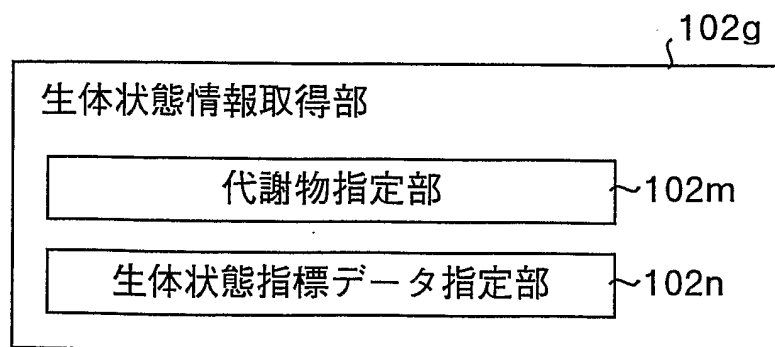
第3図



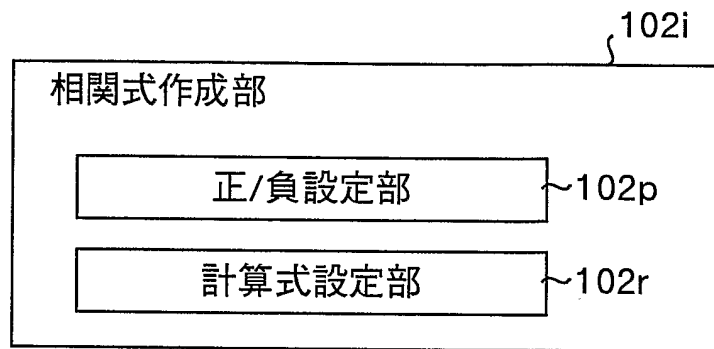
第4図



第5図



第6図



第7図

利用者情報DB 106a

利用者ID	利用者パスワード	氏名	所属先ID	部門ID	部門名	電子メールアドレス	...
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

第8図

生体状態情報DB 106b

個体 (サンプル) 番号	生体状態の指標データ(T)				代謝物の血中濃度データ群						
	T1	T2	T3	...	M1	M2	M3	M4	M5	M6	...
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

第9図

相関性情報DB 106c

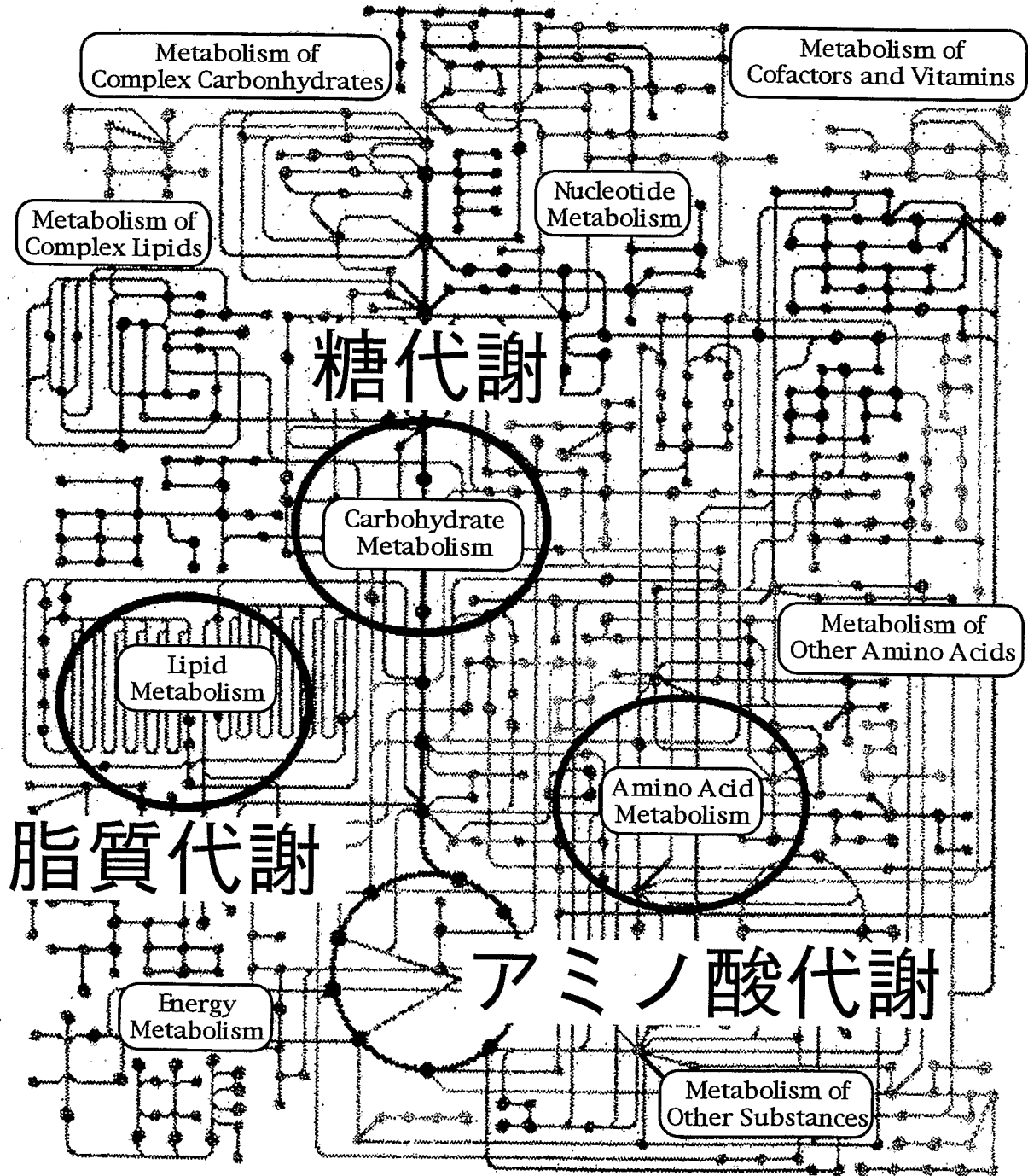
アミノ酸	指標データ(T)との相関性
⋮	⋮

第10図

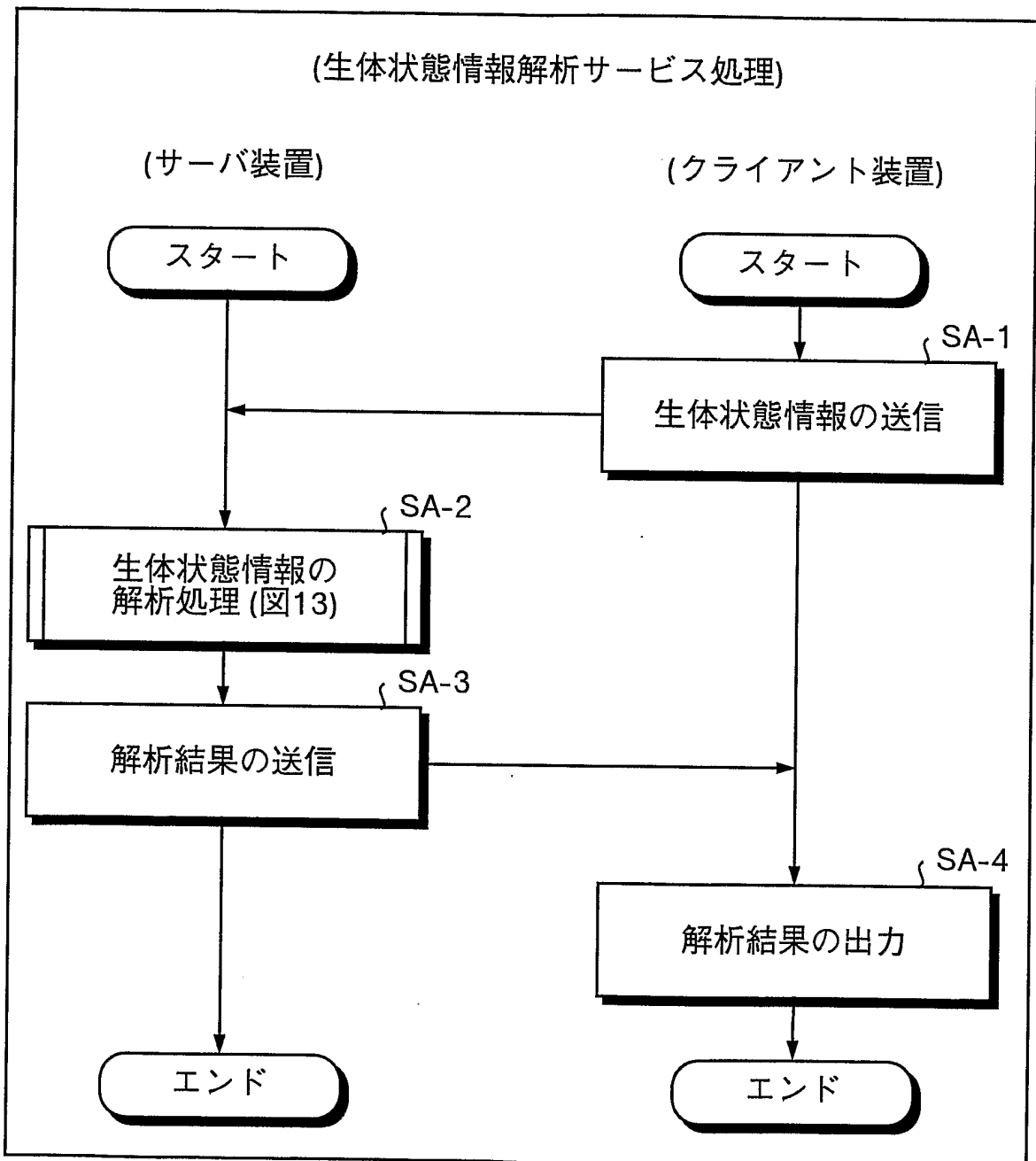
相関式情報DB 106d

生体状態の指標 データ(T)	相関式 (R)	複合指標	...
⋮	⋮	⋮	⋮

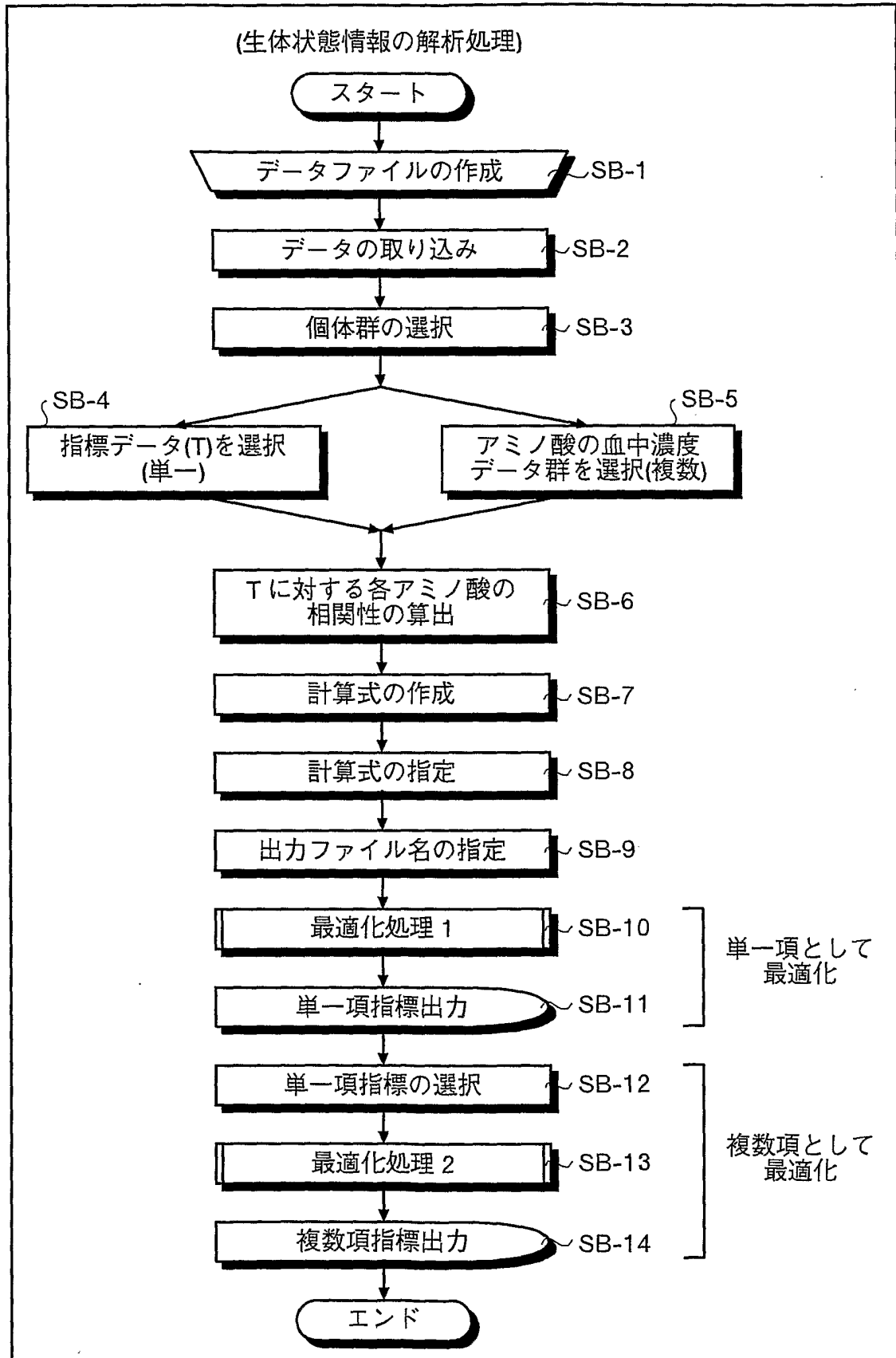
第11図



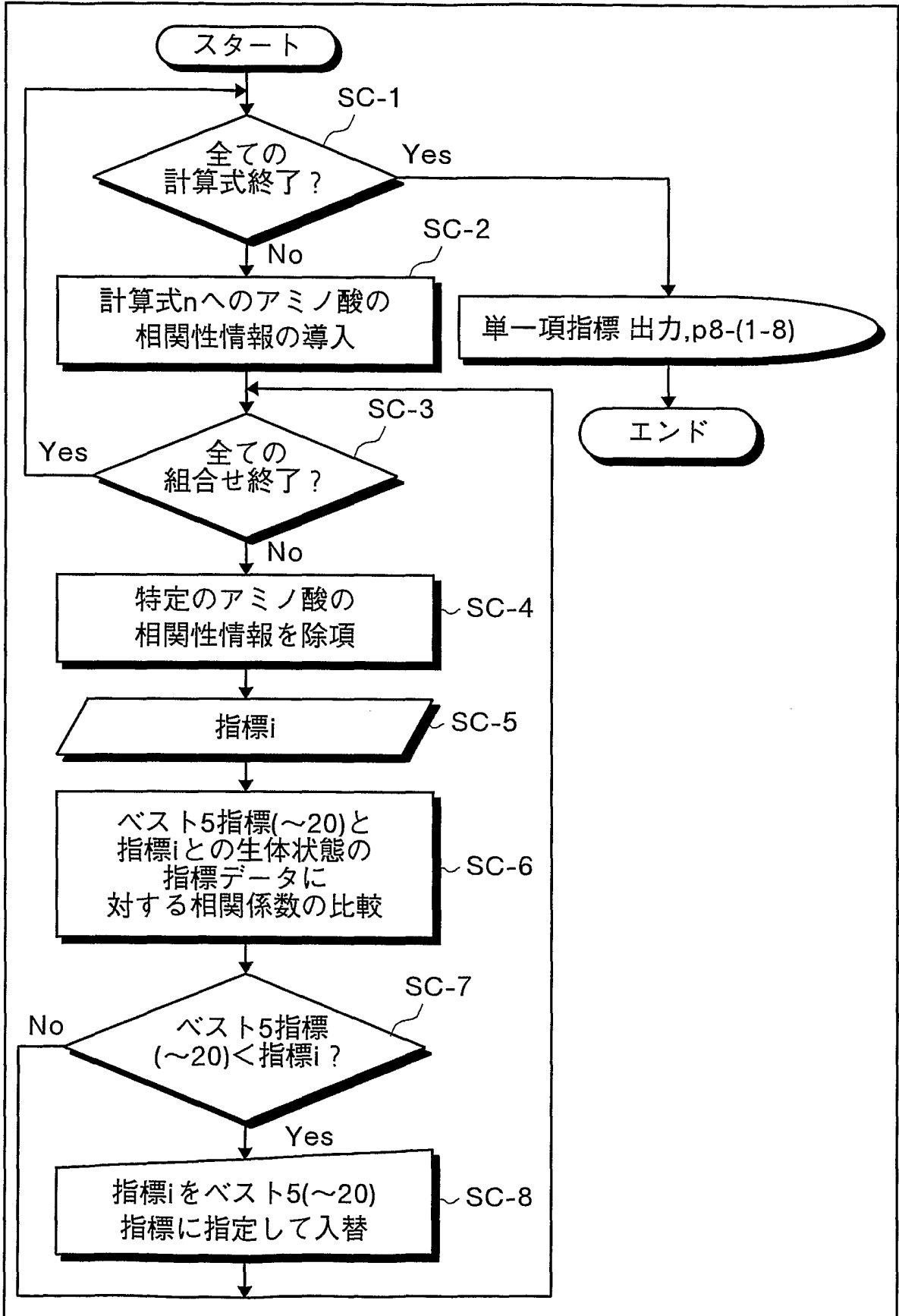
第12図



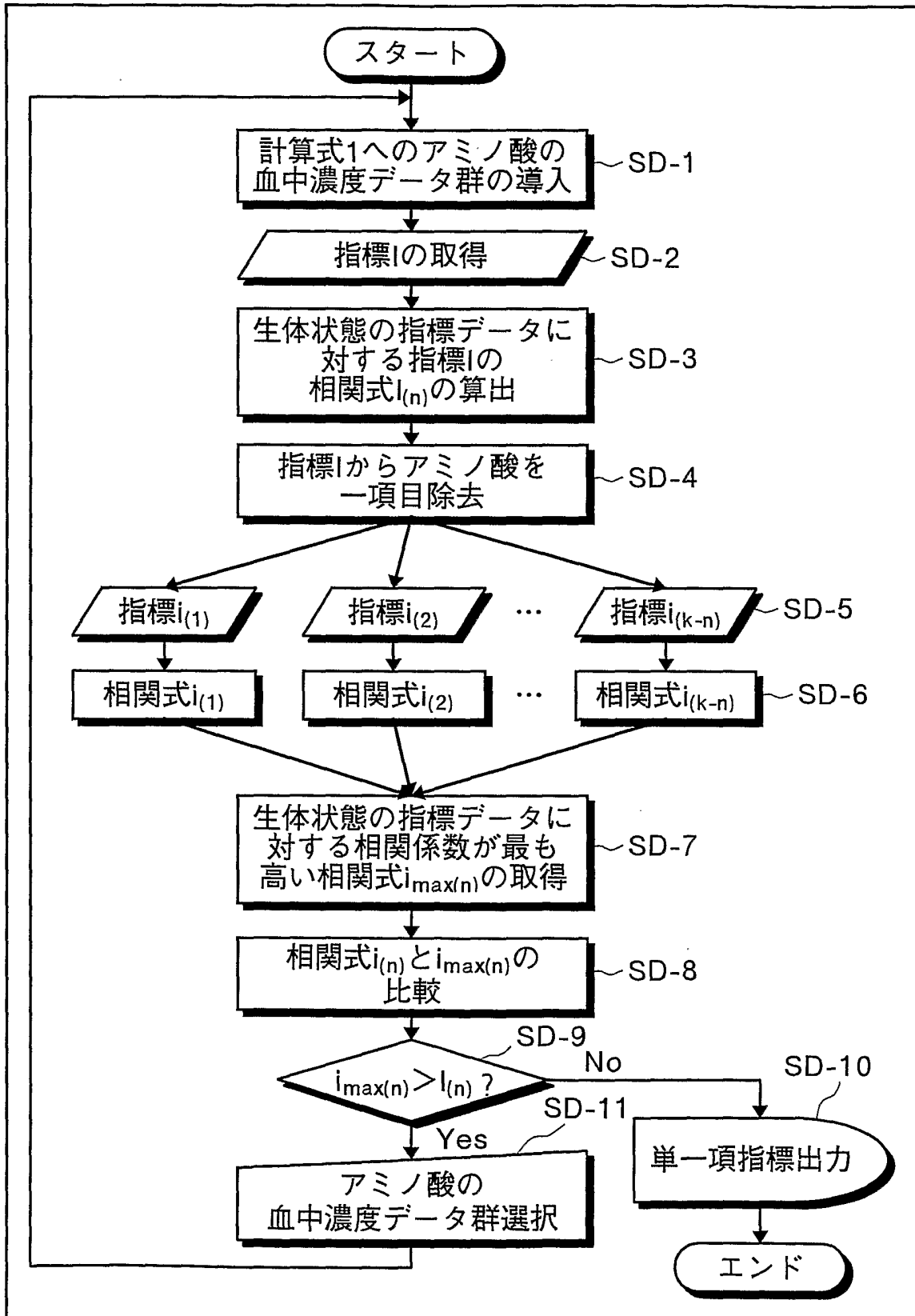
第13図



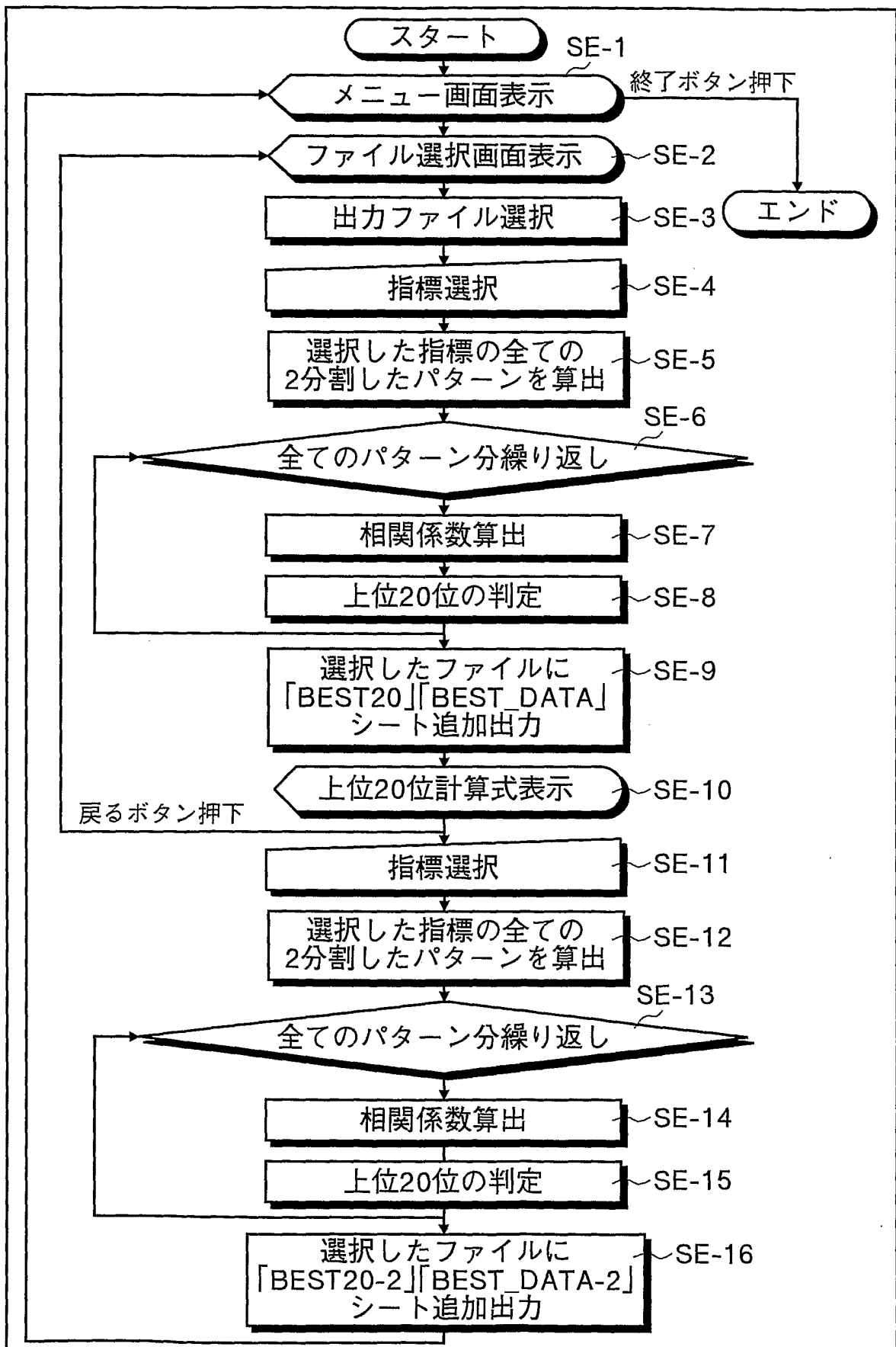
第14図



第15図



第16図



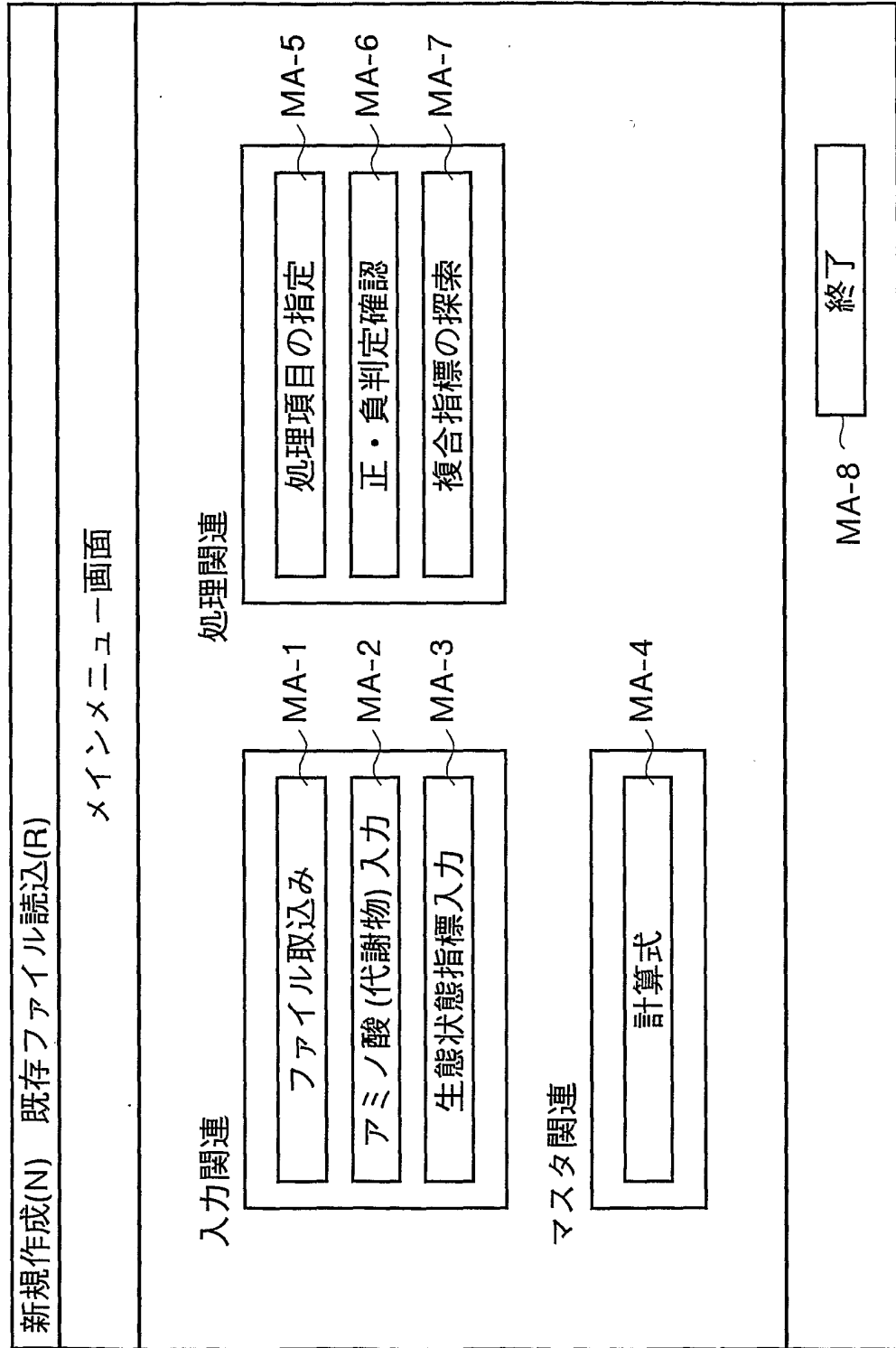
第17図

個体 (サンプル) 番号	生体状態の指標データ(T)				アミノ酸の血中濃度データ群						
	T1	T2	T3	...	Gly	Leu	Val	Ile	Phe	Tyr	...
A-1	23.4	62.5	37.1	...	9.5	11.2	3.9	8.5	4.9	10.1	...
A-2	27.5	66.1	39.5	...	8.5	10.5	2.7	9.8	6.1	15.1	...
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

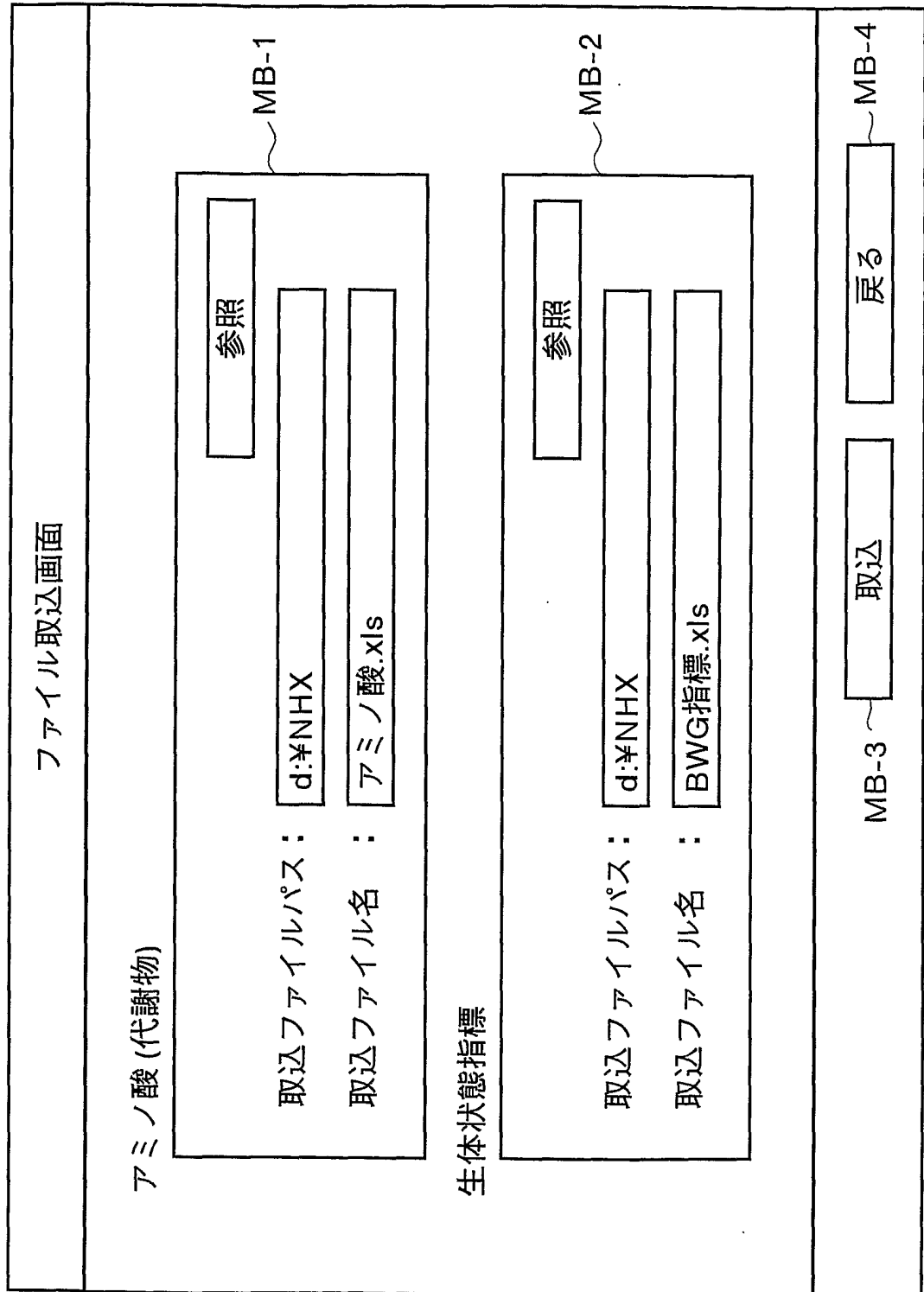
第18図

アミノ酸	指標データ(T1)との相関性
Leu	-0.0199
Ile	-0.069
Val	-0.0722
Asn	-0.0766
⋮	⋮

第19図



第20図



第21図

アミノ酸(代謝物)入力画面										
MC-1					MC-2					
未使用 Flg	Leu	Ile	Val	Asn	Arg	Trg	Met			
<input type="checkbox"/>	18.4	11.3	25.7	20.4	9.5	19.8	13.8			
<input type="checkbox"/>	13.7	8.6	19.9	20.2	8.2	27.7	11.0			
<input type="checkbox"/>	13.8	9.0	20.1	13.7	5.4	22.1	14.5			
<input type="checkbox"/>	11.0	6.9	16.7	19.8	8.7	20.4	9.7			
<input type="checkbox"/>	14.5	9.0	20.8	27.7	10.5	19.7	15.7			
<input type="checkbox"/>	9.7	5.9	13.7	22.1	8.6	20.1	17.0			
<input type="checkbox"/>	15.7	10.0	22.3	20.4	8.0	25.7	16.0			
<input type="checkbox"/>	17.0	10.8	24.8	19.7	7.6	19.9	14.2			
<input type="checkbox"/>	16.0	10.2	26.5	17.1	9.0	20.1	10.8			
<input type="checkbox"/>	14.2	9.5	20.4	23.0	11.3	16.7	10.2			
<input type="checkbox"/>	12.8	8.2	20.2	19.9	8.6	20.8	9.5			
<input type="checkbox"/>	9.0	5.4	13.7	20.1	9.0	13.7	8.2			
<input type="checkbox"/>	13.9	8.7	19.8	16.7	6.9	22.3	5.4			
<input type="checkbox"/>	16.5	10.5	27.7	20.8	9.0	24.8	8.7			
<input type="checkbox"/>	13.6	8.6	22.1	13.7	5.9	26.5	20.8			
<input type="checkbox"/>	12.3	8.0	20.4	22.3	10.0	20.4	13.7			
<input type="checkbox"/>	11.6	7.6	19.7	24.8	10.8	20.2	22.3			
<input type="checkbox"/>	11.8	7.4	17.1	26.5	10.2	13.7	24.8			
<input type="checkbox"/>	15.1	9.6	23.0	20.4	9.5	19.8	20.2			

MC-3 ~ データチェック

MC-4 ~ 登録

戻る

MC-5

第22図

生体状態指標入力画面

MD-1		MD-2										MD-3		MD-4		MD-5			
未使用 Flg	BWG																		
<input type="checkbox"/>	68.7																		
<input type="checkbox"/>	68.6																		
<input type="checkbox"/>	66.6																		
<input type="checkbox"/>	67.8																		
<input type="checkbox"/>	67.9																		
<input type="checkbox"/>	58.0																		
<input type="checkbox"/>	67.8																		
<input type="checkbox"/>	67.8																		
<input type="checkbox"/>	68.4																		
<input type="checkbox"/>	65.2																		
<input type="checkbox"/>	67.6																		
<input type="checkbox"/>	53.7																		
<input type="checkbox"/>	59.5																		
<input type="checkbox"/>	67.5																		
<input type="checkbox"/>	57.8																		
<input type="checkbox"/>	71.7																		
<input type="checkbox"/>	67.0																		
<input type="checkbox"/>	64.6																		
<input type="checkbox"/>	58.0																		

MD-3 ~ データチェック

MD-4 ~ 登録

MD-5 戻る

第23図

計算式マスタメンテナンス画面

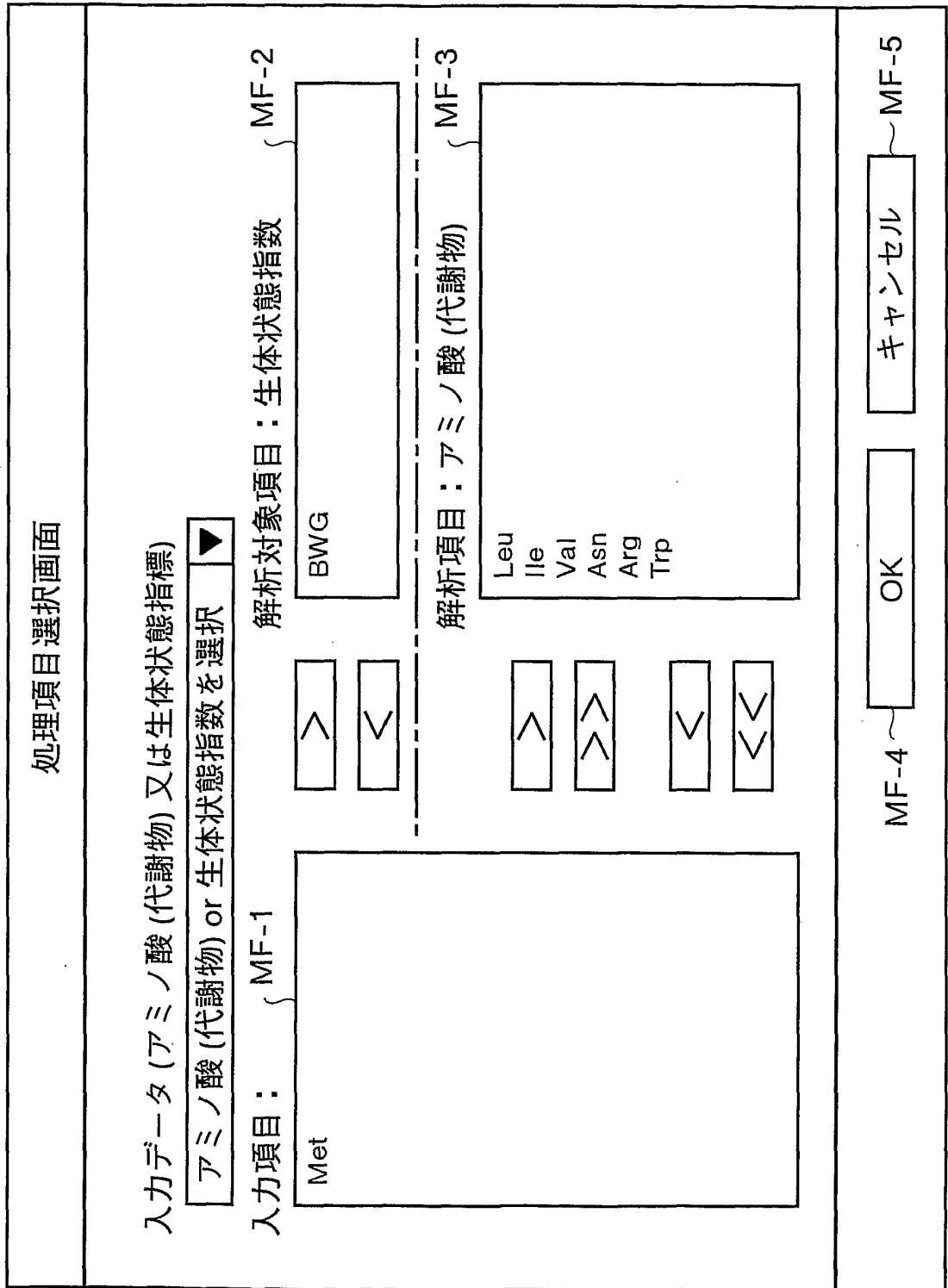
計算式
正 十 負
正 / 負
負 / 正
正 - 負
負 * 正

ME-1 ~

ME-2 ~

ME-3

第24図



第25図

正負判定確認画面

解析対象項目： MG-1

MG-2		MG-3		MG-4		MG-5	
正負判定	解析項目	解析対象項目との相関性		ユーザ設定			
負	Leu	-0.0199		負	▼		▲
負	Ile	-0.069		負	▼		
負	Val	-0.0532		負	▼		
正	Asn	0.0722		正	▼		
正	Arg	0.0776		正	▼		
正	Trp	0.3071		正	▼		
					▼		
					▼		
					▼		
					▼		

MG-6 MG-7

第26図

複合指標探索画面

出力ファイル名 : C:\¥TEST¥BEST指標.xls 参照 MH-1 MH-2

最適化処理選択 : ○ 複合指標の探索 ○ 複合指標 MH-3

解析対象項目 : BWG MH-4

解析項目 : MH-5 MH-6 MH-7 MH-8 MH-9

解析項目 アミノ酸 (代謝物)	解析対象項目 との相関性	正負	計算式
Leu	-0.0199	負	正
Ile	-0.069	負	正
Val	-0.0532	負	負
Asn	0.0722	正	正
Arg	0.0776	正	負
Trp	0.3071	正	正

使用 FLG	計算式
<input type="checkbox"/>	正
<input type="checkbox"/>	正
<input type="checkbox"/>	負
<input type="checkbox"/>	正
<input type="checkbox"/>	負
<input type="checkbox"/>	正
<input type="checkbox"/>	負
<input type="checkbox"/>	正

MH-10 実行 MH-11

戻る

第27図

実行結果 (1) シート (「解析用」生データ)

MJ-1		MJ-2						
解析対象項目		解析項目						
BWG		Leu	Ile	Val	Met	Asn	Arg	
68.7		18.4	11.3	25.7	5.7	6.0	8.5	
63.6		13.7	8.6	19.9	5.7	5.9	10.1	
66.6		13.8	9.0	20.1	6.4	5.7	8.6	
67.8		11.0	6.9	16.7	4.8	4.9	8.7	
67.9		14.5	9.0	20.8	4.8	5.3	10.1	
58.0		9.7	5.9	13.7	3.8	4.4	9.2	
67.8		15.7	10.0	22.3	5.2	5.6	10.0	
67.8		17.0	10.8	24.8	5.5	6.0	8.5	
68.4		16.0	10.2	26.5	4.7	6.0	7.1	
65.2		14.2	9.5	20.4	5.0	5.7	9.4	
67.6		12.8	8.2	20.2	4.4	5.1	8.7	
53.7		9.0	5.4	13.7	4.0	4.6	8.5	
59.5		13.9	8.7	19.8	4.7	5.3	7.4	
67.5		16.5	10.5	27.7	5.3	6.3	7.3	
57.8		13.6	8.6	22.1	5.3	5.8	8.4	
71.7		12.3	8.0	20.4	4.2	4.8	6.6	
67.0		11.6	7.6	19.7	4.2	4.8	6.6	
64.6		11.8	7.4	17.1	4.5	4.7	9.1	
58.0		15.1	9.6	23.0	7.0	6.6	7.4	
55.2		14.8	9.3	22.8	4.7	6.4	8.3	
63.3		13.5	8.8	23.6	5.7	6.0	7.5	
64.3		15.1	10.2	24.8	5.6	6.5	8.3	
60.4		10.6	7.2	18.6	5.6	5.5	8.6	
62.5		12.3	8.2	19.7	4.1	5.7	9.7	
53.0		17.2	10.7	27.4	6.4	6.2	7.1	
50.7		12.7	8.2	20.0	6.6	5.7	6.6	

第28図

実行結果 (2) シート (複合指標探索条件)

解析対象項目 : BWG

MK-1

MK-2

MK-3

MK-4

MK-5

解析項目	Leu	-0.0199		負
	Ile	-0.069		負
	Val	-0.0532		負
	Asn	0.0722		正
	Arg	0.0776		正
	Trp	0.3071		正

計算式	正	+	負
	正	/	負
	負	/	正
	正	-	負

第29図

実行結果 (3) シート (ベスト複合指標)

★BWGに対する複合指標探索結果

MM-1 MM-2 MM-3

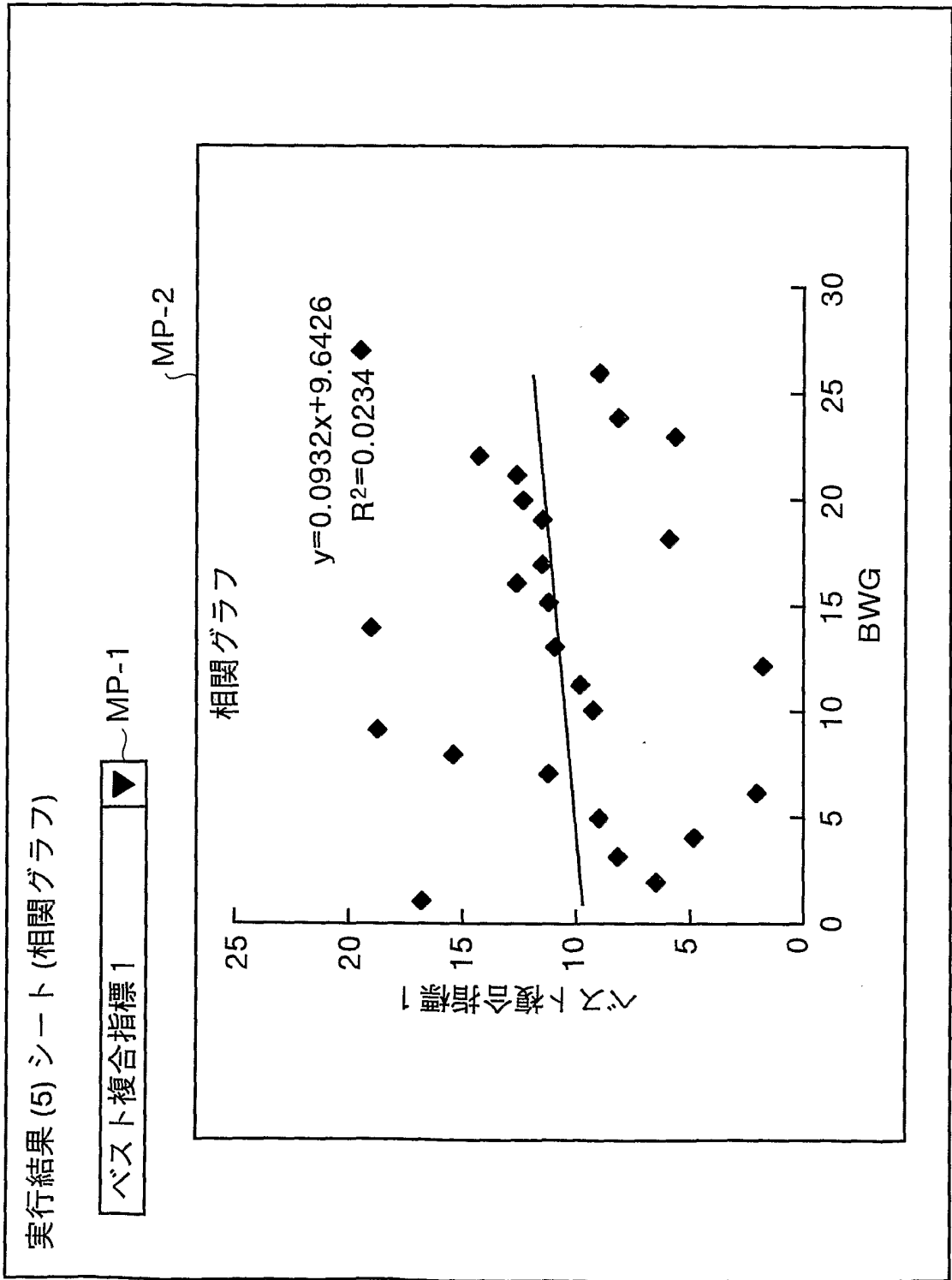
順位	相関係数	複合指標
1	0.888	Leu + Ile + Val / Asn + Arg + Trp
2	0.868	Leu + Ile + Val / Asn + Arg
3	0.855	Leu + Ile / Asn + Arg + Trp
4	0.844	Leu + Ile + Val / Asn
5	0.832	Leu / Asn + Arg + Trp

第30図

実行結果 (4) シート (バスト重複指標_数値)

MN-1	MN-2	MN-3	MN-4	MN-5	MN-6
バスト1	バスト2	バスト3	バスト4	バスト5	バスト6
BWG	バスト1	バスト2	バスト3	バスト4	バスト5
68.7	16.855	25.322	-8.852	31.334	-20.142
63.6	6.772	16.917	-13.151	22.817	-21.732
66.6	8.480	17.047	-11.649	22.737	-20.652
67.8	5.137	13.836	-11.513	18.743	-18.408
67.9	9.476	19.616	-11.306	24.933	-20.273
58.0	2.120	11.326	-11.55	15.726	-17.426
67.8	11.443	21.424	-10.82	27.034	-20.818
67.8	15.586	24.127	-9.224	30.078	-20.02
68.4	18.850	25.991	-7.608	31.96	-17.827
65.2	9.728	19.107	-10.642	24.842	-20.129
67.6	10.137	18.867	-10.061	23.98	-18.214
53.7	2.063	10.548	-11.685	15.152	-17.132
59.5	11.020	18.468	-8.751	23.789	-17.458
67.5	19.257	26.6	-8.481	32.932	-18.959
57.8	11.258	19.643	-10.86	25.429	-19.465
71.7	12.850	19.421	-7.586	24.199	-15.573
67.0	11.815	18.409	-7.895	23.198	-15.537
64.6	6.289	15.356	-10.813	20.051	-18.247
58.0	11.617	18.999	-11.341	25.563	-20.955
55.2	12.657	20.966	-10.177	27.406	-19.459
63.3	13.057	20.556	-10.501	26.601	-19.287
64.3	14.690	22.946	-10.105	29.443	-20.339
60.4	6.093	14.718	-12.512	20.169	-19.691
62.5	8.387	18.124	-11.36	23.84	-19.54
53.0	18.454	25.548	-8.912	31.72	-19.656
50.7	9.335	15.896	-10.661	21.596	-18.818

第31図



第32図

実行結果(6)シート「アミノ酸(代謝物)生データ」

MR-1		MR-2	
	未使用F1g		未使用F1g
Leu	18.4	Met	7.3
Ile	11.3	Arg	8.5
Val	25.7	Asn	6.0
	19.9	Met	5.7
	20.1	Arg	10.1
	16.7	Asn	5.7
	20.8	Met	6.4
	13.7	Arg	8.7
	22.3	Asn	4.9
	24.8	Met	5.3
	26.5	Arg	10.1
	20.4	Asn	9.2
	20.2	Met	4.4
	13.7	Arg	5.6
	19.8	Asn	5.2
	27.7	Met	5.5
	22.1	Arg	4.7
	20.4	Asn	6.0
	19.7	Met	4.7
	17.1	Arg	5.0
	23.0	Asn	4.4
	22.8	Met	4.0
	23.6	Arg	4.7
	24.8	Asn	5.3
	18.6	Met	5.3
	19.7	Arg	4.2
	10.7	Asn	4.2
	8.2	Met	4.5
	27.4	Arg	7.0
	8.2	Asn	4.7
	20.0	Met	6.4
		Arg	5.7
		Asn	5.6
		Met	5.6
		Arg	4.1
		Asn	6.4
		Met	6.6

1

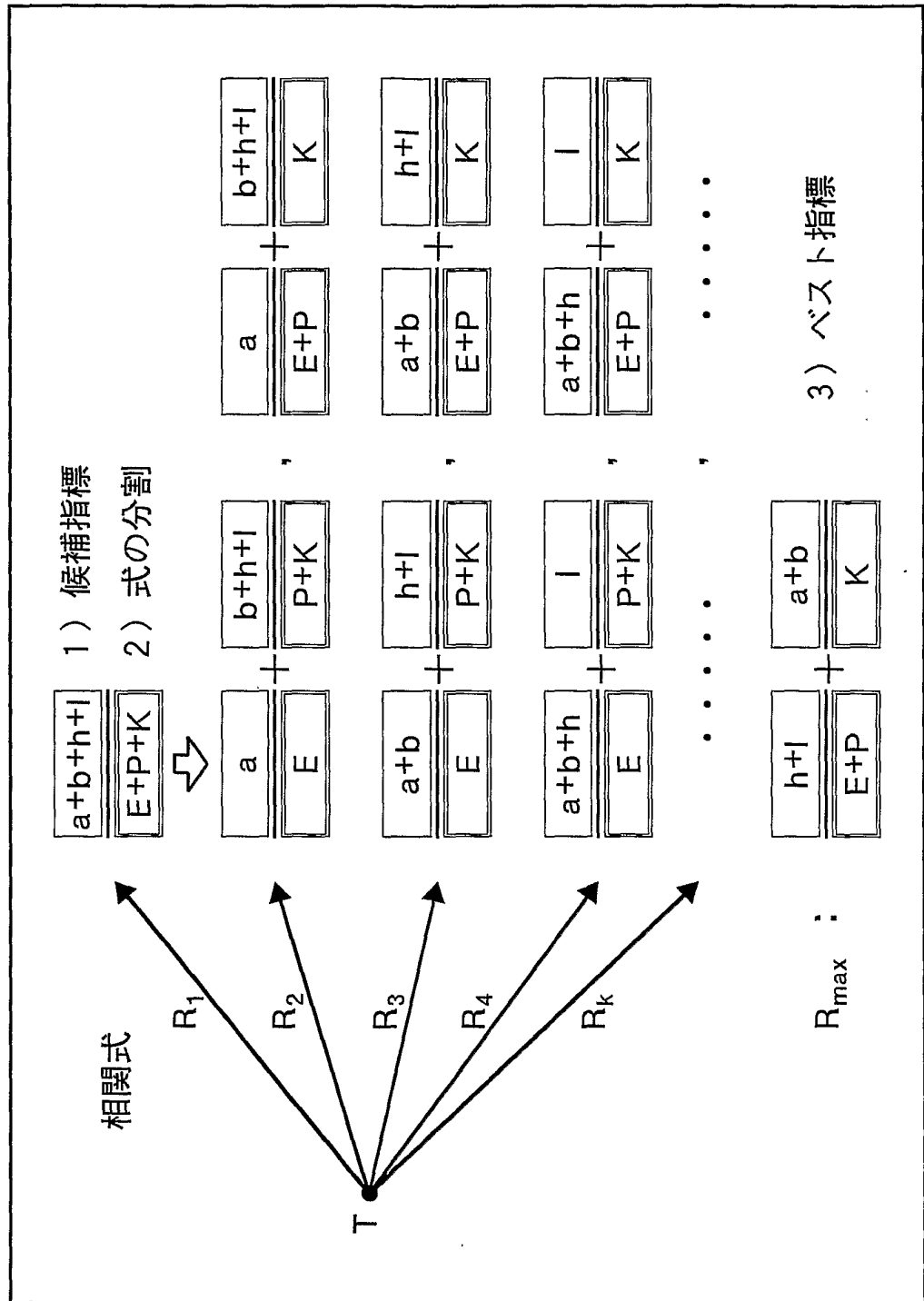
第33図

実行結果 (7) シート (「生体状態指標」生データ)

MS-1	MS-2
BWG	未使用F1g
68.7	
63.6	
66.6	
67.8	
67.9	
58.0	
67.8	
67.8	
68.4	
65.2	
67.6	
53.7	
59.5	
67.5	
57.8	
71.7	
67.0	
64.6	
58.0	
67.8	
67.8	
68.4	
65.2	
67.6	
67.8	
68.4	

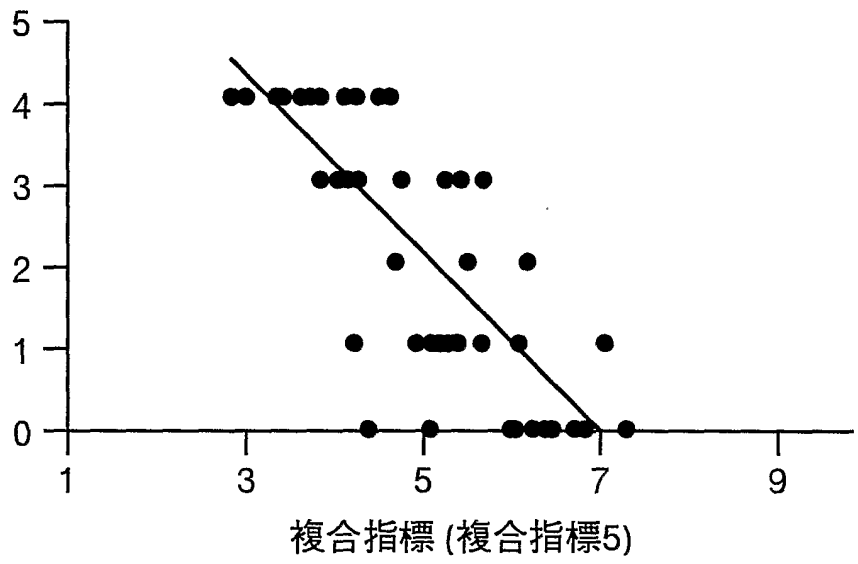
1

第34図

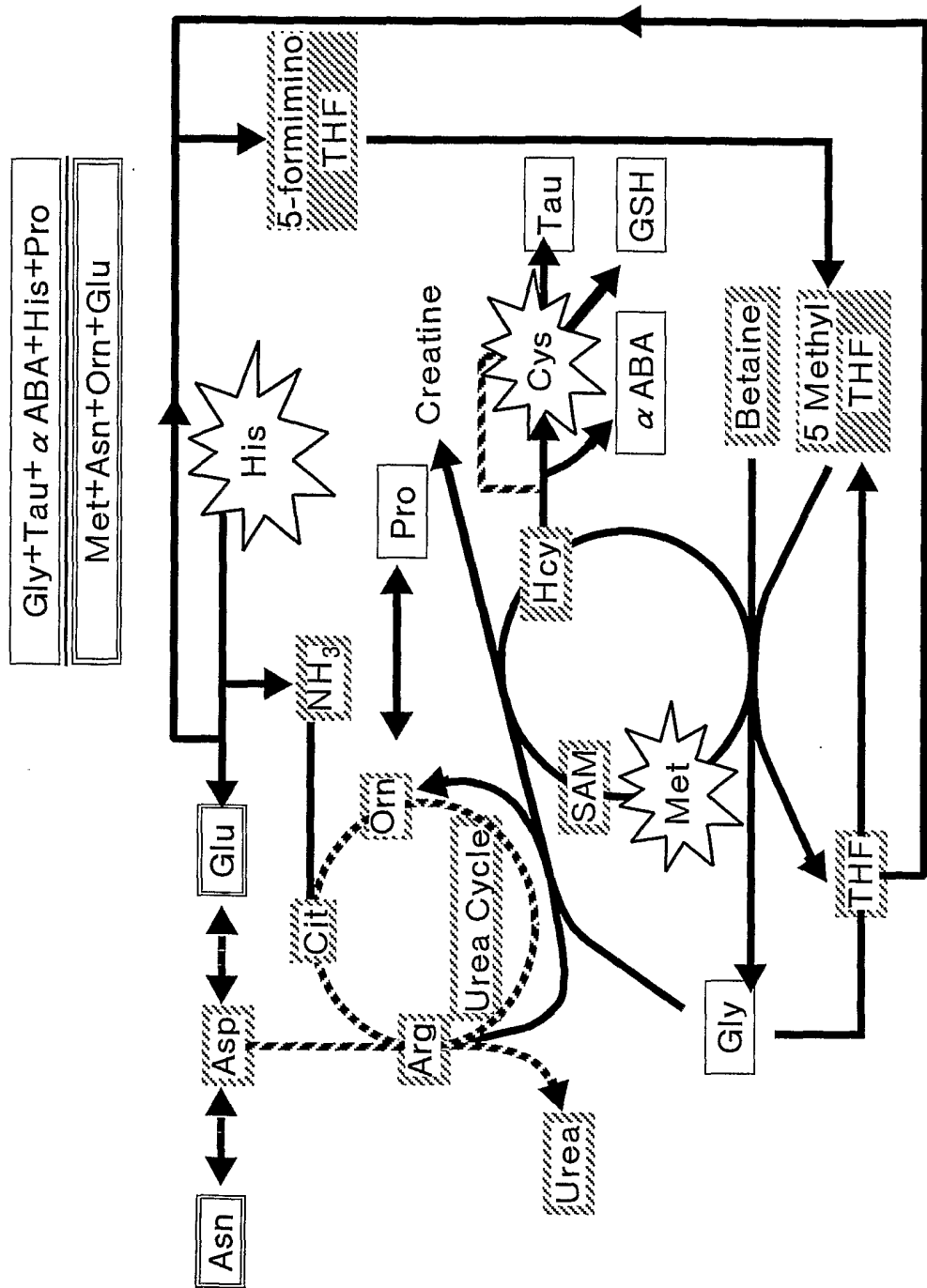


第35図

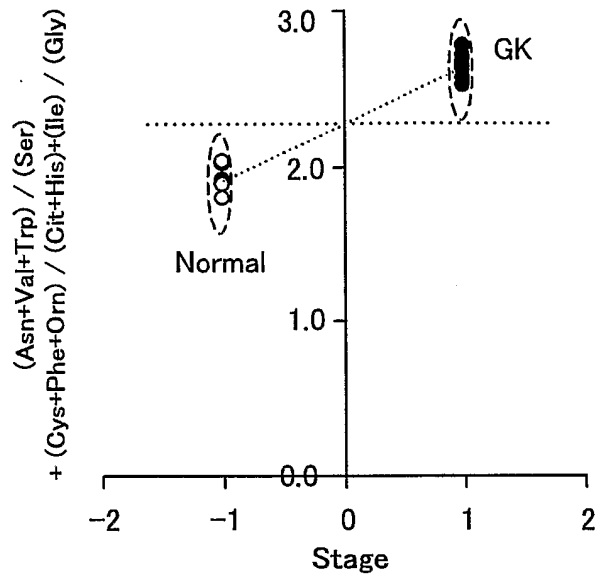
病態のステージ



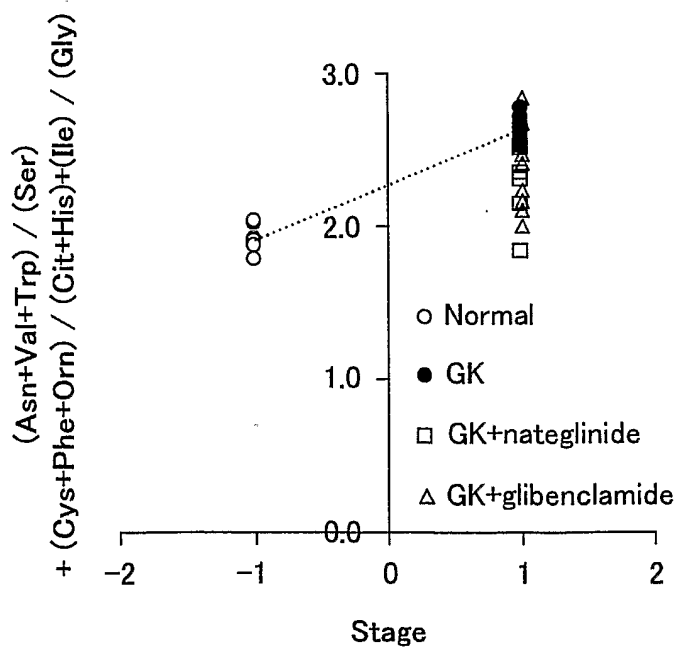
第36図



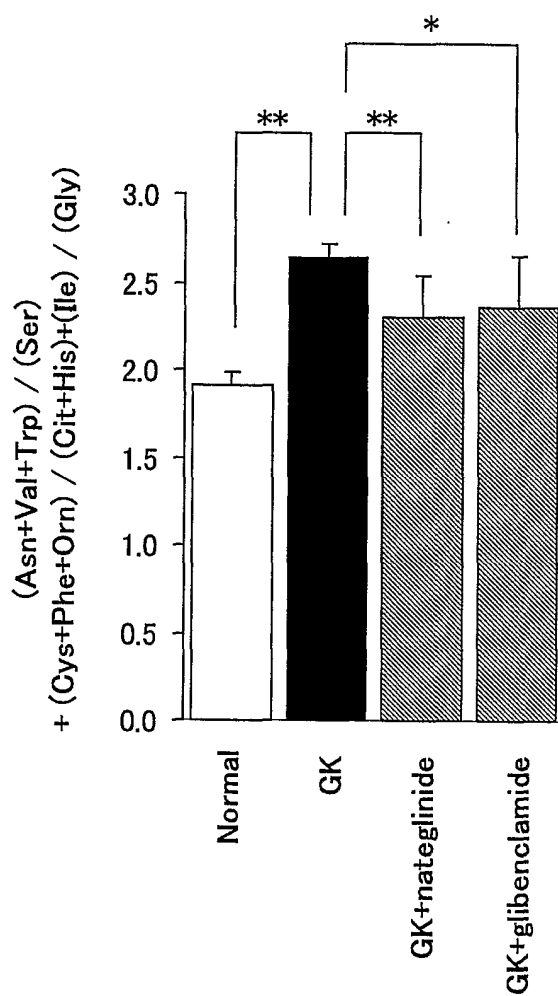
第37図



第38図

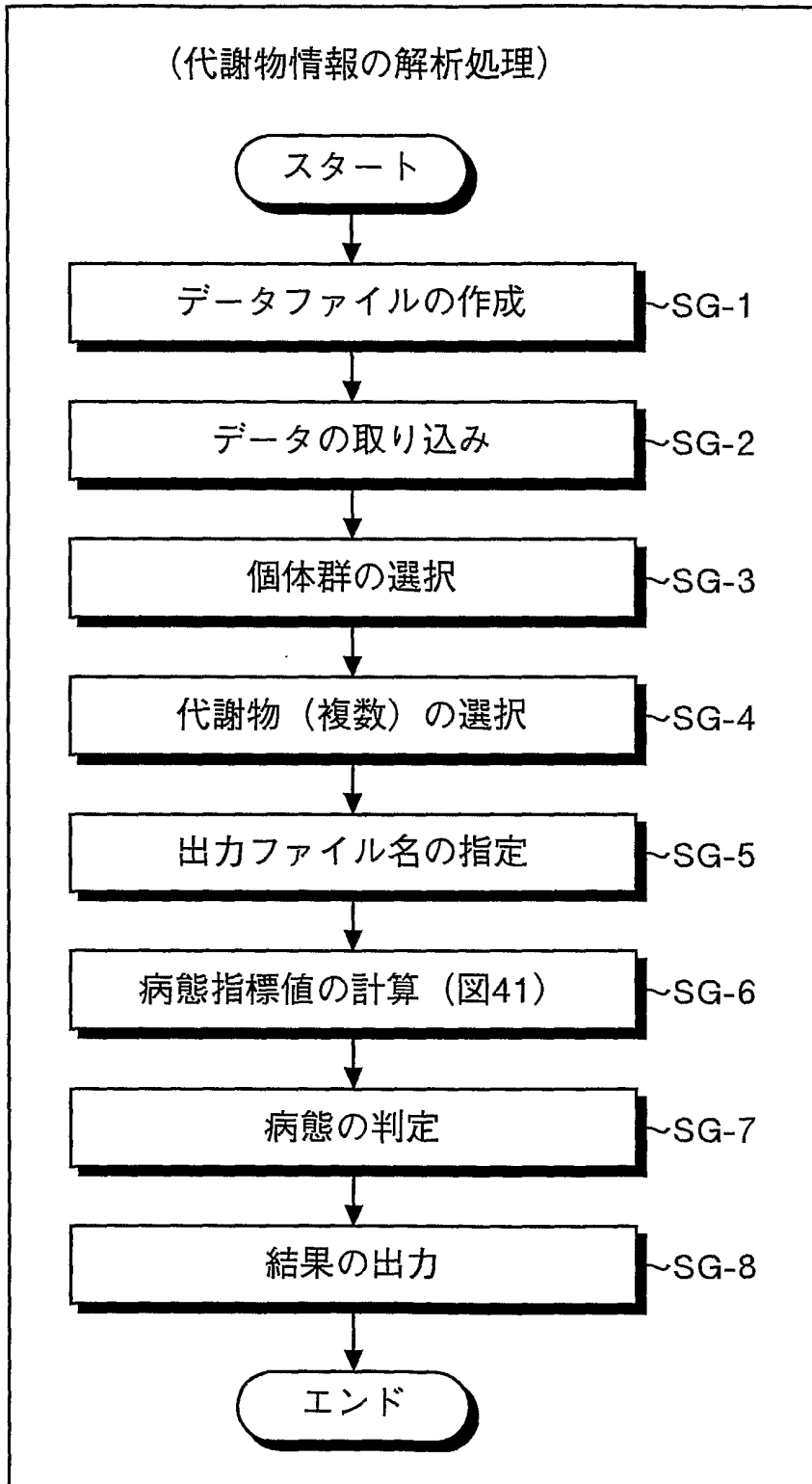


第39図

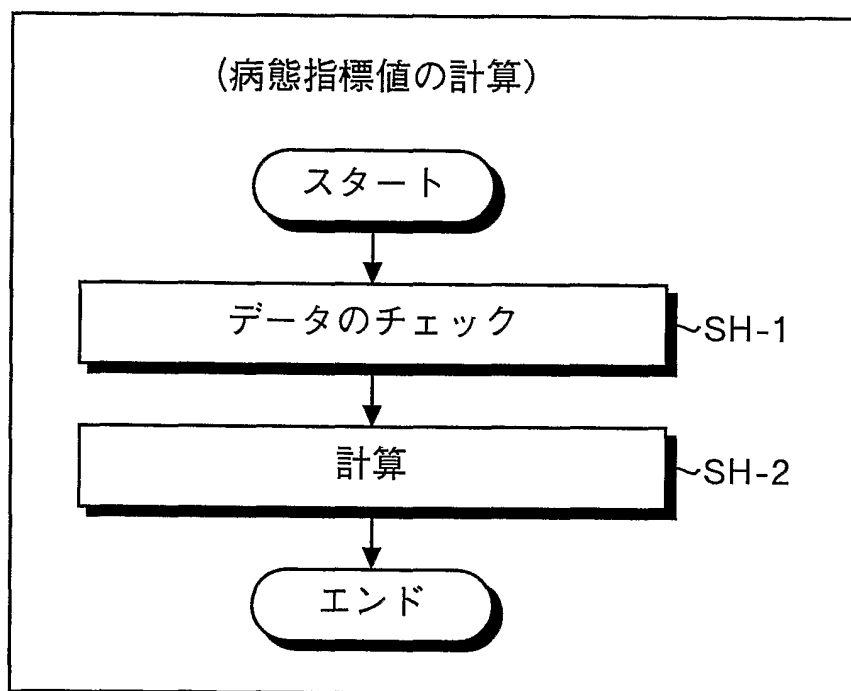


* : P<0.05、** : P<0.01

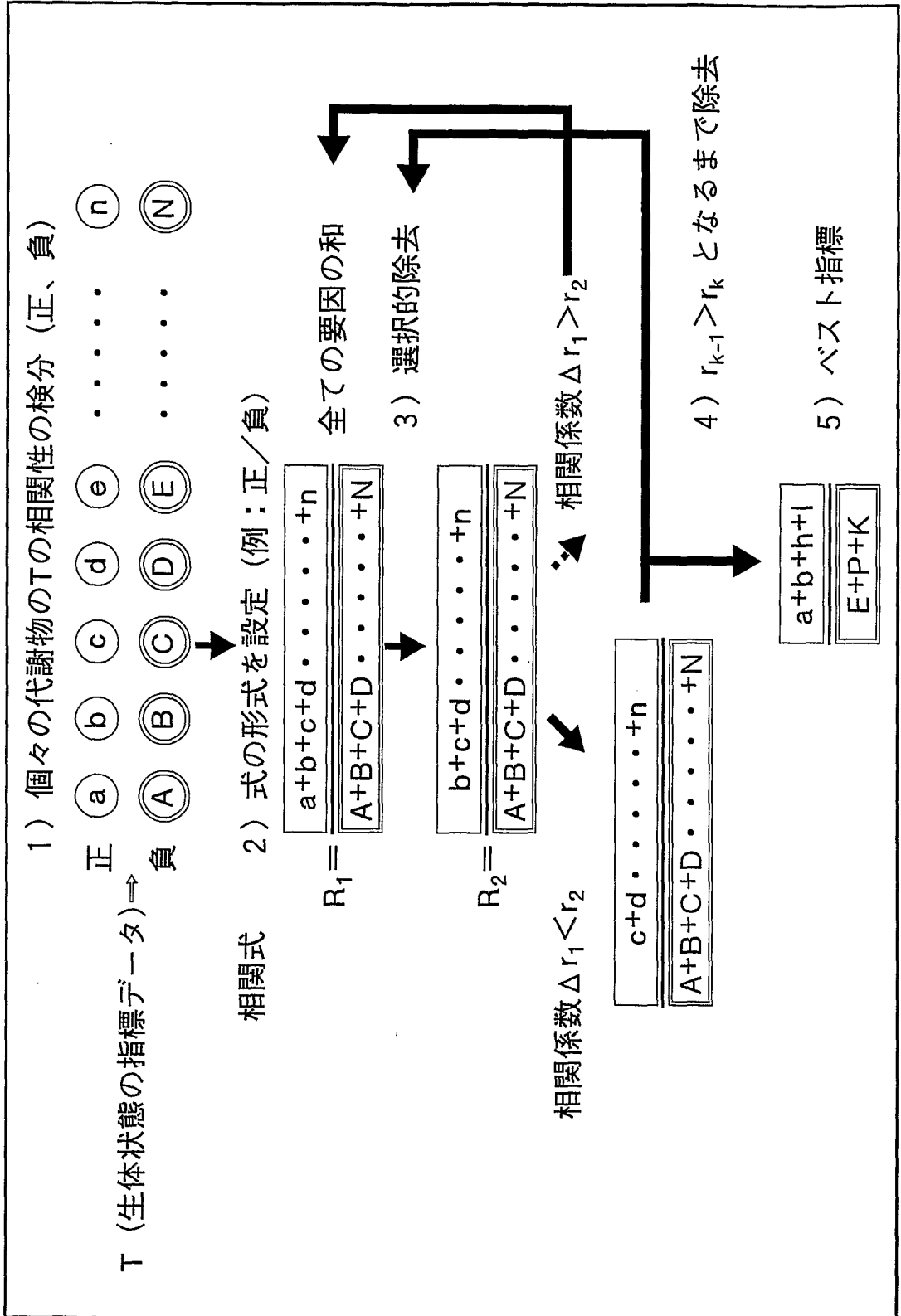
第40図



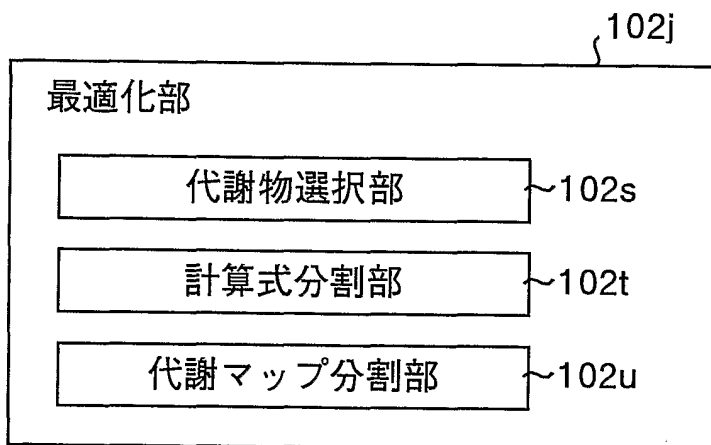
第41図



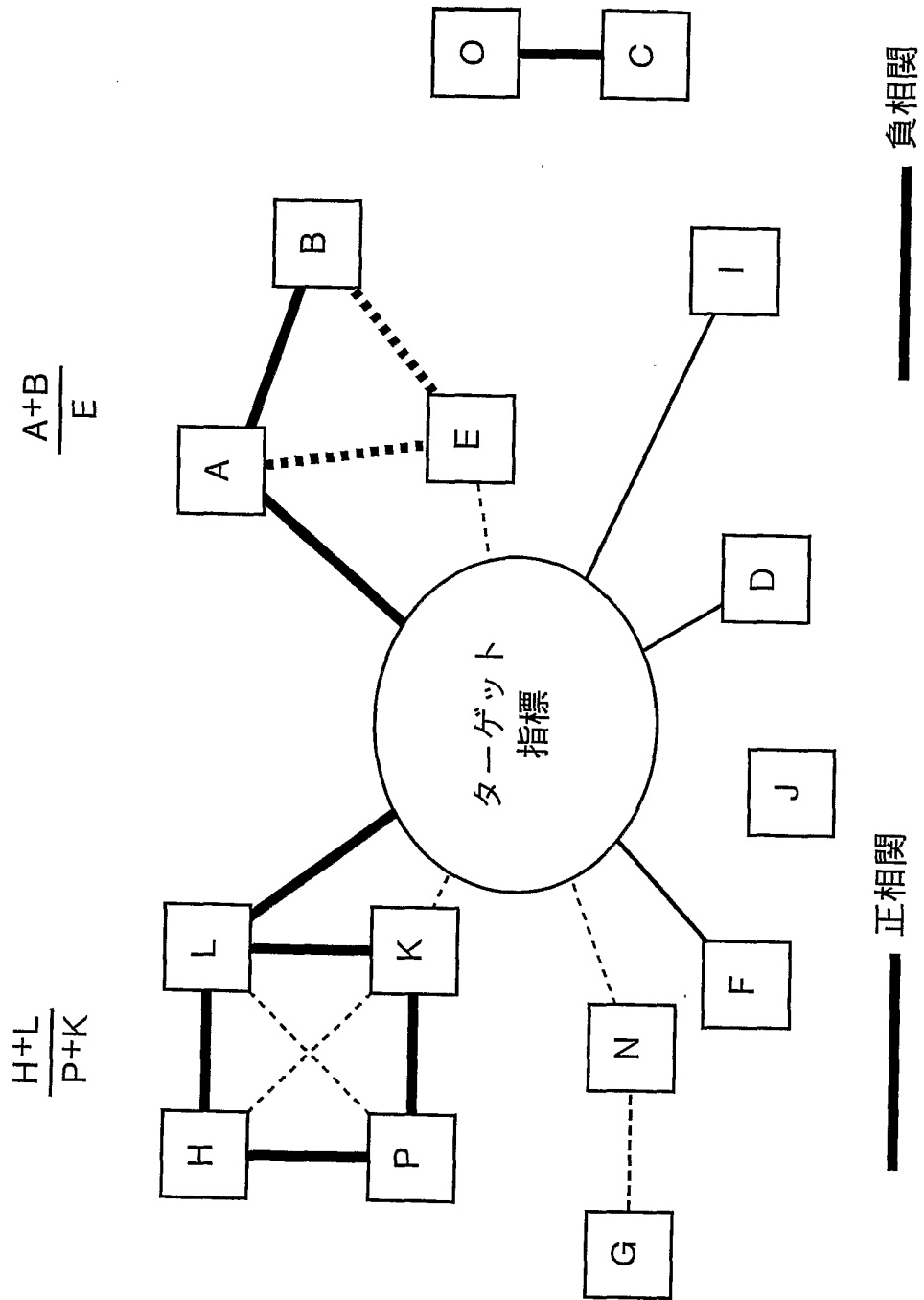
第42図



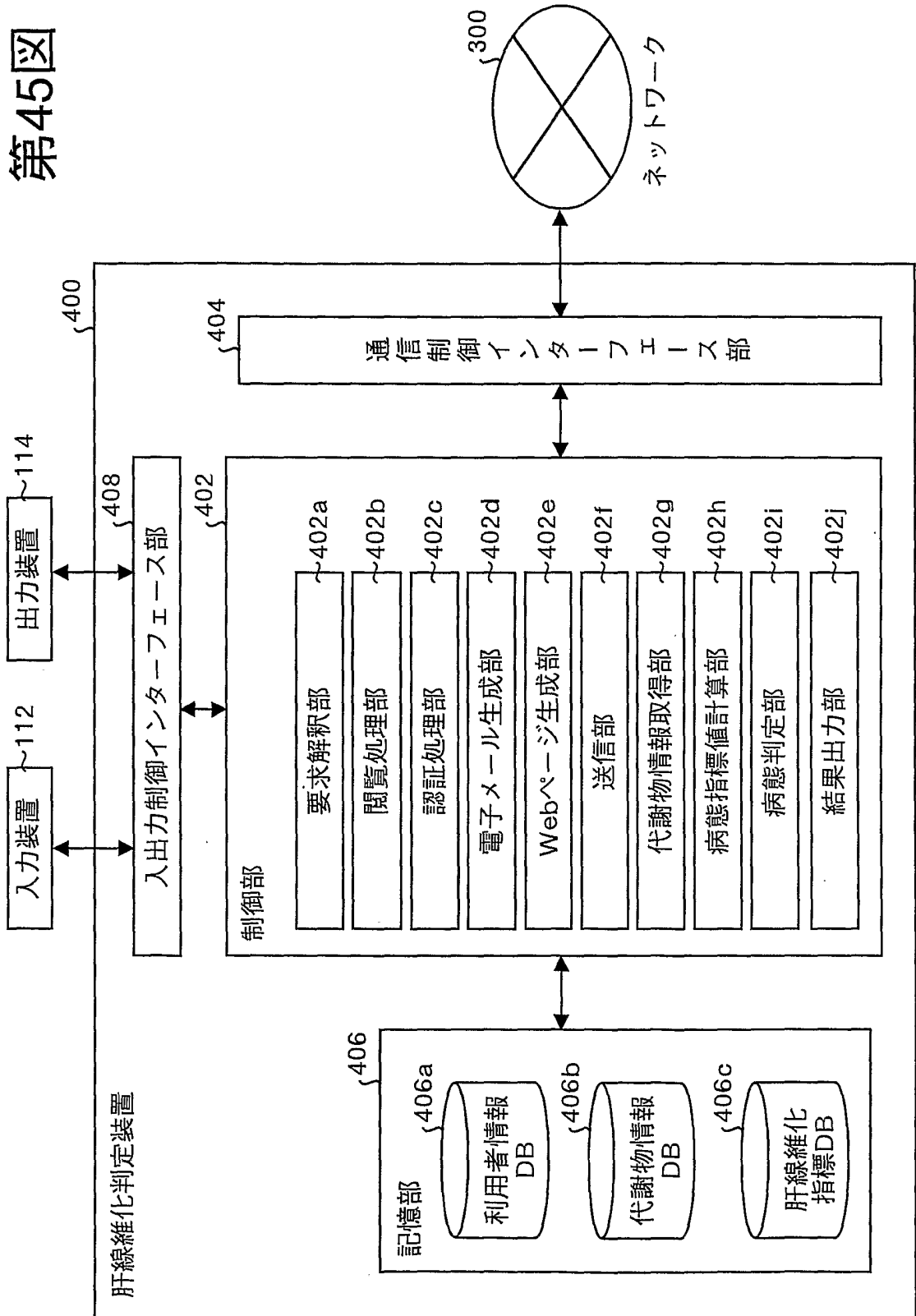
第43図



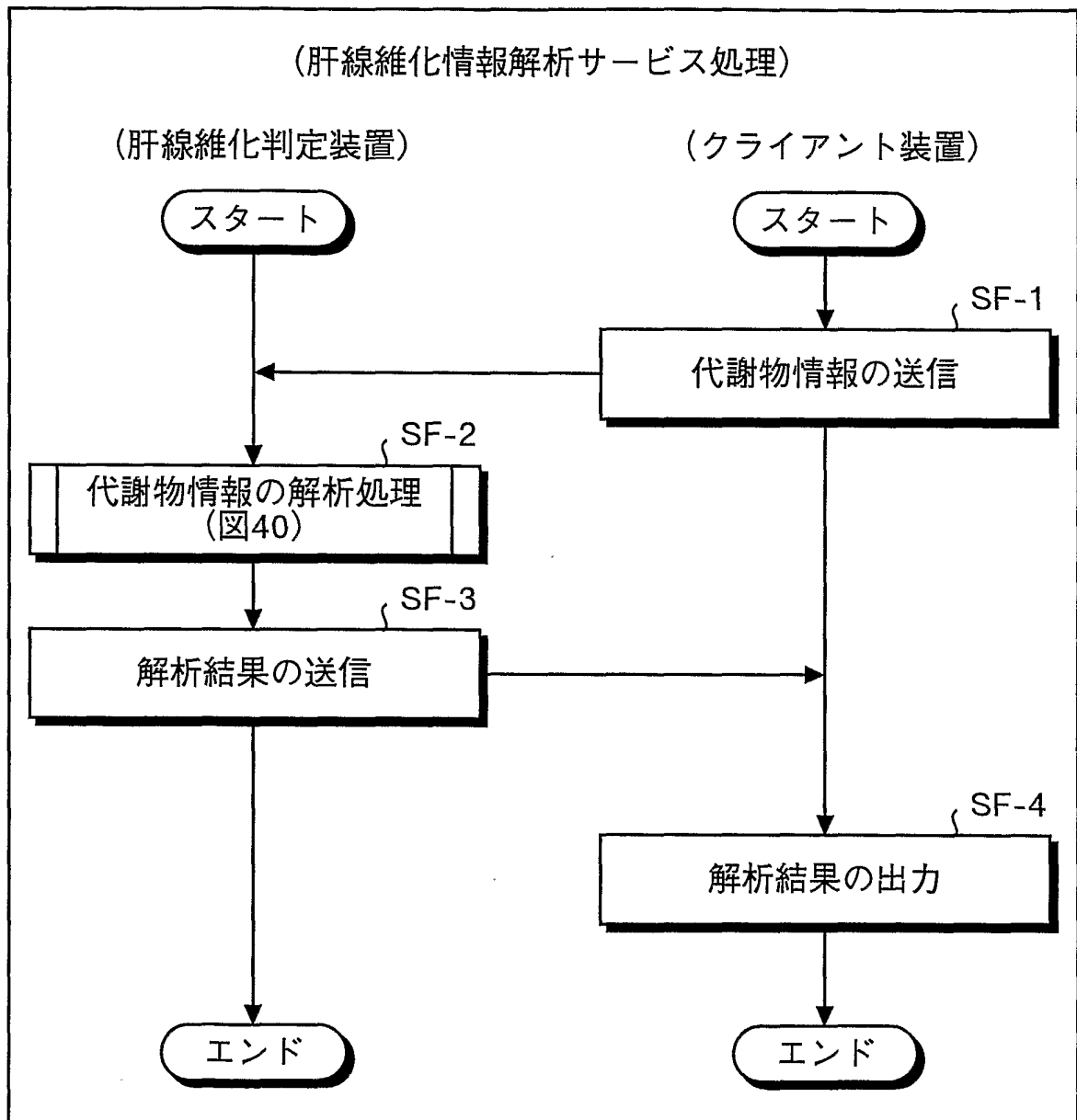
第44図



第45図



第49図



第50図

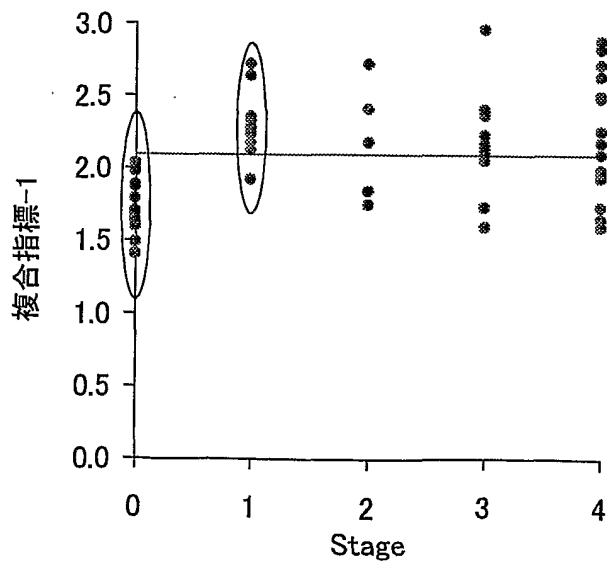
肝線維化指標DB
406c

番号	複合指標	代替指標
1	(Asn)/(Thr)+ (Gln)/(Tau+Ser+Val+Trp)	複合指標 1-1~1-20
2	(Asn+Tyr)/(Cit)+ (Met+Arg)/(Asp+α-ABA)	複合指標 2-1~2-20
3	(Tau+Gly)/(Gln)+ (α-ABA)/(Asp+Tyr)+ (His)/(Lys)+ (Trp)/(Thr+Asn+Cit)	複合指標 3-1~3-20
4	(Tau+Trp)/(Tyr)+ (α-ABA+His)/(Asp+Asn)	複合指標 4-1~4-20
5	(Leu+Val+Trp)/(Phe+Tyr)+ (Gly+Tau+ABA+His+Pro)/ (Met+Asn+Orn+Glu)	—————
⋮	⋮	⋮

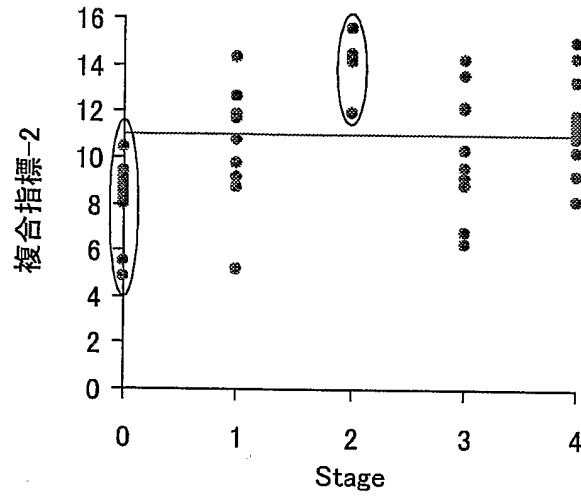
第51図

	グループ A	グループ B	グループ C	グループ D
複合指標 1	Asn, Gln	Thr, Tau, Ser, Val, Trp	Met	Ile, α -ABA, Asp
複合指標 2	Asn, Met	α -ABA, Cit	Tyr, Arg	His, Thr, Trp, Asp, Glu
複合指標 3	α -ABA, His, Gly, Trp, Tau	Asn, Gln, Cit, Lys, Thr, Tyr		Met, Asp
複合指標 4	His, Trp	Asn, Tyr	α -ABA, Tau	Met, Asp

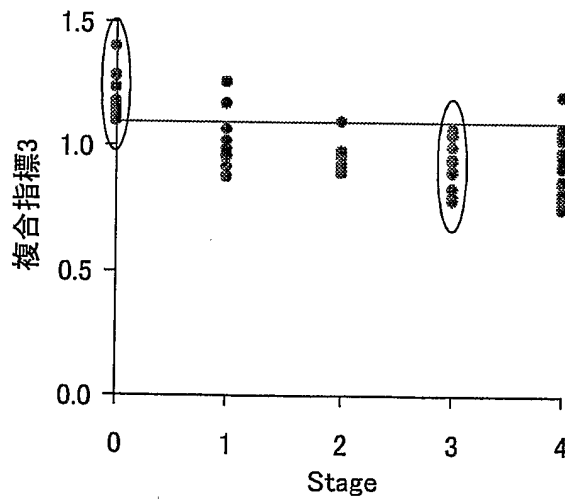
第52図



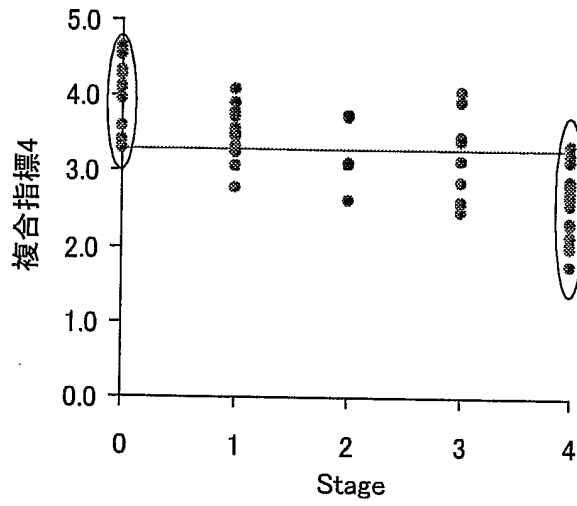
第53図



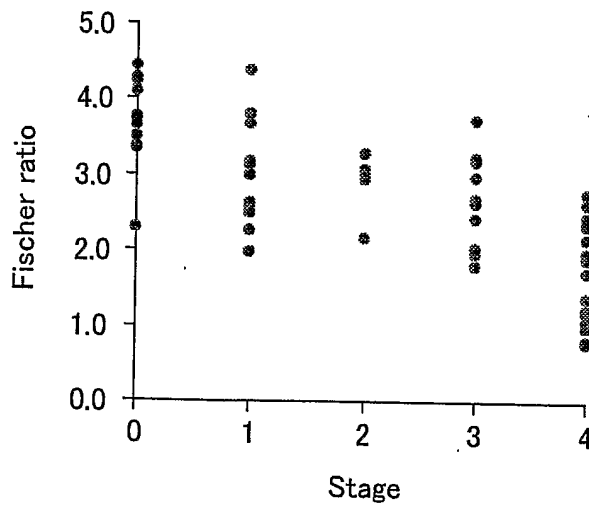
第54図



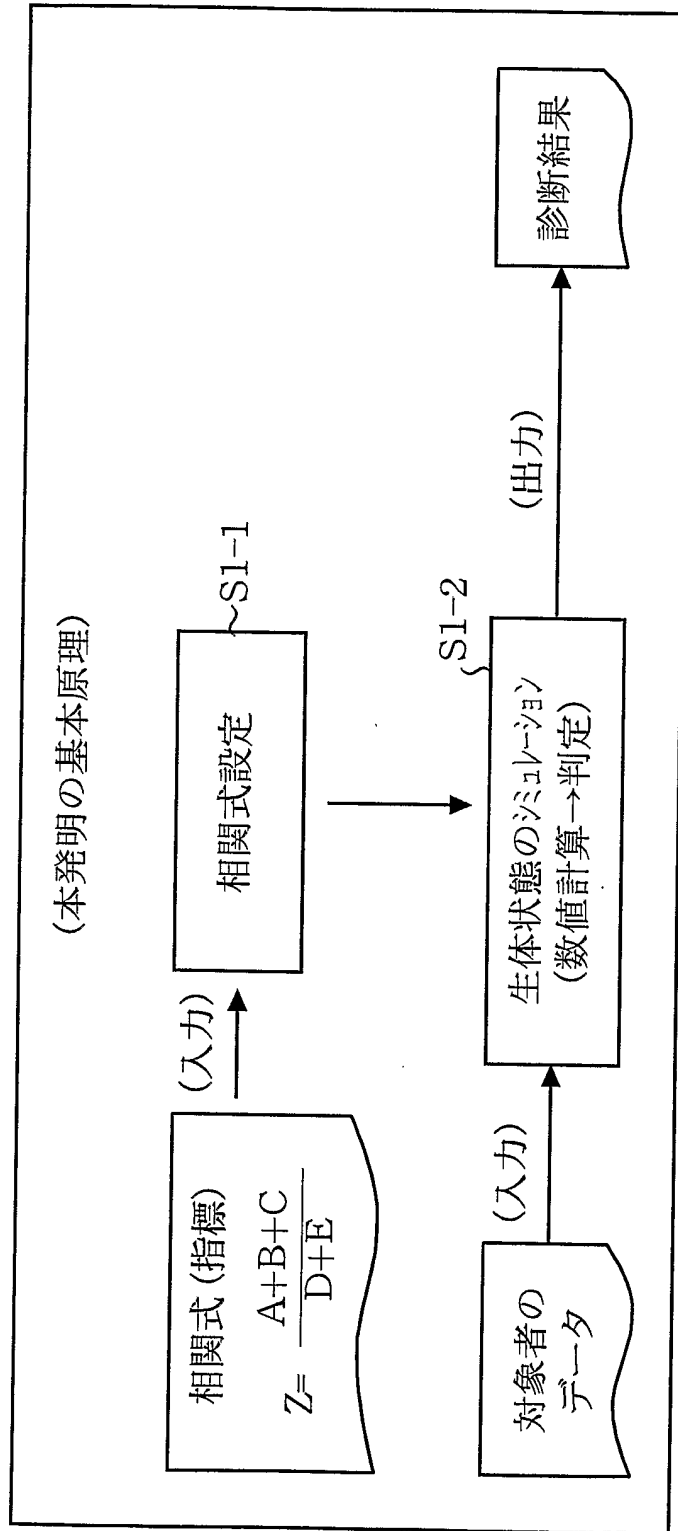
第55図



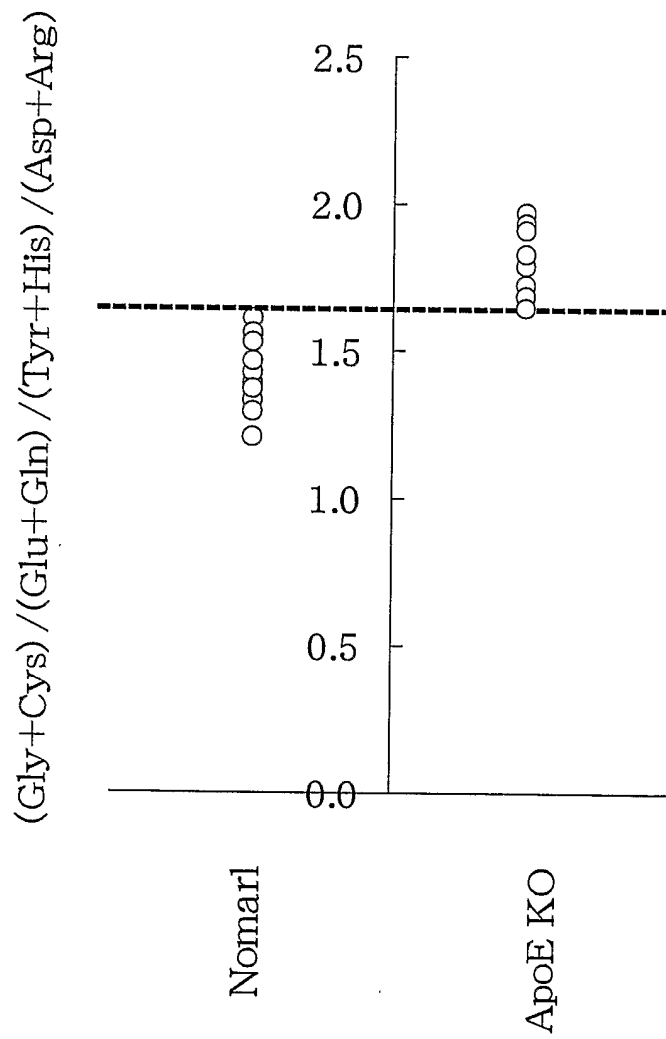
第56図



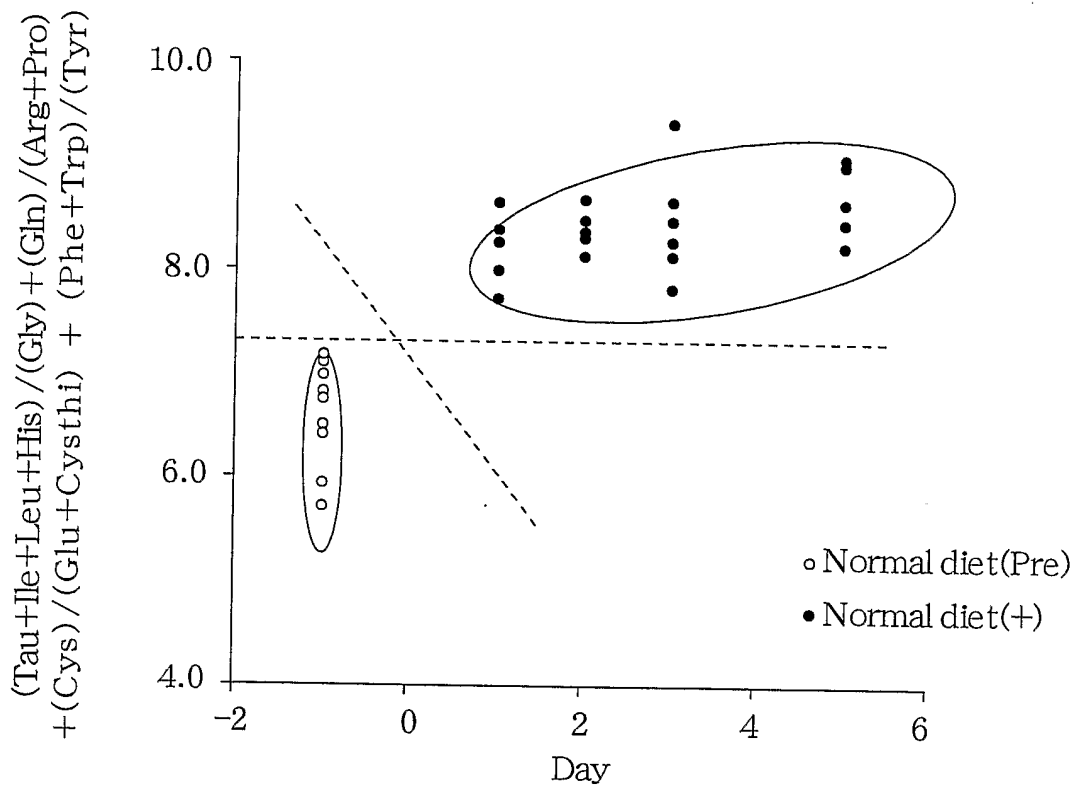
第57図



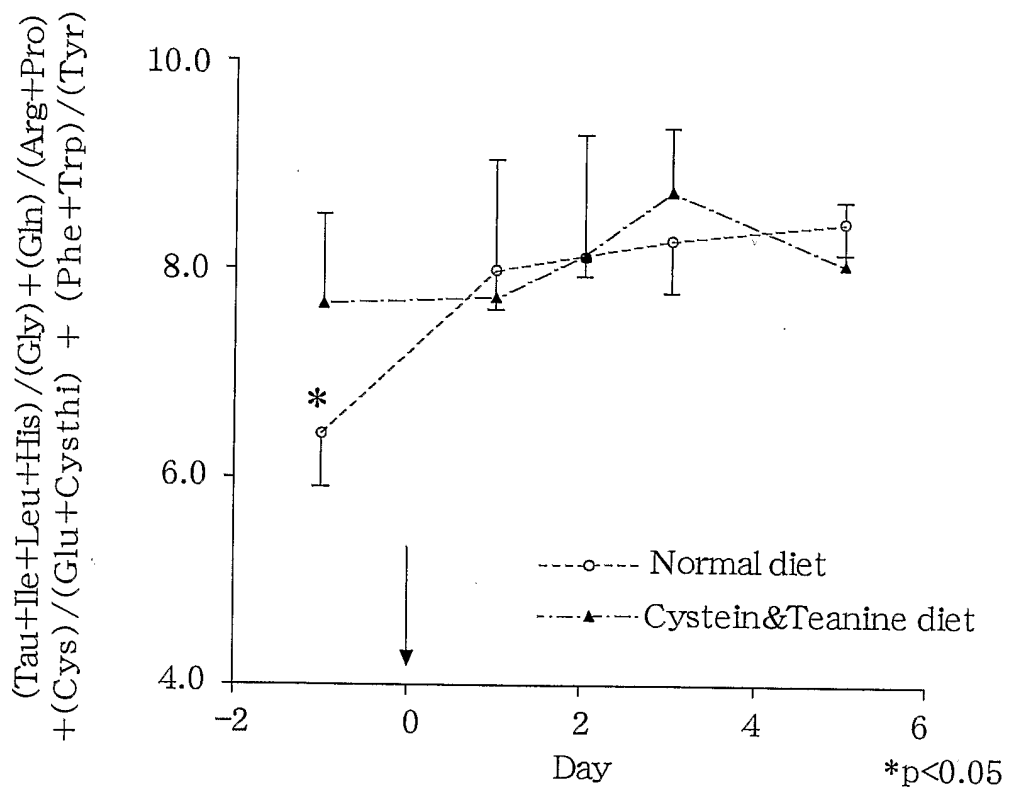
第58図



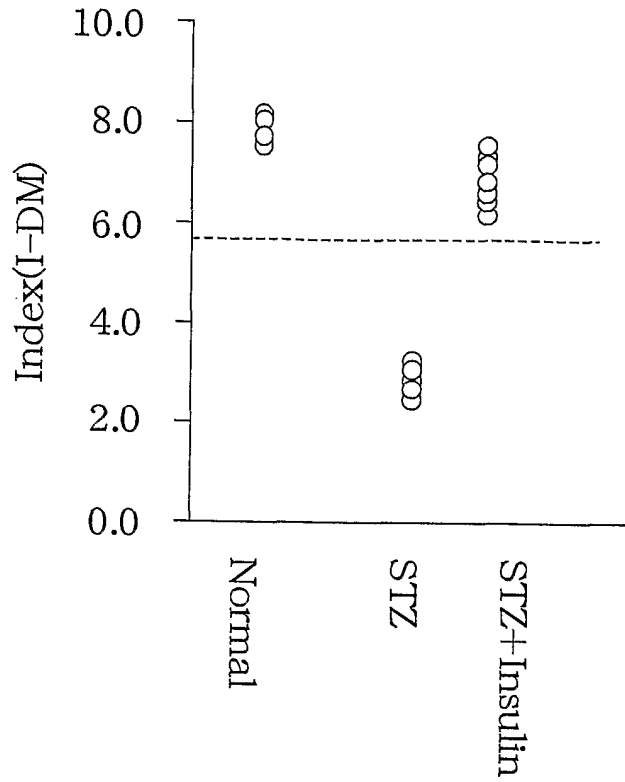
第59図



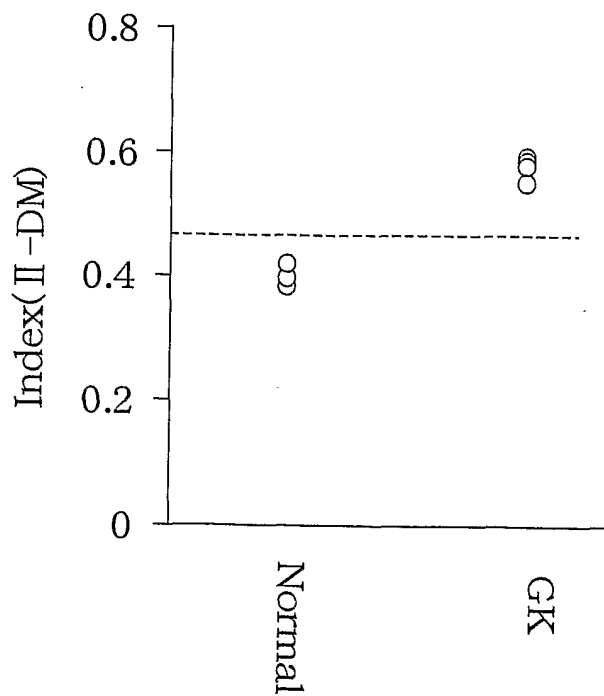
第60図



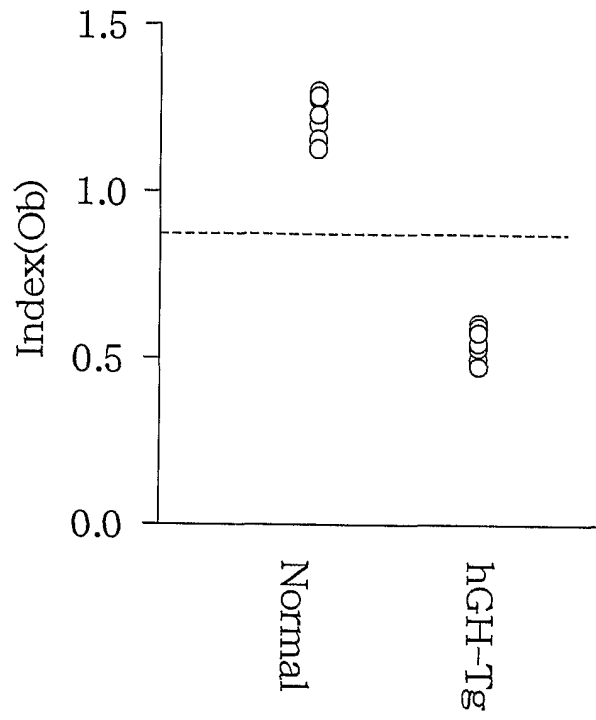
第61図



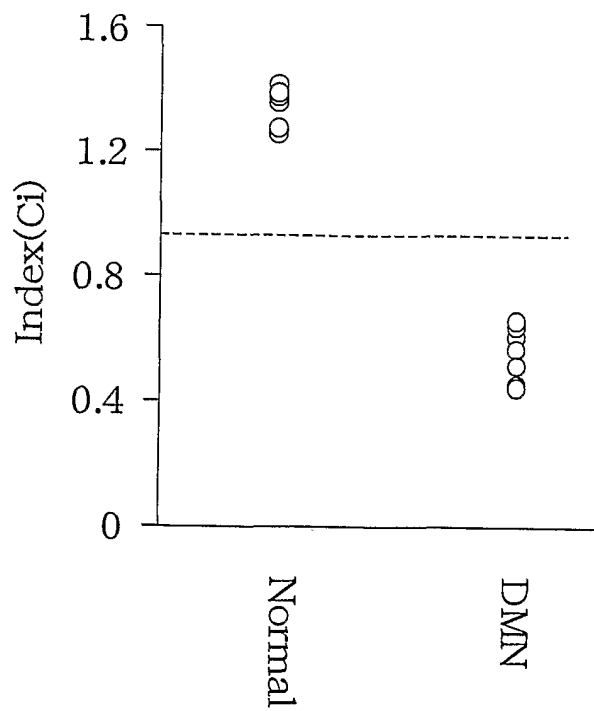
第62図



第63図

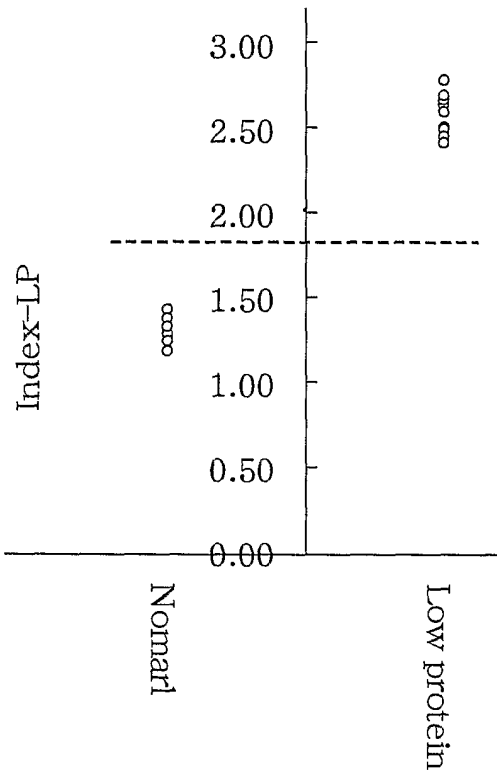


第64図

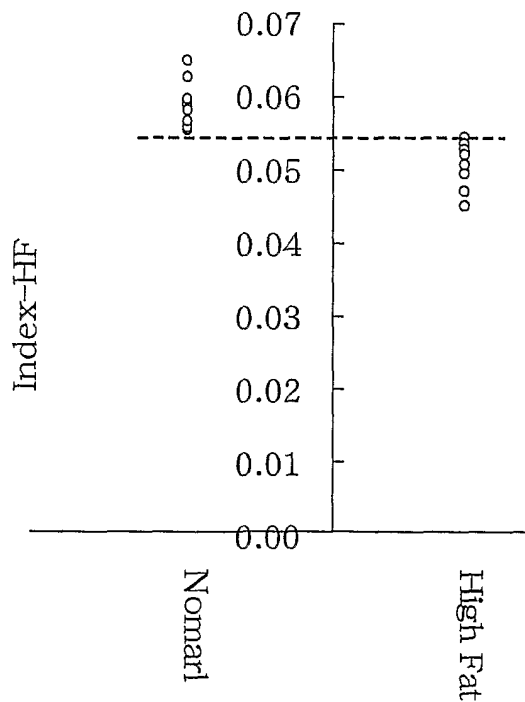


52/57

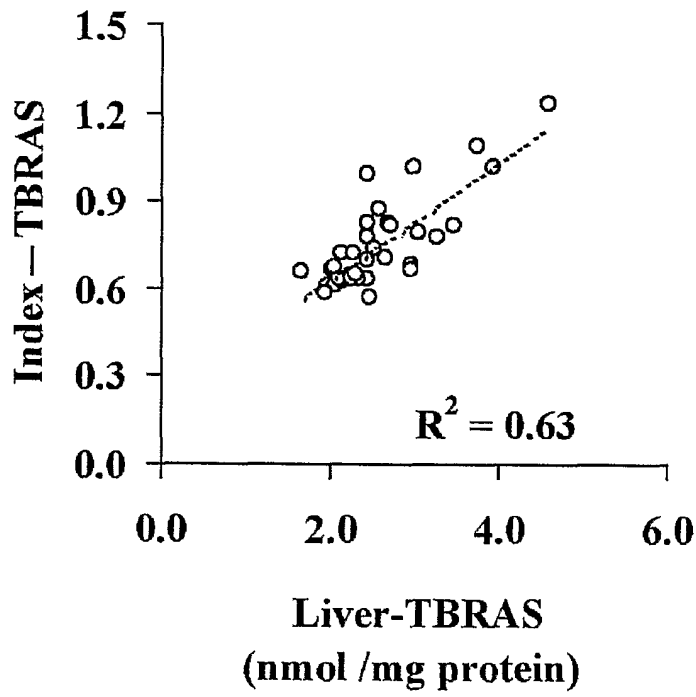
第65図



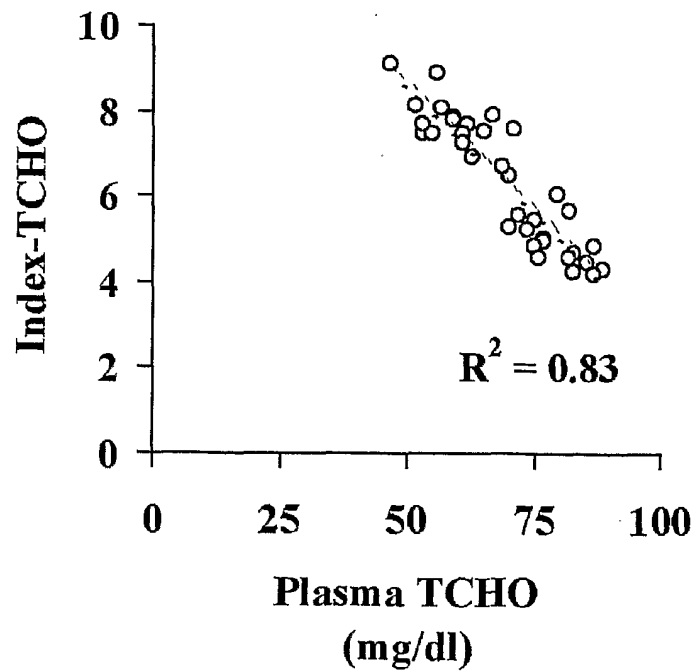
第66図



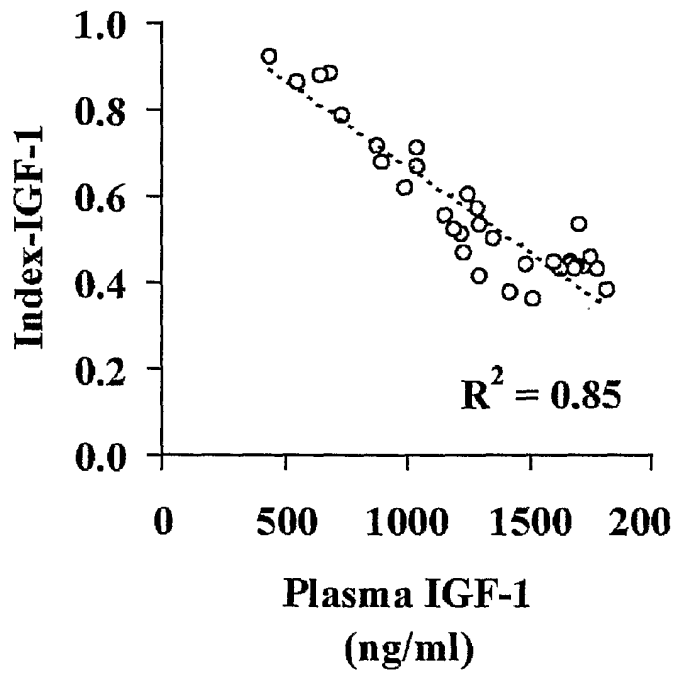
第67図



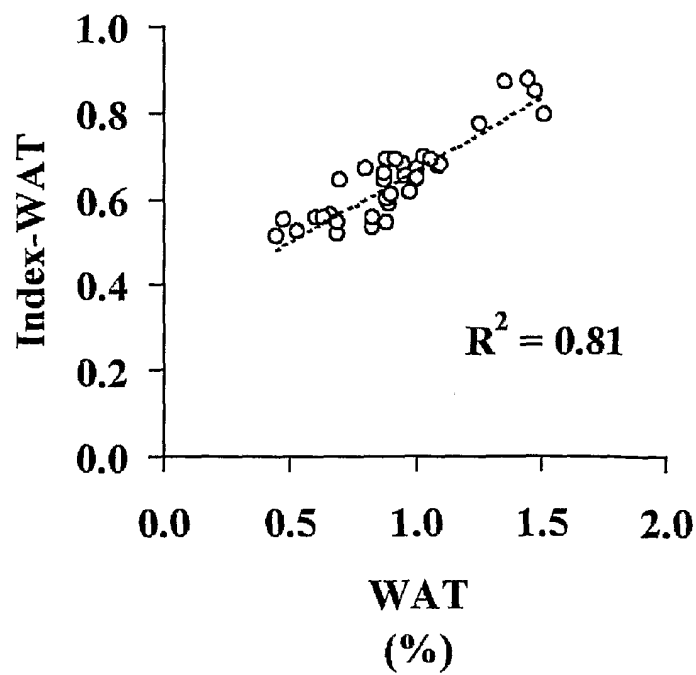
第68図



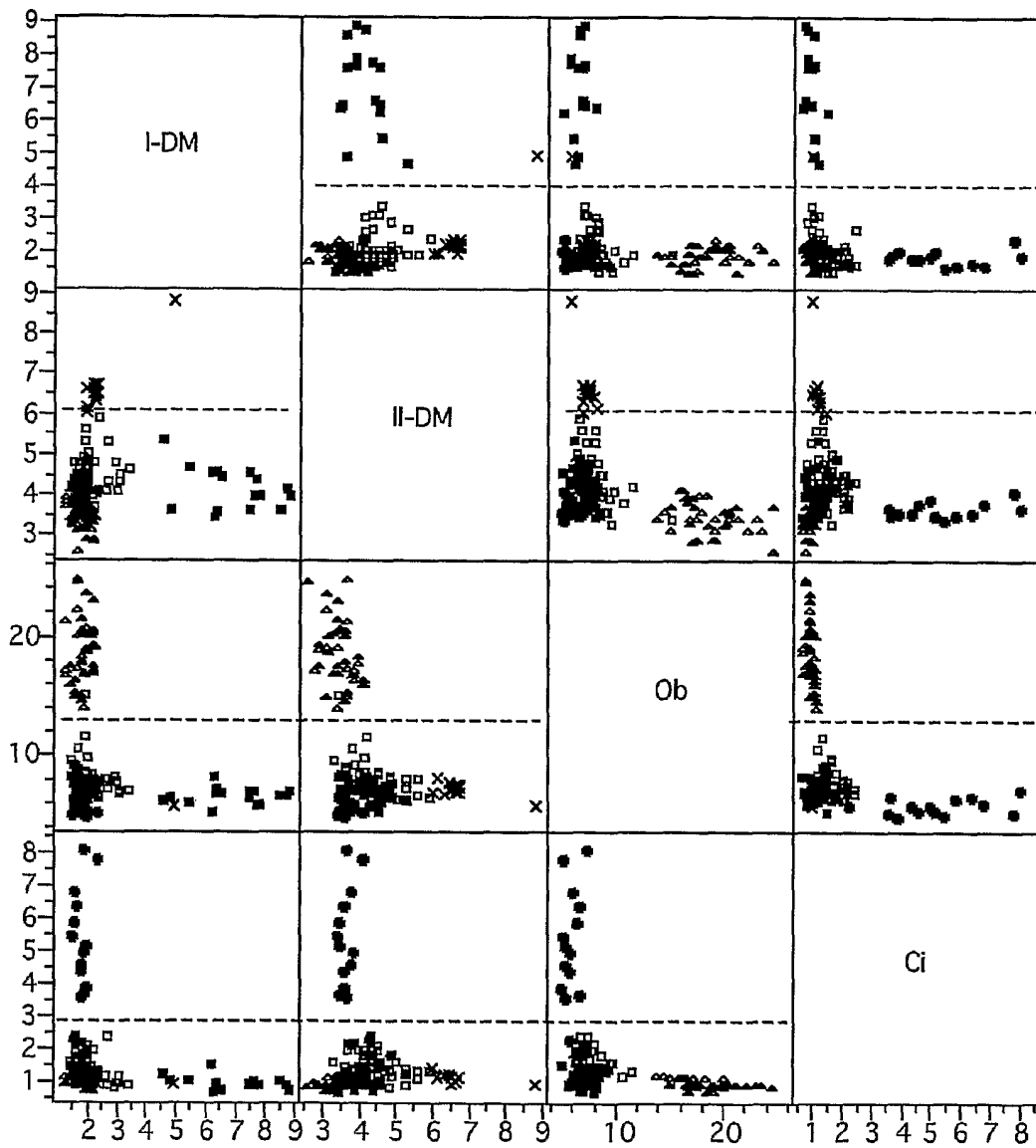
第69図



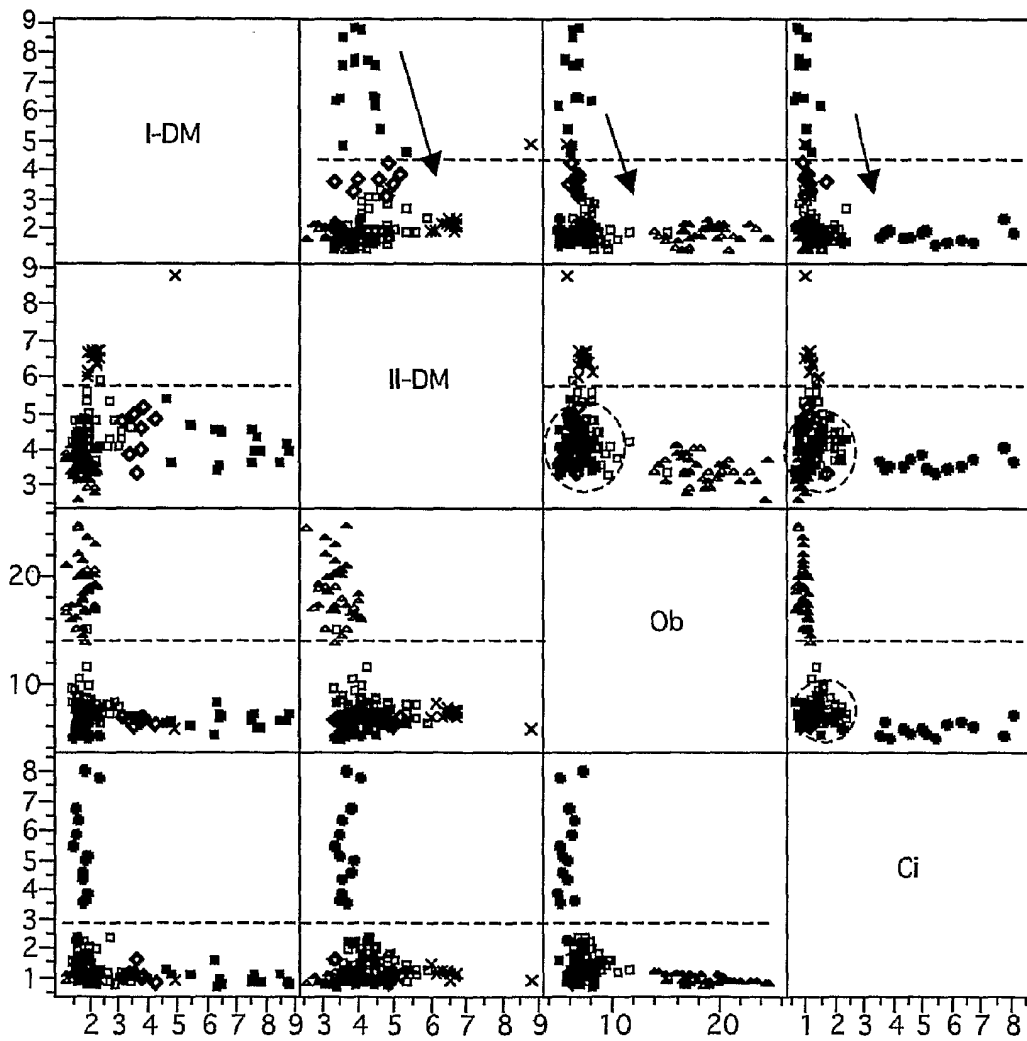
第70図



第71図

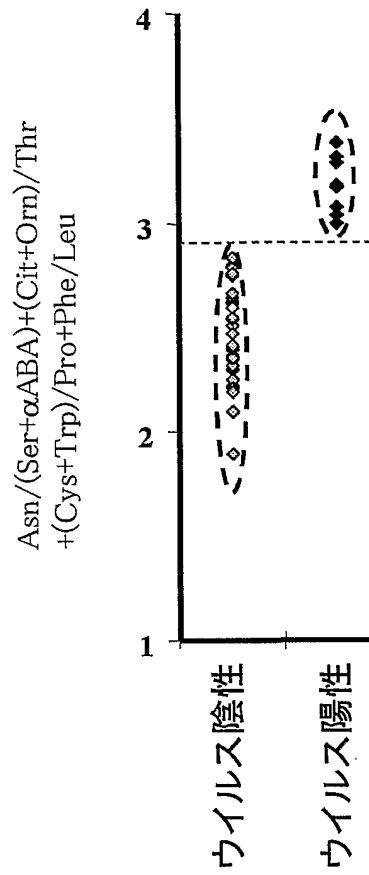


第72図

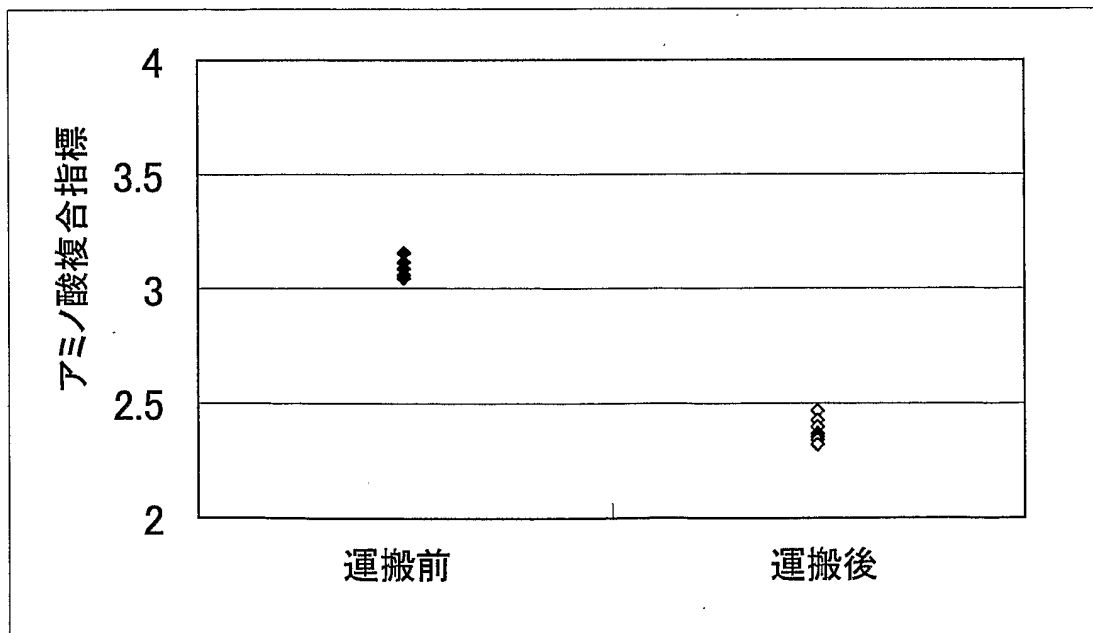


57/57

第73図



第74図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/15713

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61B5/00, 5/14, G01N33/48, 33/49

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61B5/00-5/22, G01N33/48-33/49

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2004	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 6-20459 B2 (Sumitomo Electric Industries, Ltd.), 23 March, 1994 (23.03.94), Full text; all drawings & US 5054915 A & EP 316812 A1 & DE 3887639 C & CA 1328018 A & RU 2058747 C & CN 1037213 A & KR 9102651 B	1-18, 26, 28, 31, 33
A	US 5687716 A (Peter Kaufmann, Hakan, Beving, Nils U. Olsson), 18 November, 1997 (18.11.97), Full text; all drawings & WO 97017891 A1 & EP 1011417 A1 & AU 7680196 A	1-18, 26, 28, 31, 33

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 08 March, 2004 (08.03.04)	Date of mailing of the international search report 23 March, 2004 (23.03.04)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15713

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 11-504739 A (Horus Therapeutics, Inc.), 27 April, 1999 (27.04.99), Full text; all drawings & WO 96012187 A1 & WO 97005553 A1 & US 5769074 A & US 6248063 B1 & US 6306087 B1 & EP 842475 A1 & DE 69610926 T & CA 1194045 A & AU 717449 B & AT 197511 T & DK 842475 T & ES 2152548 T & PT 842475 T & CN 1194045 A & NZ 315428 A	1-18, 26, 28, 31, 33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15713

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 19-25, 27, 29, 30, 32, 34, 35

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

In claims 19-25, 27, 29, 30, 32, 34, 35, the specific cooperative relationship between a computer and hardware resources is unclear. Therefore, the inventions are not considered as "a creation of a technical idea using natural laws". The inventions of claims 27, 32 (Continued to extra sheet.)

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions of claims 1-18 relate to "an organism condition information processor", "an organism condition information processing method", and "an organism condition information managing system", while the inventions of claims 26, 28, 31, 33 relate to "a hepatic fibrosis judging device" and "a hepatic fibrosis judging system"

Comparing the inventions of claims 1-18 with those of claims 26, 28, 31, 33, the inventions of claims 26, 28, 31, 33 do not involve the technical features of claims 1-18, i.e., "correlation formula setting means (in claims 7-12, "a correlation formula setting step")" and "organism condition simulation means (Continued to extra sheet.)"

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15713

Continuation of Box No. I-1 of continuation of first sheet(1)

substantially relate to a diagnostic method practiced on the human and hence fall in the item prescribed in section 42 of the Regulations under the International Application Law.

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet(1)

(in claims 7-12, "organism condition simulation step")".

Therefore, there is no technical feature common to claims 1-18 and those of claims 26, 28, 31, 33. Consequently no technical relationship within the meaning of PCT Rule 12 can be seen.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61B5/00, 5/14, G01N33/48, 33/49

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61B5/00-5/22, G01N33/48-33/49

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2004年
日本国登録実用新案公報	1994-2004年
日本国実用新案登録公報	1996-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 6-20459 B2 (住友電気工業株式会社) 1994. 03. 23, 全文, 全図 & US5054915 A & EP 316812 A1 & DE3887639 C & CA13 28018A & RU2058747 C & CN10372 13A & KR9102651 B	1-18, 2 6, 28, 3 1, 33
A	US 5687716 A (Peter Kaufmann, Ha kan, Beving, Nils U. Olsson) 1997. 11. 18, 全文, 全図 & WO97017891 A1 & EP1011417 A1 & AU7680196 A	1-18, 2 6, 28, 3 1, 33

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 08. 03. 2004

国際調査報告の発送日 23. 3. 2004

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
荒巻 慎哉
2W 8703
電話番号 03-3581-1101 内線 3290

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 11-504739 A (Horus Therapeutics, Inc.) 1999. 04. 27, 全文, 全図 & WO 96012187 A1 & WO97005553 A1 & US5769074 A & US6248063 B1 & US6306087 B1 & EP842475 A1 & DE 69610926 T & CA1194045A & AU717449 B & AT197511 T & DK842475 T & ES2152548 T & PT842475 T & CN1194045 A & NZ315428 A	1-18, 26, 28, 31, 33

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見(第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 19-25, 27, 29, 30, 32, 34, 35 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲19-25, 29, 30, 34, 35は、コンピュータにおけるハードウェア資源との具体的な協働関係が特定されていないので、「自然法則を利用した技術的思想の創作」であるとは認められず、また、請求の範囲27, 32は、実質的に人間を診断する方法と認められ、国際出願法施行規則第42条に定める事項を内容とするものに該当する。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見(第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-18は、「生体状態情報処理装置」、「生体状態情報処理方法」、「生体状態情報管理システム」に関する発明であり、他方、請求の範囲26, 28, 31, 33は、「肝線維化判定装置」、「肝線維化判定システム」に関する発明である。

請求の範囲1-18と請求の範囲26, 28, 31, 33とを比較してみると、請求項26, 28, 31, 33は、請求の範囲1-18の技術的特徴である「相関式設定手段(請求の範囲7-12では、「相関式設定ステップ」)」及び「生体状態シミュレーション手段(請求の範囲7-12は「生体状態シミュレーションステップ」)」を具備していない。

したがって、請求の範囲1-18と、請求の範囲26, 28, 31, 33の間に共通の事項は存在しないので、PCT規則12の意味における技術的な関連を見いだせない。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。