

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2016-102797

(P2016-102797A)

(43) 公開日 平成28年6月2日(2016.6.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/64 (2006.01)	GO 1 N 33/64	2 G O 4 5
GO 1 N 33/68 (2006.01)	GO 1 N 33/68	4 C O 8 6
GO 1 N 33/70 (2006.01)	GO 1 N 33/70	
GO 1 N 33/72 (2006.01)	GO 1 N 33/72 A	
GO 1 N 33/92 (2006.01)	GO 1 N 33/92 A	
審査請求 有 請求項の数 20 O L (全 177 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-236454 (P2015-236454)	(71) 出願人	502373592
(22) 出願日	平成27年12月3日 (2015.12.3)		メタボロン インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2014-218116 (P2014-218116) の分割		アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 ダ ラム スイート 1 キャピトラ ドライ ブ 800
原出願日	平成20年7月17日 (2008.7.17)	(74) 代理人	110000855
(31) 優先権主張番号	60/950,286		特許業務法人浅村特許事務所
(32) 優先日	平成19年7月17日 (2007.7.17)	(72) 発明者	ホウ、ユン、フウ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国、ノースカロライナ、チャ ペル ヒル、マノーラ レイン 107
(31) 優先権主張番号	61/037,628	(72) 発明者	チリラ、コステル
(32) 優先日	平成20年3月18日 (2008.3.18)		アメリカ合衆国、ノースカロライナ、ダラ ム、レイクミスト サークル 4
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 糖尿病前症、心血管疾患及びその他のメタボリックシンドローム関連障害のバイオマーカー並びにその使用方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 インスリン抵抗性、糖尿病前症、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症及び心筋症と関連するバイオマーカーに関する。

【解決手段】 バイオマーカーを、インスリン抵抗性、糖尿病前症、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症及び心筋症のバイオマーカーとして用いる方法、さらに、対象のそれぞれの障害又は状態を調節する方法、また、インスリン抵抗性、糖尿病前症、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症及び心筋症のバイオマーカーとして一連の小分子実体を含む。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象における糖処理速度を予測するための方法であって、
 対象からの生体試料を分析して、2-ヒドロキシ酪酸のレベルを決定すること、及び、
 対象における糖処理速度を予測するために、該2-ヒドロキシ酪酸のレベルを2-ヒドロキシ酪酸の糖処理参照レベルと比較すること、
 を含む、上記方法。

【請求項 2】

リノレオイル L P C、オレイン酸、グリシン、トリゴネリン（N-メチルニコチネート）、ヒドロケイ皮酸、パントテン酸、クレアチン、キサントシン、マンノース、3-ヒドロキシ酪酸、 α -ケトグルタル酸、3-メチル-2-オキソ酪酸、3-メチル-2-オキソ吉草酸、4-メチル-2-オキソペンタン酸、イソロイシン、ロイシン、フェニルアラニン、セリン、チロシン、オレオイル L P C、グリセロホスホリルコリン（G P C）、ドコサテトラエン酸及びバリンからなる群から選択される1種又は複数のさらなるバイオマーカーのレベルを決定することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

予測糖処理速度を用いて、対象のインスリン感受性のレベルを決定する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

1 種又は複数のさらなるバイオマーカーが、リノレオイル L P C、オレイル L P C、オレイン酸及びグリセロリン酸コリン（G P C）からなる群から選択される、請求項 2 に記載の方法。

20

【請求項 5】

空腹時血漿インスリン、空腹時血漿グルコース、空腹時血漿プロインスリン、空腹時遊離脂肪酸、H D L-コレステロール、L D L-コレステロール、C-ペプチド、アディポネクチン、ペプチド Y Y、ヘモグロビン A 1 C、ウエスト周囲、体重又は肥満度指数の対象の測定値を決定することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

対象を耐糖能に従って、正常耐糖能（N G T）、空腹時耐糖能異常（I F G）、耐糖能異常（I G T）又は糖尿病を有するとして分類するための方法であって、

30

対象からの生体試料を分析して、2-ヒドロキシ酪酸のレベルを決定すること、及び、
 対象を N G T、I F G、I G T 又は糖尿病を有するとして分類するために、該試料中の2-ヒドロキシ酪酸のレベルを2-ヒドロキシ酪酸の耐糖能参照レベルと比較すること、
 を含む、上記方法。

【請求項 7】

対象からの生体試料を分析して、該試料中の耐糖能に関する1種又は複数のさらなるバイオマーカーのレベルを決定することであって、該1種又は複数のさらなるバイオマーカーが、表 4、5、6、7、8、9 A、9 B 中に列挙されるバイオマーカー及びそれらの組合せから選択され、及び、対象を N G T、I F G、I G T 又は糖尿病を有するとして分類するために、該試料中の1種又は複数のさらなるバイオマーカーのレベルを該1種又は複数のさらなるバイオマーカーの耐糖能参照レベルと比較すること、をさらに含む、請求項 6 に記載の方法。

40

【請求項 8】

1 種又は複数のさらなるバイオマーカーが、リノレオイル L P C、トリゴネリン（N-メチルニコチネート）、ヒドロケイ皮酸、パントテン酸、クレアチン、オレイン酸、キサントシン、マンノース、3-ヒドロキシ酪酸、 α -ケトグルタル酸、3-メチル-2-オキソ酪酸、3-メチル-2-オキソ吉草酸、4-メチル-2-オキソペンタン酸、グリシン、イソロイシン、ロイシン、フェニルアラニン、セリン、チロシン、オレオイル L P C、リノレン酸、リノール酸、グリセロホスホリルコリン（G P C）、ステアリン酸、ドコサテトラエン酸及びバリンからなる群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

50

【請求項 9】

1 種又は複数のさらなるバイオマーカーが、リノレオイル L P C、パントテン酸及び 4-メチル-2-オキソペンタン酸からなる群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

1 種又は複数のさらなるバイオマーカーが、トリゴネリン (N-メチルニコチネート)、ヒドロケイ皮酸、クレアチン、オレイン酸、キサントシン、マンノース、3-ヒドロキシ酪酸、 α -ケトグルタル酸、3-メチル-2-オキソ酪酸、3-メチル-2-オキソ吉草酸、グリシン、イソロイシン、ロイシン、フェニルアラニン、セリン、チロシン、オレオイル L P C、リノレン酸、リノール酸、グリセロホスホリルコリン (G P C)、ステアリン酸、ドコサテトラエン酸及びバリンからなる群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

10

【請求項 11】

空腹時血漿インスリン、空腹時血漿グルコース、空腹時血漿プロインスリン、空腹時遊離脂肪酸、H D L-コレステロール、L D L-コレステロール、C-ペプチド、アディポネクチン、ペプチド Y Y、ヘモグロビン A 1 C、ウエスト周囲、体重及び肥満度指数の対象の測定値の 1 種又は複数を決定することをさらに含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 12】

決定されたバイオマーカーのレベル、決定された 1 種又は複数のさらなるバイオマーカーのレベル、及び、数学モデルにおける対象の 1 種又は複数の決定された測定値の 1 種又は複数をを用いて、対象を N G T、I F G、I G T 又は糖尿病を有するとして分類することをさらに含む、請求項 6 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 13】

対象におけるインスリン抵抗性の進行又は退縮をモニタリングするための方法であって、

対象からの生体試料を分析して、該試料中の 2-ヒドロキシ酪酸のレベルを決定すること、及び、

対象におけるインスリン抵抗性の進行又は退縮をモニタリングするために、該試料中の 2-ヒドロキシ酪酸のレベルを 2-ヒドロキシ酪酸のインスリン抵抗性進行及び／又はインスリン抵抗性退縮参照レベルと比較すること、

を含む、上記方法。

30

【請求項 14】

生体試料を分析して、リノレオイル L P C、オレオイル L P C、オレイン酸、リノレン酸、リノール酸、グリセロホスホリルコリン (G P C) 及びステアリン酸からなる群から選択される 1 種又は複数のさらなるバイオマーカーのレベルを決定すること、及び、対象におけるインスリン抵抗性の進行又は退縮をモニタリングするために、該試料中の 1 種又は複数のさらなるバイオマーカーのレベルを該 1 種又は複数のさらなるバイオマーカーのインスリン抵抗性進行及び／又はインスリン抵抗性退縮参照レベルと比較すること、をさらに含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

インスリン抵抗性治療の有効性をモニタリングするための方法であって、

対象からの第 1 の生体試料を分析して、第 1 の時点で対象から得られた第 1 の試料における 2-ヒドロキシ酪酸のレベルを決定すること、

インスリン抵抗性について対象を治療すること、対象からの第 2 の生体試料を分析して、治療後の第 2 の時点で対象から得られた第 2 の試料における 2-ヒドロキシ酪酸のレベルを決定すること、

該第 1 の試料中の 2-ヒドロキシ酪酸のレベルを、該第 2 の試料中の 2-ヒドロキシ酪酸のレベルと比較して、インスリン抵抗性治療の有効性を評価すること、

を含む方法。

40

【請求項 16】

治療が、対象に治療薬を投与することを含む、請求項 15 に記載の方法。

50

【請求項 17】

治療薬がインスリン増感剤である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

インスリン増感剤がチアゾリジンジオンである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

治療が対象のライフスタイル改善を含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 20】

生体試料が、血液、血漿又は血清である、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、その全文が参照として本明細書に組み込まれる 2007 年 7 月 17 日に出願された米国仮出願第 60/950,286 号及び 2008 年 3 月 18 日に出願された米国仮出願第 61/037,628 号の利益を主張する。

【0002】

本発明は、概して、インスリン抵抗性、心血管疾患及びメタボリックシンドローム関連障害と相関しているバイオマーカー、バイオマーカーを同定する方法及びそれらのバイオマーカーに基づく方法に関する。

20

【背景技術】

【0003】

糖尿病は、1 型（早期発症型）又は 2 型（成人発症型）のいずれかに分類され、2 型は、糖尿病の症例の 90～95% を含む。糖尿病は、個体に影響を及ぼし始めるのは疾患過程における最終段階であり、かなり後に糖尿病の診断がなされる。2 型糖尿病は、10～20 年かけて発症し、インスリンに対する感受性の障害（インスリン抵抗性）によるグルコースを利用する能力（グルコース利用）の障害に起因する。

【0004】

糖尿病前症では、組織がグルコースを代謝するのを補助することにおいて、インスリンはあまり有効ではなくなる。糖尿病前症は、糖尿病症状が明らかとなる 20 年前には早くにも検出可能であり得る。研究により、この段階で、患者はほとんど症状を示さないが、長期の生理学的損傷がすでに始まっていることがわかっている。これらの個体の最大 60% が、10 年以内に 2 型糖尿病に進行する。

30

【0005】

米国糖尿病協会（American Diabetes Association）（ADA）は、糖尿病前症の患者を検出するためのルーチンスクリーニングを推奨している。糖尿病前症のための現在のスクリーニング法として、空腹時血漿グルコース（FPG）検査、経口グルコース負荷試験（OGTT）、空腹時インスリン検査及び高インスリン正常血糖クランプ（HI クランプ）が挙げられる。最初の 2 種の検査は臨床的に用いられているが、後者の 2 種の検査は、研究において広く用いられており、臨床では稀である。さらに、空腹時グルコース及びインスリンレベルと一緒に考慮する数学的手段（例えば、HOMA、QUICKI）が提案されている。しかし、正常血漿インスリン濃度は、個体間並びに個体内で 1 日を通じて大きく異なる。さらに、これらの方法は、可変性及び実験室間の方法論的な相違という問題を抱え、グルコースクランプ研究と厳密に相関しない。

40

【0006】

世界中で、推定 1 億 9400 万人の成人が、2 型糖尿病であり、この数は、主に、西洋化した社会における肥満症の流行によって、2025 年には 3 億 3300 万人に増大すると予測されている。米国では、インスリン抵抗性のレベルにもよるが、5 千 4 百万人を超える成人が前糖尿病患者であると推測されている。米国では、年に、およそ 150 万の 2 型糖尿病の新規症例がある。毎年の糖尿病に対する米国医療費は、1740 億ドルと推定

50

される。この数字は、2002年から32%を超えて上がっている。米国などの先進工業国では、医療費の約25%が血糖コントロールを治療し、50%が糖尿病と関連している全般的な医療と関連しており、費用の残りの25%が長期の合併症、主に、心血管疾患を治療するよう回される。医療費の分布並びにインスリン抵抗性が心血管疾患及び糖尿病進行における直接の原因因子である事実を考慮すると、心血管疾患が、糖尿病患者について観察される死亡率の70～80%を占めることは驚くべきことではない。2型糖尿病を検出及び予防することは、重要な医療の優先事項となっている。

【0007】

糖尿病はまた、その他の疾患若しくは状態の発症につながる可能性があり、又はメタボリックシンドローム及び心血管疾患などの状態の発生における危険因子である。メタボリックシンドロームは、個体における一連の危険因子の集団化である。米国心臓協会（American Heart Association）によれば、これらの危険因子として、腹部肥満症、グルコースを適切に処理する能力の低下（インスリン抵抗性又はグルコース不耐性）、異脂肪血症（高トリグリセリド、高LDL、低HDLコレステロール）、高血圧症、血栓形成促進性状態（血液中の、高フィブリノゲン又はプラスミノゲンアクチベーター阻害薬-1）及び炎症誘発性状態（血液中の、C反応性タンパク質の上昇）が挙げられる。メタボリックシンドロームはまた、シンドロームX、インスリン抵抗性症候群、肥満症候群、代謝異常症候群及びリーベン（Reaven's）症候群としても知られている。メタボリックシンドロームであると診断された患者は、糖尿病、心疾患及び血管疾患の発症の危険が高い。米国では、成人の20%（>5000万人）がメタボリックシンドロームを有すると推測されている。年齢にかかわらず誰にも影響を及ぼし得るが、罹患率は、年齢が高まるほど、活動的ではない、大幅な過体重、特に過剰の腹部脂肪を有する個体において、増大する。

【0008】

2型糖尿病は、米国では、糖尿病の最もよくある形である。米国糖尿病基金（American Diabetes Foundation）によれば、90%を超える米国糖尿病患者が2型糖尿病を患っている。2型糖尿病の個体は、インスリン抵抗性の増大及びインスリン分泌の低下の組合せを有し、これらが組み合わさって高血糖症を引き起こす。ほとんどの2型糖尿病の人は、メタボリックシンドロームを有する。

【0009】

メタボリックシンドロームの診断は、個体における3種以上の危険因子の集団化に基づく。メタボリックシンドロームを診断するための広く受け入れられている判定基準はない。米国コレステロール教育プログラム（National Cholesterol Education Program）（NCEP）成人治療パネルIII（ATP III）によって提案される判定基準にわずかな改変を加えたものが現在推奨されており、広く用いられている。

【0010】

米国心臓協会及び米国国立心肺血液研究所（National Heart, Lung, and Blood Institute）は、メタボリックシンドロームは、これらの要素：ウエスト周囲の増大（男性-40インチ（102cm）以上）、女性-35インチ（88cm）以上；トリグリセリドの上昇（150mg/dL以上）；HDL（善玉）コレステロールの低下（男性-40mg/dL未満、女性-50mg/dL未満）；血圧の上昇（130/85mmHg以上）；空腹時血糖の上昇（100mg/dL以上）のうち3以上の存在として同定されると推奨した。

【0011】

2型糖尿病は、ゆっくりと発生し、2型糖尿病であるということを、別の状態のために、又は定期健診の一環として行われた血液検査によって最初に知る人が多い。いくつかの場合には、2型糖尿病は、眼、腎臓又はその他の臓器に対する損傷が生じるまで検出されない場合もある。メタボリックシンドローム又は2型糖尿病を発症する危険にある個体を同定するために、プライマリーケア提供者によって施され得る、客観的な、生化学的評価

(例えば、実験室試験)に対する必要性が存在する。

【0012】

糖尿病前症及び糖尿病の有病率が、世界的流行の割合でますます増大しているので、糖尿病前症及び糖尿病に対する病態生理学的進行の機序を反映する、最新の、より革新的な分子診断が必要とされている。肥満症の流行を映して、糖尿病前症及び糖尿病は、広く予防可能であるが、臨床疾患の進行の無症候性のために診断されないか、診断されるのが遅すぎることが多い。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

したがって、2型糖尿病を発症する危険にある糖尿病前症を同定でき、インスリン抵抗性の患者において疾患進行の危険を決定することができる診断用バイオマーカー及び検査に対する必要性が満たされていない。インスリン抵抗性バイオマーカー及び糖尿病検査は、糖尿病前症の対象において糖尿病発症の危険をより良好に同定及び決定でき、疾患発症及び進行及び／又は退縮をモニタリングでき、新規治療的処置が開発されるのを可能にし、糖尿病前症の逆転及び／又は糖尿病の予防に対する効力について治療薬を試験するために使用され得る。さらに、前糖尿病及び糖尿病治療薬候補の有効性及び安全性をより効率的に評価するために診断用バイオマーカーの必要性が存在する。

【課題を解決するための手段】

【0014】

一実施形態では、本開示内容は、対象においてインスリン抵抗性を診断する方法であって、対象から得た生体試料を分析して、試料中のインスリン抵抗性に関する1種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定するステップであって、1種又は複数のバイオマーカーが、表4、5、6、7、8、9A、9B、27、28、29中に列挙される1種又は複数のバイオマーカー及びそれらの組合せから選択されるステップと、試料中の1種又は複数のバイオマーカーのレベルを、1種又は複数のバイオマーカーのインスリン抵抗性陽性及び／又はインスリン抵抗性陰性参照レベルと比較して、対象がインスリン抵抗性であるかどうかを診断するステップとを含む方法を提供する。

【0015】

別の実施形態では、本開示内容は、対象における糖処理速度を予測する方法であって、対象から得た生体試料を分析して、試料中のインスリン抵抗性に関する1種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定するステップであって、1種又は複数のバイオマーカーが、表4、5、6、7、8、9A、9B中に列挙される1種又は複数のバイオマーカー及びそれらの組合せから選択されステップと、試料中の1種又は複数のバイオマーカーのレベルを、1種又は複数のバイオマーカーの糖処理参照レベルと比較して、対象における糖処理速度を予測するステップとを含む方法を提供する。

【0016】

本開示内容はまた、対象を耐糖能に従って正常耐糖能(NGT)から空腹時耐糖能異常(IFG)又は耐糖能異常(IGT)、2型糖尿病までに分類する方法であって、対象から得た生体試料を分析して、試料中の耐糖能に関する1種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定するステップであって、1種又は複数のバイオマーカーが、表4、5、6、7、8、9A、9B中に列挙される1種又は複数のバイオマーカー及びそれらの組合せから選択されるステップと、試料中の1種又は複数のバイオマーカーのレベルを、1種又は複数のバイオマーカーの耐糖能参照レベルと比較して対象をNGT、IFG、IGT又は糖尿病を有すると分類するステップとを含む方法を提供する。

【0017】

2型糖尿病の発症に対する対象の感受性を決定する方法であって、対象から得た生体試料を分析して、試料中の糖尿病前症に関する1種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定するステップであって、1種又は複数のバイオマーカーが、表4、5、6、7、8、9A、9B中に列挙される1種又は複数のバイオマーカー及びそれらの組合せから選択され

10

20

30

40

50

るステップと、試料中の１種又は複数のバイオマーカのレベルを、１種又は複数のバイオマーカの糖尿病陽性及び／又は糖尿病陰性参照レベルと比較して、対象が２型糖尿病の発症に対して感受性であるかどうかを診断するステップとを含む方法をさらに提供する。

【００１８】

本開示内容はまた、対象におけるインスリン抵抗性スコアを決定する方法であって、対象から得た生体試料を分析して、試料中の１種又は複数のバイオマーカのレベルを決定するステップであって、１種又は複数のバイオマーカが、表４、５、６、７、８、９Ａ、９Ｂ中に列挙される１種又は複数のバイオマーカ及びそれらの組合せから選択されるステップと、試料中の１種又は複数のバイオマーカのレベルを、１種又は複数のバイオマーカのインスリン抵抗性参照レベルと比較して、対象のインスリン抵抗性スコアを決定するステップとを含む方法を提供する。

10

【００１９】

別の実施形態では、本開示内容は、対象における糖尿病前症の進行又は退縮をモニタリングする方法であって、対象から得た生体試料を分析して、試料中の糖尿病前症に関する１種又は複数のバイオマーカのレベルを決定するステップであって、１種又は複数のバイオマーカが、表４、５、６、７、８、９Ａ、９Ｂ中に列挙される１種又は複数のバイオマーカ及びそれらの組合せから選択されるステップと、試料中の１種又は複数のバイオマーカのレベルを、１種又は複数のバイオマーカの糖尿病前症進行及び／又は糖尿病前症退縮参照レベルと比較して、対象における糖尿病前症の進行又は退縮をモニタリングするステップとを含む方法を提供する。

20

【００２０】

さらに別の実施形態では、本開示内容は、インスリン抵抗性治療の有効性をモニタリングする方法であって、対象から得た第１の生体試料を分析して、糖尿病前症に関する１種又は複数のバイオマーカのレベルを決定するステップであって、第１の試料が第１の時点で対象から得られ、１種又は複数のバイオマーカが、表４、５、６、７及び８中に列挙される１種又は複数のバイオマーカ並びにそれらの組合せから選択されるステップと、インスリン抵抗性について対象を治療するステップと、対象から得た第２の生体試料を分析して、１種又は複数のバイオマーカのレベルを決定するステップであって、第２の生体試料が治療後の第２の時点で対象から得られるステップと、第１の試料中の１種又は複数のバイオマーカのレベルを、第２の試料中の１種又は複数のバイオマーカのレベルと比較して、インスリン抵抗性を治療するための治療の有効性を評価するステップとを含む方法を提供する。

30

【００２１】

本開示内容は、対象が、メタボリックシンドロームを有するかどうかを診断する方法であって、対象から得た生体試料を分析して、試料中のメタボリックシンドロームに関する１種又は複数のバイオマーカのレベルを決定するステップであって、１種又は複数のバイオマーカが、表１２及び１３中に列挙される１種又は複数のバイオマーカから選択されるステップと、生体試料を分析して、糖処理、肥満症及び／又は心血管疾患に関する１種又は複数のバイオマーカのレベルを決定するステップであって、糖処理、肥満症及び／又は心血管疾患に関する１種又は複数のバイオマーカが、表４、５、６、７、８、９Ａ、９Ｂ、１４、１５、１６、１７、２１、２２、２３、２５、２６、２７、２８中に同定される１種又は複数のバイオマーカ及びそれらの組合せから選択されるステップと、試料中の１種又は複数のバイオマーカのレベルを、１種又は複数のバイオマーカのそれぞれの障害陽性及び／又は障害陰性参照レベルと比較して、対象がメタボリックシンドロームを有するかどうかを診断するステップとを含む方法をさらに提供する。

40

【００２２】

別の実施形態では、本開示内容は、対象において心血管疾患を診断する方法であって、対象から得た生体試料を分析して、試料中の心血管疾患に関する１種又は複数のバイオマーカレベルを決定するステップであって、１種又は複数のバイオマーカが、表１４、

50

15、16、17、21、22、23、25中に列挙される1種又は複数のバイオマーカー及びそれらの組合せから選択されるステップと、試料中の1種又は複数のバイオマーカーのレベルを、1種又は複数のバイオマーカーの疾患陽性及び／又は疾患陰性参照レベルと比較して、対象が心筋症又はアテローム性動脈硬化症を有するかどうかを診断するステップを含む方法を提供する。

【0023】

本開示内容は、対象が肥満になる素因があるかどうかを決定する方法であって、対象から得た生体試料を分析して、試料中の肥満症に関する1種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定するステップであって、1種又は複数のバイオマーカーが、表26中に列挙される1種又は複数のバイオマーカーから選択されるステップと、試料中の1種又は複数のバイオマーカーのレベルを、1種又は複数のバイオマーカーの肥満症陽性及び／又は肥満症陰性及び／又は痩せ陽性及び／又は痩せ陰性参照レベルと比較して、対象が肥満症に対して感受性であるかどうかを決定するステップとを含む方法をさらに提供する。

10

【0024】

なおさらなる実施形態では、本開示内容は、治療薬が対象において体重増加を誘発できるかどうかを決定する方法であって、治療薬を受けている対象から得た生体試料を分析して、試料中の肥満症に関する1種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定するステップであって、1種又は複数のバイオマーカーが、表26中に列挙される1種又は複数のバイオマーカーから選択されるステップと、試料中の1種又は複数のバイオマーカーのレベルを、1種又は複数のバイオマーカーの肥満症陽性及び／又は肥満症陰性及び／又は痩せ陽性及び／又は痩せ陰性参照レベルと比較して、対象が体重増加に対して感受性があるかどうかを決定するステップとを含む方法を提供する。

20

【0025】

本開示内容はまた、糖尿病前症又は糖尿病のための一連の治療に対する対象の応答を予測する方法であって、対象から得た生体試料を分析して、糖尿病前症に関する1種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定するステップであって、1種又は複数のバイオマーカーが、表27中に列挙される1種又は複数のバイオマーカーから選択されるステップと、試料中の1種又は複数のバイオマーカーのレベルを、1種又は複数のバイオマーカーの治療の治療陽性及び／又は治療陰性参照レベルと比較して、対象が一連の治療に対して応答する可能性があるかどうかを予測するステップとを含む方法を提供する。

30

【0026】

本開示内容はまた、糖尿病前症又は糖尿病のための治療に対する対象の応答をモニタリングする方法であって、対象から得た第1の生体試料を分析して、糖尿病前症に関する1種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定するステップであって、第1の試料が、第1の時点で対象から得られ、1種又は複数のバイオマーカーが、表28中に列挙される1種又は複数のバイオマーカーから選択されるステップと、対象に組成物を投与するステップと、対象から得た第2の生体試料を分析して、1種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定するステップであって、第2の試料が、組成物の投与後の第2の時点で対象から得られるステップと、第1の試料中の1種又は複数のバイオマーカーのレベルを、第2の試料中の1種又は複数のバイオマーカーのレベルと比較して、糖尿病前症又は糖尿病を治療するための組成物の有効性を評価するステップとを含む方法を提供する。

40

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】代謝産物の数の関数として、Rd相関の平均 R^2 値を示すグラフを提供する図である。化合物の数が増大するにつれ（右から左）、Rd相関の r -二乗値（Y）は、最適数（ $n < 30$ ）に達するまで増大し、変数選択は、およそ30の最初の変数については、おおよそ安定であることを示す。

【図2】代謝産物の数の関数として、Rd相関の平均 R^2 値を示すグラフを提供する図である。化合物の数が増大するにつれ（右から左）、Rd相関の試験誤差（Y）は、最適数（ $n < 30$ ）に達するまで減少し、変数選択は、およそ30の最初の変数については、お

50

およそ安定であることを示す。

【図 3】代謝産物の数 (X 軸) の関数として、R d 相関の平均 R-二乗値 (Y 軸) を示すグラフを提供する図である。

【図 4】代謝産物の数 (X 軸) の関数として、R d 相関の平均試験誤差値 (Y 軸) を示すグラフを提供する図である。

【図 5】「IR スコア」として報告される対象のインスリン抵抗性レベルを決定するためにインスリン抵抗性バイオマーカーを用いたアルゴリズムの予言的結果を説明し、さらなる臨床情報 (例えば、BMI、人口学的情報) を含む報告の図による例を提供する図である。

【図 6】インスリン抵抗性のレベルに従う患者層別化のためのバイオマーカーの使用と、インスリン抵抗性の進行についての患者危険層別化のためのバイオマーカーの使用を比較する略図を提供する図である。

【図 7】糖処理を予測するための有用なバイオマーカーである代謝産物の一実施形態のランダムフォレスト重要度解析 (Random Forest Analysis Importance) プロットを提供する図である。

【図 8】メタボリックシンドロームを予測するための有用なバイオマーカーである血清代謝産物の一実施形態のランダムフォレスト重要度解析プロットを提供する図である。

【図 9】メタボリックシンドロームを予測するための有用なバイオマーカーである血漿代謝産物の一実施形態のランダムフォレスト重要度解析プロットを提供する図である。

【図 10】アテローム性動脈硬化症を疾患の初期に (開始) (図 10 A)、中期に (図 10 B)、後期に (図 10 C) 又はすべて (図 10 D) の段階で予測するのに有用なバイオマーカーである血漿由来の代謝産物の実施形態のランダムフォレスト重要度解析プロットを提供する図である。

【図 11】アテローム性動脈硬化症を疾患の初期に (開始) (図 11 A)、中期に (図 11 B)、後期に (図 11 C) 又はすべて (図 11 D) の段階で予測するのに有用なバイオマーカーである大動脈組織由来の代謝産物の実施形態のランダムフォレスト重要度解析プロットを提供する図である。

【図 12】アテローム性動脈硬化症を疾患の初期に (開始) (図 12 A)、中期に (図 12 B)、後期に (図 12 C) 又はすべて (図 12 D) の段階で予測するのに有用なバイオマーカーである肝臓組織由来の代謝産物の実施形態のランダムフォレスト重要度解析プロットを提供する図である。

【図 13】種々の年齢の、アテローム性動脈硬化症対象及び対照対象におけるコレステロールの血漿レベルの一例を提供する図である。

【図 14】種々の年齢の、アテローム性動脈硬化症対象及び対照対象におけるドコサヘキサエン酸の血漿レベルの一例を提供する図である。

【図 15】種々の年齢の、アテローム性動脈硬化症対象及び対照対象における代謝産物-7888 の血漿レベルの一例を提供する図である。

【図 16】種々の年齢の、アテローム性動脈硬化症対象及び対照対象における代謝産物-X8403 の血漿レベルの一例を提供する図である。

【図 17】種々の年齢の、アテローム性動脈硬化症対象及び対照対象における代謝産物-X1834 の血漿レベルの一例を提供する図である。

【図 18】種々の年齢の、アテローム性動脈硬化症対象及び対照対象における p-クレゾールスルフェートの血漿レベルの一例を提供する図である。

【図 19】種々の年齢の、アテローム性動脈硬化症対象及び対照対象における代謝産物-4887 の血漿レベルの一例を提供する図である。

【図 20】DCM バイオマーカー代謝産物の再帰分割の一例を提供する図である。

【図 21】メタボリックシンドローム及び健常対象由来の血漿を用いるモデル検証の一例を提供する図である。

【図 22】メタボリックシンドローム及び健常対象由来の血清を用いるモデル検証の一例を提供する図である。

10

20

30

40

50

【図 2 3】糖処理速度 (R d) に関する組み合わされた 1 0 のモデルの予測力を示す回帰分析の一例を提供する図である。

【図 2 4】メタボリックシンドロームの種々の危険因子の相互関係を提供し、示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0028】

本発明は、糖尿病前症（例えば、耐糖能異常、空腹時耐糖能異常、インスリン抵抗性）及び 2 型糖尿病のバイオマーカー、糖尿病前症及び 2 型糖尿病の診断方法、糖尿病前症及び 2 型糖尿病の素因を決定する方法、糖尿病前症及び 2 型糖尿病の進行／退縮をモニタリングする方法、糖尿病前症及び 2 型糖尿病を治療するための組成物の有効性を評価する方法、糖尿病前症及び 2 型糖尿病のバイオマーカーの調節における活性について組成物をスクリーニングする方法、糖尿病前症及び 2 型糖尿病を治療する方法、並びに糖尿病前症及び 2 型糖尿病のバイオマーカーに基づくその他の方法に関する。

10

【0029】

インスリン抵抗性についての現在の血液検査は、インスリン抵抗性の初期検出に対しては成績が良くないか、又は相当な医療処置を含む。

【0030】

メタボロミック分析を用いて、対象の少なくとも 2 つの独立コホートにおける高インスリン正常血糖クランプの「ゴールドスタンダード」によって測定されるように、インスリン抵抗性を予測するために簡単な血液検査において使用できる代謝産物のパネルを発見した。

20

【0031】

独立研究を実施して、多項式 (polynomial) アルゴリズムとともに使用すると、対象におけるインスリン抵抗性の変化の初期検出が可能となる一連のバイオマーカーを同定した。本発明は、対象のインスリン抵抗性のレベルを示すスコア（「IRスコア」）を対象に提供する。このスコアは、臨床上大きく変化したバイオマーカー及び／又はバイオマーカーの組合せの参照レベルに基づいたものであり得る。参照レベルはアルゴリズムから導くか、又は耐糖能異常の指数からコンピュータで計算することができ、図 5 に示されるように報告書で示すことができる。IRスコアによって、対象は、正常から高のインスリン抵抗性の範囲に入れられる。疾患進行又は寛解は、IRスコアの定期的な測定及びモニタリングによってモニタリングできる。治療的介入に対する応答は、IRスコアをモニタリングすることによって決定することができる。IRスコアはまた、薬物有効性を評価するためにも使用できる。

30

【0032】

本発明はまた、メタボリックシンドローム及び心血管疾患、例えば、アテローム性動脈硬化症及び心筋症のバイオマーカー、このような疾患及び症候群の診断方法、このような疾患及び症候群の素因を決定する方法、このような疾患及び症候群の進行／退縮をモニタリングする方法、このような疾患及び症候群を治療するための組成物の有効性を評価する方法、このような疾患及び症候群のバイオマーカーの調節における活性について組成物をスクリーニングする方法、このような疾患及び症候群を治療する方法並びにこのような疾患及び症候群のバイオマーカーに基づくその他の方法にも関する。

40

【0033】

しかし、本発明をさらに詳細に説明する前に、まず、以下の用語を定義する。

【0034】

定義：

「バイオマーカー」とは、第 2 の表現型を有する（例えば、疾患を有さない）対象又は対象の群から得た生体試料と比較して、第 1 の表現型を有する（例えば、疾患を有する）対象又は対象の群から得た生体試料で異なった形で存在する（例えば、増加しているか、減少している）化合物、好ましくは、代謝産物を意味する。バイオマーカーは、任意のレベルで異なった形で存在し得るが、通常、少なくとも 5 %、少なくとも 1 0 %、少なくと

50

も15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも100%、少なくとも110%、少なくとも120%、少なくとも130%、少なくとも140%、少なくとも150%或いはそれ以上増加しているレベルで存在するか、又は、通常、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%又は100%（即ち、存在しない）減少したレベルで存在する。バイオマーカーは、統計上有意であるレベルで（例えば、ウェルチt検定又はウィルコクソン順位和検定のいずれかを用いて決定される、0.05未満のp値及び／又は0.10未満のq値）異なった形で存在することが好ましい。或いは、バイオマーカーは、糖尿病前症又は特定のレベルの糖尿病前症との相関を示す。相関の可能性の範囲は、陰性（-）1から陽性（+）1の間である。陰性（-）1の結果とは、完全に陰性の相関を意味し、陽性（+）1は、完全に陽性の相関を意味し、0は、全く相関がないことを意味する。「実質的に陽性の相関」とは、障害と、又は臨床測定値（例えば、Rd）と+0.25～+1.0の相関を有するバイオマーカーを指すのに対し、「実質的に陰性の相関」とは、所与の障害又は臨床測定値との-0.25～-1.0の相関を指す。「相当に陽性の相関」とは、所与の障害又は臨床測定値（例えば、Rd）と、+0.5～+1.0の相関を有するバイオマーカーを指すのに対し、「相当に陰性の相関」とは、所与の障害又は臨床測定値と-0.5～-1.0の障害に対する相関を指す。

10

20

【0035】

1種又は複数のバイオマーカーの「レベル」とは、試料中のバイオマーカーの絶対又は相対量又は濃度を意味する。

【0036】

「試料」又は「生体試料」又は「試料」とは、対象から単離された生体物質を意味する。生体試料は、所望のバイオマーカーを検出するのに適した任意の生体物質を含み得、対象由来の細胞性及び／又は非細胞性物質を含み得る。試料は、任意の適した生体組織又は液体、例えば、脂肪組織、大動脈組織、肝臓組織、血液、血漿、血清又は尿などから単離され得る。

30

【0037】

「対象」とは、任意の動物を意味するが、例えば、ヒト、サル、非ヒト霊長類、ラット、マウス、ウシ、イヌ、ネコ、ブタ、ウマ又はウサギなどの哺乳類が好ましい。

【0038】

バイオマーカーの「参照レベル」とは、特定の病状、表現型又はそれらがなくこと並びに病状、表現型又はそれらがなくことの組合せを示すバイオマーカーのレベルを意味する。バイオマーカーの「陽性」参照レベルとは、特定の病状又は表現型を示すレベルを意味する。バイオマーカーの「陰性」参照レベルとは、特定の病状又は表現型がないことを示すレベルを意味する。例えば、バイオマーカーの「糖尿病前症陽性参照レベル」とは、対象における糖尿病前症の陽性診断を示すバイオマーカーのレベルを意味し、バイオマーカーの「糖尿病前症陰性参照レベル」とは、対象における糖尿病前症の陰性診断を示すバイオマーカーのレベルを意味する。別の例として、バイオマーカーの「糖尿病前症進行陽性参照レベル」とは、対象における糖尿病前症の進行を示すバイオマーカーのレベルを意味し、バイオマーカーの「糖尿病前症退縮陽性参照レベル」とは、糖尿病前症の退縮を示すバイオマーカーのレベルを意味する。バイオマーカーの「参照レベル」は、バイオマーカーの絶対又は相対量又は濃度、バイオマーカーの有無、バイオマーカーの量又は濃度の範囲、バイオマーカーの最小及び／又は最大量又は濃度、バイオマーカーの平均量又は濃度、及び／又はバイオマーカーの中央値量又は濃度であり得、さらに、バイオマーカーの組

40

50

合せの「参照レベル」はまた、2種以上のバイオマーカーの、互いに対する絶対又は相対量又は濃度の割合であり得る。特定の病状、表現型又はそれらがいないことのバイオマーカーの適当な陽性及び陰性参照レベルは、1又は複数の適当な対象において所望のバイオマーカーのレベルを測定することによって決定でき、このような参照レベルは、対象の特定の集団にあわせて調整できる（例えば、特定の年齢群における特定の病状、表現型又はそれらがいないことについて、特定の年齢の対象に由来する試料中のバイオマーカーレベルと参照レベル間で比較を行うことができるよう、参照レベルは年齢を対応させてもよい）。このような参照レベルはまた、生体試料中のバイオマーカーのレベルを測定するために用いられる特定の技術（例えば、LC-MS、GC-MSなど）に合わせて調整してもよく、ここでは、バイオマーカーのレベルは、用いられる特定の技術に基づいて異なり得る。

10

【0039】

「非バイオマーカー化合物」とは、第2の表現型を有する（例えば、第1の疾患を有さない）対象又は対象の群から得た生体試料と比較して、第1の表現型を有する（例えば、第1の疾患を有する）対象又は対象の群から得た生体試料で異なった形で存在しない化合物を意味する。しかし、このような非バイオマーカー化合物は、第1の表現型（例えば、第1の疾患を有する）又は第2の表現型（例えば、第1の疾患を有さない）と比較して、第3の表現型を有する（例えば、第2の疾患を有する）対象又は対象の群から得た生体試料ではバイオマーカーであり得る。

【0040】

「代謝産物」又は「小分子」とは、細胞中に存在する有機及び無機分子を意味する。この用語は、大きな高分子、例えば、大きなタンパク質（例えば、2,000、3,000、4,000、5,000、6,000、7,000、8,000、9,000又は10,000を上回る分子量を有するタンパク質）、大きな核酸（例えば、2,000、3,000、4,000、5,000、6,000、7,000、8,000、9,000又は10,000を超える分子量を有する核酸）又は大きな多糖（例えば、2,000、3,000、4,000、5,000、6,000、7,000、8,000、9,000又は10,000を超える分子量を有する多糖）を含まない。細胞の小分子は、通常、細胞質中又はミトコンドリアなどのその他の細胞小器官中の溶液中で遊離して見られ、ここで、それらは中間体のプールを形成し、中間体はさらに代謝され、高分子と呼ばれる大きな分子を生成するために使用される。用語「小分子」とは、食物に由来するエネルギーを、使用可能な形に変換する化学反応におけるシグナル伝達分子及び中間体を含む。小分子の例として、糖、脂肪酸、アミノ酸、ヌクレオチド、細胞過程の間に形成される中間体及び細胞内で見られるその他の小分子が挙げられる。

20

30

【0041】

「代謝プロフィール」又は「小分子プロフィール」とは、標的とされる細胞、組織、器官、生物又はその部分（例えば、細胞コンパートメント）内の小分子の完全な又は一部の目録を意味する。この目録は、存在する小分子の量及び／又は種類を含み得る。「小分子プロフィール」は、単一の技術又は複数の異なる技術を用いて決定できる。

【0042】

「メタボローム」とは、所与の生物中に存在する小分子のすべてを意味する。

40

【0043】

「代謝障害」とは、代謝（同化作用及び／又は異化作用）の変化による、ホメオスタシスの正常な生理学的状態の攪乱をもたらす障害又は疾患を指す。代謝の変化は、分解されるべき物質（例えば、フェニルアラニン）を分解（異化）できず、結果として、物質及び／又は中間体物質が毒性レベルに高まること、又はいくつかの必須物質（例えば、インスリン）を産生（同化）できないことに起因し得る。

【0044】

「メタボリックシンドローム」とは、単一の個体に集まり、糖尿病及び／又は心血管疾患の発症のハイリスクにつながる代謝危険因子の集団化という概念を意味する。メタボリックシンドロームの主な特徴として、インスリン抵抗性、高血圧症（高血圧）、コレステ

50

ロール異常、異脂肪血症、トリグリセリド異常、凝固に関する危険の増大及び特に、腹部における及び過剰体重又は肥満症が挙げられる。メタボリックシンドロームはまた、シンドローム X、インスリン抵抗性症候群、肥満症症候群、代謝異常症候群及びリーベン（Reaven's）症候群としても知られている。メタボリックシンドロームの種々の危険因子の相互関係は、図 24 に示されている。単一の個体における 3 以上の危険因子の存在は、メタボリックシンドロームを示す。米国心臓協会は、メタボリックシンドロームは、以下の要素のうち 3 以上の存在によって診断されると示唆している：（1）胴回り（waist circumference）の増加（男性、40 インチ（102 cm）以上；女性、35 インチ（88 cm）以上）、（2）トリグリセリドの上昇（150 mg/dL 以上）、（3）高密度脂質即ち HDL の低下（男性、40 mg/dL 未満；女性、50 mg/dL 未満）；（4）血圧の上昇（130/85 mmHg 以上）；及び（5）空腹時血糖の上昇（100 mg/dL 以上）。 10

【0045】

「メタボリックシンドローム関連代謝障害」とは、本明細書において、メタボリックシンドローム並びに肥満症、インスリン抵抗性、2 型糖尿病、アテローム性動脈硬化症及び心筋症を指す。

【0046】

「糖尿病」とは、インスリン分泌若しくは作用又は両方の欠陥に起因する高血糖（グルコース）レベルを特徴とする代謝疾患の群を指す。

【0047】

「2 型糖尿病」とは、2 つの主要な型の糖尿病のうち一方、少なくとも、疾患の早期では、膵臓の β 細胞がインスリンを産生するが、身体の細胞がインスリンの作用に抵抗性であるために、身体がそれを効果的に使用できない型を指す。疾患の後期には、 β 細胞は、インスリンの産生を停止する場合がある。2 型糖尿病はまた、インスリン抵抗性糖尿病、非インスリン依存性糖尿病及び成人発症型糖尿病としても知られている。 20

【0048】

「糖尿病前症」とは、グルコース利用の障害、空腹時血漿グルコースの異常又は障害、耐糖能異常、インスリン感受性異常及びインスリン抵抗性を含めた 1 種又は複数の初期糖尿病状態を指す。

【0049】

「インスリン抵抗性」とは、細胞がインスリン（グルコースの細胞への取り込みを調節するホルモン）の作用に対して抵抗性になった、又は産生されるインスリンの量が正常なグルコースレベルを維持するのに不十分である状態を指す。細胞は、糖グルコースの血液から筋肉及びその他の組織への輸送の促進における、インスリンの効果に応答する能力（即ち、インスリン減少に対する感受性）が減少する。最終的に、膵臓は、正常よりも遥かに多くのインスリンを産生し、細胞は抵抗性であり続ける。この抵抗性を克服する十分なインスリンが産生される限りは、血糖値は正常のままである。膵臓が、もはや維持できないと、血糖は上がり始め、糖尿病をもたらす。インスリン抵抗性は、正常（インスリン感受性）からインスリン抵抗性（IR）までさまざまである。 30

【0050】

「インスリン感受性」とは、インスリンの効果に応答して、グルコースの取り込み及び利用を調節する細胞の能力を指す。インスリン感受性は、正常からインスリン抵抗性（IR）までさまざまである。 40

【0051】

「IR スコア」とは、医師が患者を耐糖能の範囲について正常から高に入れることを可能にする、本発明のインスリン抵抗性バイオマーカー及びアルゴリズムに基づいたインスリン抵抗性の尺度である。

【0052】

「グルコース利用」とは、筋肉及び脂肪細胞による血液からのグルコースの吸収及び細胞代謝のための糖の利用を指す。細胞へのグルコースの取り込みは、インスリンによって 50

刺激される。

【0053】

「Rd」とは、糖処理速度、グルコース利用の尺度を指す。グルコースが血液から消失する速度（処分速度）は、インスリンに応答する身体的能力（即ち、インスリン感受性）の指標である。Rdを決定するためのいくつかの方法があり、高インスリン正常血糖クランプが「ゴールドスタンダード」法と見なされている。この技術では、固定量のインスリンを注入しながら、血糖を、可変速度のグルコース注入の滴定によって所定のレベルで「クランプする」。基本原理は、定常状態に達していると、定義上、糖処理は、グルコース出現と同等であるということである。高インスリン血症の際は、糖処理（Rd）は、主に骨格筋へのグルコース取り込みによって説明され、グルコース出現は、外因性グルコース注入速度及び肝臓でのグルコース生産（HGO）速度の合計と同等である。試験の最後の30分の間のグルコース注入の速度によって、インスリン感受性が決定される。高レベル（ $Rd = 7.5 \text{ mg} / \text{分以上}$ ）が必要である場合、患者はインスリン感受性である。極めて低レベル（ $Rd = 4.0 \text{ mg} / \text{分以上}$ ）は、その身体がインスリン作用に対して抵抗性であることを示す。4.0から7.5 $\text{mg} / \text{分}$ の間のレベル（4.0 $\text{mg} / \text{分}$ 及び7.5 $\text{mg} / \text{分}$ の間のRd値）は、決定的ではないが、「耐糖能異常」、インスリン抵抗性の初期徴候を示唆する。

10

【0054】

「空腹時血糖異常（IFG）」及び「耐糖能異常（IGT）」は、「糖尿病前症」の2つの臨床的定義である。IFGは、100～125 mg / dL の空腹時血糖濃度として定義される。IGTは、140～199 mg / dL の食後（食事後）血糖濃度として定義される。IFG及びIGTは、同じ前糖尿病集団を常に検出するわけではないことがわかっている。2つの集団間には、約60%の重複が観察される。空腹時血漿グルコースレベルは、患者の膵臓機能、即ち、インスリン分泌を推測する、より効果的な手段であるが、食後グルコースレベルが、インスリン感受性又は抵抗性のレベルを推測することと関連していることがより多い。IGTは、IFGと比較して、より大きなパーセンテージの前糖尿病集団を同定するとわかっている。IFG状態は、低いインスリン分泌と関連しているのに対し、IGT状態は、インスリン抵抗性とより強く関連していることがわかっている。正常FPG値を有するIGT個体が心血管疾患の危険が高いことを実証する多数の研究が実施されている。正常FPG値を有する患者は、異常な食後血糖値を有する場合があります、糖尿病前症、糖尿病及び心血管疾患の危険に気づいていないことが多い。

20

30

【0055】

「空腹時血漿グルコース（FPG）試験」は、8時間の絶食の後に血糖値を測定する簡単な試験である。ADAによれば、100～125 mg / dL の血糖濃度は、IFGと考えられ、糖尿病前症を規定するのに対し、 $\geq 126 \text{ mg} / \text{dL}$ は糖尿病を規定する。ADAによって述べられるように、FPGは、その使用の容易さ、患者の許容性、少ない費用及び相対再現性から、糖尿病及び糖尿病前症を診断するための好ましい試験である。FPG試験の弱点は、空腹時血漿グルコース変化の前に、患者が2型糖尿病へ完全に進行することである。

【0056】

「経口グルコース負荷試験（OGTT）」、グルコースの動的測定は、75 gのグルコースドリンクの経口摂取後の患者の血糖値の食後測定である。従来測定は、試験の開始時の空腹時血液試料、1時間の時点の血液試料及び2時間の時点の血液試料を含む。2時間の時点の患者の血糖濃度が、耐糖能のレベルを規定する：正常耐糖能（NGT） $\leq 140 \text{ mg} / \text{dL}$ 血糖；耐糖能異常（IGT） $= 140 \sim 199 \text{ mg} / \text{dL}$ 血糖；糖尿病 $\geq 200 \text{ mg} / \text{dL}$ 血糖。ADAによって述べられるように、OGTTは、糖尿病前症及び糖尿病の診断では、より感度が高く、特異的であるとわかっているが、日常的な臨床使用には推奨されておらず、これはその再現性が悪く、実際には実施することが困難であるためである。

40

【0057】

50

「空腹時インスリン検査」は、血漿中の循環成熟型のインスリンを測定する。高インスリン血症の現在の定義は、インスリン免疫測定法の標準化がされていないこと、プロインスリン型に対する交差反応性及びアッセイのための分析上の必要条件に関するコンセンサスのために難しいものである。アッセイ内C Vは3.7%~39%に及び、アッセイ間C Vは12%~66%に及ぶ。したがって、空腹時インスリンは、臨床設定ではあまり測定されず、研究設定に限定される。

【0058】

「高インスリン正常血糖クランプ(HIクランプ)」は、患者においてインスリン抵抗性を測定するための「ゴールドスタンダード」として世界中で考えられている。研究設定で実施され、患者に2本のカテーテルを挿入することを必要とし、患者は、最大6時間固定されたままでなくてはならない。HIクランプは、インスリン注入及び並行するグルコース注入によって定常状態高インスリン血症を作製して、正常血糖(euglycemia)(正常血糖(normoglycemia)とも呼ばれる、血液中のグルコースの正常濃度)を維持するのに必要なグルコース量を定量することを含む。結果は、筋肉(主として)及び脂肪組織によるグルコースの末梢取り込みを測定する、インスリン依存性糖処理速度(Rd)の尺度である。グルコース取り込みのこの速度は、M、定常状態条件下でインスリン作用による全身グルコース代謝によって記録される。したがって、高Mは、高いインスリン感受性を示し、低M値は、インスリン感受性の低下、即ち、インスリン抵抗性を示す。HIクランプは、インスリン及びグルコースの2~4時間にわたる同時注入及びインスリン及びグルコースレベルの分析のための5分ごとの頻繁な血液サンプリングを含めた手順を実施するために3人の訓練を受けた専門家を必要とする。HIクランプの高い費用、複雑性及び必要な時間のために、この手順は、臨床研究設定に厳しく制限される。

【0059】

「肥満症」とは、過剰量の体脂肪によって定義される慢性状態を指す。体脂肪(体重のパーセンテージとして表される)の正常量(体重のパーセンテージとして表される)は、女性では25~30%及び男性では18~23%である。30%を超える体脂肪を有する女性及び25%を超える体脂肪を有する男性は、肥満と考えられる。

【0060】

「肥満度指数、(又はBMI)」とは、個体の身長及び体重を使用して、個体の体脂肪量を推定する計算を指す。多すぎる体脂肪(例えば、肥満症)は、疾病及びその他の健康問題につながり得る。BMIは、肥満症を研究する多数の医師及び研究者に選択される測定値である。BMIは、個体の身長及び体重の両方を考慮する数式を用いて算出する。BMIは、二乗したメートルでの身長で除したキログラムでのヒトの体重に相当する。(BMI = kg/m²)。19未満のBMIを有する対象は、低体重であると考えられ、19及び25の間のBMIを有するものは、正常体重であると考えられ、25~29の間のBMIは、通常、過体重であると考えられ、30以上のBMIを有する個体は、通常、肥満であると考えられる。病的肥満とは、40以上のBMIを有する対象を指す。

【0061】

「心血管疾患」とは、心臓又は血管の任意の疾患を指す。心血管又は心疾患として、それだけには限らないが、例えば、狭心症、不整脈、冠動脈疾患(CAD)、冠動脈心疾患、心筋症(拡張型心筋症、拘束性心筋症、不整脈原性右室心筋症及び糖尿病性心筋症を含む)心発作(心筋梗塞)、心不全、肥大型心筋症、僧帽弁逆流、僧帽弁逸脱症、肺動脈狭窄などが挙げられる。血管疾患として、それだけには限らないが、例えば、末梢血管疾患、動脈性疾患、頸動脈疾患、深静脈血栓症、静脈性疾患、アテローム性動脈硬化症などが挙げられる。

【0062】

I. バイオマーカー

本明細書に記載されるバイオマーカーは、メタボロミクスプロファイリング技術を用いて発見した。このようなメタボロミクスプロファイリング技術は、以下に示される実施例

において、並びに、その全内容が参照として本明細書に組み込まれる、米国特許第7, 005, 255号及び同7, 329, 489号及び米国特許出願第11/357, 732号（公開番号第2007/0026389号）、同11/301, 077号（公開番号第2006/0134676号）、同11/301, 078号（公開番号第2006/0134677号）、同11/301, 079号（公開番号第2006/0134678号）及び同11/405, 033号（公開番号US2007/0072203）においてより詳細に記載されている。

【0063】

通常、代謝プロフィールは、糖尿病前症などの状態と診断されたヒト対象由来の、並びに1つ又は複数のその他のヒト対象（例えば、正常耐糖能を有する健常対照対象、耐糖能異常の対象、インスリン抵抗性の対象）の群由来の生体試料について決定することができる。次いで、糖尿病前症障害の代謝プロフィールを、1以上のその他の対象群由来の生体試料の代謝プロフィールと比較することができる。比較は、本明細書に記載されるものなどのモデル又はアルゴリズムを用いて実施できる。糖尿病前症障害の対象由来の試料の代謝プロフィールにおいて、別の群（例えば、前糖尿病でない健常対照対象）と比較して、統計的に有意なレベルで異なった形で存在する分子を含めた、異なった形で存在するこれらの分子を、それらの群を区別するためのバイオマーカーとして同定できる。

【0064】

本明細書に開示される方法において使用するためのバイオマーカーは、糖尿病前症及び／又は2型糖尿病と関連している任意のバイオマーカーの供給源から得ることができる。糖尿病前症と関連している、本明細書に開示される方法において使用するためのバイオマーカーとして、表4、5、6、7、8、9A、9B、27、28、29に列挙されるもの及びそれらの組合せ及びサブセットが挙げられる。一実施形態では、バイオマーカーとして、表4、5、6、7、8、9A、9B、27、28中に列挙されるもの及びそれらの組合せが挙げられる。さらなるバイオマーカーとして、その全文が参照として本明細書に組み込まれる米国出願番号第60/950, 286号に開示されるものが挙げられる。一態様では、バイオマーカーは、インスリン抵抗性と関連している。

【0065】

メタボリックシンドローム関連代謝障害と関連している、本明細書に開示される方法において使用するためのバイオマーカーとして、表4、5、6、7、8、9A、9B、12、13、14、15、16、17、21、22、23、25、26、27、28、29及びそれらの組合せ中に列挙されるものが挙げられる。例えば、メタボリックシンドロームを有する対象とメタボリックシンドロームを有さない対象間を区別すること又は区別を補助することにおいて使用するためのバイオマーカーとして、表4、5、6、7、8、9A、9B、12、13、14、15、16、17、21、22、23、25、26、27、28、29及びそれらの組合せにおいて同定されるバイオマーカーが挙げられる。一態様では、メタボリックシンドロームと関連している方法において使用するためのバイオマーカーとして、表12及び13に列挙されるもののうち1種又は複数が挙げられる。別の態様では、対象から得られた血漿試料を用いるメタボリックシンドロームと関連している方法において使用するためのバイオマーカーとして、表12に列挙されるもののうち1種又は複数が挙げられる。好ましい態様では、対象から得られた血漿試料を用いる、メタボリックシンドロームと関連した本明細書に開示される方法において使用するためのバイオマーカーとして、バイオマーカーN-アセチルグリシン、代謝産物-6346、代謝産物-8792、 γ -glu-leu、代謝産物-4806、代謝産物-3165、代謝産物-7762、代謝産物-3030、代謝産物-5978、代謝産物-3218、代謝産物-2000、代謝産物-5848、代謝産物-3370、リンゴ酸、代謝産物-3843、代謝産物-4275、代謝産物-3094、代謝産物-4167、代謝産物-3073、アルドステロン、代謝産物-1320、代謝産物-2185、フェニルアラニン、代謝産物-2139、グルタミン酸、 α -トコフェロール、代謝産物-5767、代謝産物-5346、代謝産物-9855及び1-オクタデカノール及びそれらの組合せのうち1種又

10

20

30

40

50

は複数が挙げられる。さらに別の態様では、対象から得られた血清試料を用いるメタボリックシンドロームと関連している方法において使用するためのバイオマーカーとして、表 13 に列挙されるもののうち 1 種又は複数が挙げられる。好ましい態様では、対象から得られた血清試料を用いる、本明細書に開示されるメタボリックシンドローム法において使用するためのバイオマーカーとして、バイオマーカー代謝産物－8792、代謝産物－5767、代謝産物－2139、代謝産物－8402、代謝産物－3073、フェニルアラニン、代謝産物－4929、代謝産物－3370、ノナネート（nonanate）、N－アセチルグリシン、代謝産物－5848、代謝産物－3077、モノパルミチン、ジオクチルフタレート、オクタデカン酸、コレステロール、代謝産物－2608、代謝産物－6272、代謝産物－3012、D－グルコース、代謝産物－2986、代謝産物－4275、代謝産物－6268、チロシン、代謝産物－10683、代謝産物－2000、α－トコフェロール、代謝産物－2469、キサンチン及び代謝産物－2039 及びそれらの組合せのうち 1 種又は複数が挙げられる。

10

【0066】

別の態様では、メタボリックシンドロームと関連している本明細書に開示される方法において使用するためのバイオマーカーとして、表 4、5、6、7、8、9A、9B、14、15、16、17、21、22、23、25、26、27、28 のうち 1 つ又は複数の 1 種又は複数のバイオマーカーと組み合わせた、表 12 及び／又は 13 中に列挙される 1 種又は複数のバイオマーカーの使用を挙げることができる。例えば、メタボリックシンドロームと関連している方法において使用するためのバイオマーカーは、インスリン抵抗性

20

【0067】

糖尿病前症状態又は糖尿病状態、例えば、インスリン感受性の障害、インスリン抵抗性又は 2 型糖尿病と関連している本明細書に開示される方法において使用するためのバイオマーカーとして、表 4、5、6、7、8、9A、9B、27、28 及びそれらの組合せ中に列挙されるもののうち 1 種又は複数が挙げられる。このようなバイオマーカーによって、対象を、インスリン抵抗性、インスリンの障害又はインスリン感受性として分類することが可能となる。一態様では、インスリン感受性に障害を有する対象と、インスリン感受性に障害のない対象間を区別すること又は区別を補助することにおいて使用するためのバイオマーカーとして、表 4、5、6、7、8、9A 及び／又は 9B に列挙されるもののうち 1 種又は複数が挙げられる。別の態様では、インスリン抵抗性を診断することにおいて使用するためのバイオマーカーとして、表 4、5、6、7、8、9A 及び／又は 9B に列挙されるもののうち 1 種又は複数が挙げられる。別の実施例では、インスリン抵抗性を有する対象を、インスリン抵抗性を有さない対象と区別することにおいて使用するためのバイオマーカーとして、表 4、5、6、7、8、9A 及び／又は 9B に列挙されるもののうち 1 種又は複

30

40

【0068】

アテローム性動脈硬化症と関連している、本明細書に開示される方法において使用するためのバイオマーカーとして、表 14、15、16 及び／又は 17 及びそれらの組合せ中に列挙されるもののうち 1 種又は複数が挙げられる。例えば、アテローム性動脈硬化性の対象を、アテローム性動脈硬化性でない対象と区別すること又は区別を補助することにおいて使用するためのバイオマーカーとして、表 14、15、16、17 に列挙されるバイオマーカー、3－メチルヒスチジン、p－クレゾールスルフェート、マンノース、グルコース及び／又はグルコン酸のうちの 1 種又は複数及びそれらの組合せが挙げられる。一態様では、対象から得た血漿試料を用いる、アテローム性動脈硬化症と関連している方法に

50

において使用するためのバイオマーカーとして、3-メチルヒスチジン、p-クレゾールスルフェート、マンノース、グルコース、グルコン酸並びに表14及び17に列挙されるもののうち1種又は複数が挙げられる。別の態様では、対象から得た大動脈試料を用いる、アテローム性動脈硬化症と関連している方法において使用するためのバイオマーカーとして、表15に列挙されるもののうち1種又は複数が挙げられる。さらに別の態様では、対象から得た肝臓試料を用いるアテローム性動脈硬化症と関連している方法において使用するためのバイオマーカーとして、表16に列挙されるもののうち1種又は複数が挙げられる。一態様では、対象をアテローム性動脈硬化症の初期段階に關与させる方法において使用するための好ましいバイオマーカーとして、図10A、11A及び12Aにおいて同定されるバイオマーカーが挙げられる。対象をアテローム性動脈硬化症の中期段階に關与させる方法において使用するための好ましいバイオマーカーとして、図10B、11B及び12Bにおいて同定されるバイオマーカーが挙げられる。対象をアテローム性動脈硬化症の後期段階に關与させる方法において使用するための好ましいバイオマーカーとして、図10C、11C及び12Cにおいて同定されるバイオマーカーが挙げられる。対象をアテローム性動脈硬化症の任意の段階に關与させる方法において使用するための好ましいバイオマーカーとして、図10D、11D及び12Dにおいて同定されるバイオマーカーが挙げられる。

10

【0069】

心筋症と関連している、本明細書に開示される方法において使用するためのバイオマーカーとして、表21、22、23及び／又は25中に列挙されるバイオマーカーのうち1種又は複数が挙げられる。このようなマーカーは、例えば、心筋症を有する対象と、心筋症を有さない対象間を区別すること又は区別を補助することにおいて使用できる。一態様では、対象由来の心組織試料を用いる、心筋症と関連している方法において使用するためのバイオマーカーとして、表21に列挙されるもののうち1種又は複数が挙げられる。別の態様では、対象由来の血漿試料を用いる心筋症と関連している方法において使用するためのバイオマーカーとして、表22及び／又は23中に列挙されるもののうち1種又は複数が挙げられる。

20

【0070】

肥満症と関連している、本明細書に開示される方法において使用するためのバイオマーカーとして、表26に列挙されるバイオマーカーのうち1種又は複数が挙げられる。このようなマーカーは、例えば、肥満対象を痩せた対象と区別するために使用できる。このようなマーカーはまた、糖尿病前症、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症又は心筋症のバイオマーカーと組み合わせて使用することもできる。別の態様では、これらのマーカーは、例えば、肥満症又は体重増加に対する感受性を決定するために使用できる。別の態様では、これらのマーカーは、例えば、治療薬が対象において体重増加を誘導する可能性があるかどうかを決定することができる。

30

【0071】

本明細書に開示される方法において、任意の数のバイオマーカーを使用してよい。即ち、開示される方法は、表4、5、6、7、8、9A、9B、14、15、16、17、21、22、23、25、26、27、28、29の各々又はすべての中のバイオマーカー又はその任意の部分のすべての組合せを含めた1種のバイオマーカー、2種以上のバイオマーカー、3種以上のバイオマーカー、4種以上のバイオマーカー、5種以上のバイオマーカー、6種以上のバイオマーカー、7種以上のバイオマーカー、8種以上のバイオマーカー、9種以上のバイオマーカー、10種以上のバイオマーカー、15種以上のバイオマーカーなどのレベルを決定することを含み得る。別の態様では、開示される方法において使用するためのバイオマーカーの数として、約30種以下バイオマーカー、25種以下、20種以下、15種以下、10種以下、9種以下、8種以下、7種以下、6種以下、5種以下のバイオマーカーというレベルが挙げられる。別の態様では、開示される方法において使用するためのバイオマーカーの数として、1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種、9種、10種、11種、12種、13種、14種、15種、20種、25種又

40

50

は30種のバイオマーカーというレベルが挙げられる。

【0072】

いくつかのバイオマーカー化合物の正体は、この時点ではわからないが、このような正体は、対象由来の生体試料におけるバイオマーカーの同定にとって必要ではなく、これは、このような同定を可能にする分析技術によって「名前のない」化合物として十分に特性決定されるからである。すべてのこのような「名前のない」化合物の分析に基づく特性決定は、実施例に列挙されている。このような「名前のない」バイオマーカーは、本明細書では、命名法「代謝産物」とそれに続く特異的代謝産物数を用いて命名される。

【0073】

さらに、表に列挙されるバイオマーカーを用いる、本明細書に開示される方法は、それぞれの状態の臨床診断尺度と組み合わせて使用してもよい。臨床診断との組合せは、開示された方法を容易にし、又は開示された方法の結果を確認することができる（例えば、診断を容易にすること又は確認すること、進行又は退縮をモニタリングすること、及び／又は糖尿病前症の素因を決定すること）。

【0074】

最後に、「名前のない」代謝産物について化合物の同一性の可能性が提案され、このような同一性が確認されていない場合に、「可能性」（可能性ある化合物の同一性ととも）という命名法が、「代謝産物」に続く。このような提案される同一性は、その他の点では「名前のない」化合物の分析に基づく特性決定を制限すると考えられてはならない。

【0075】

II. 診断法

本明細書に記載されるバイオマーカーは、対象が、インスリン抵抗性、糖尿病前症、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症又は心筋症などの疾患又は状態を有するかどうかを診断するために、又は診断において補助するために使用できる。例えば、対象がインスリン抵抗性を有するかどうかを診断すること又は診断において補助することにおいて使用するためのバイオマーカーとして、表4、5、6、7、8、9A、9B、27、28、29及びそれらの組合せにおいて同定されるもののうち1種又は複数が挙げられる。一実施形態では、これらのバイオマーカーとして、表4、5、6、7、8、9A、9B、27、28及びそれらの組合せにおいて同定されるもののうち1種又は複数が挙げられる。別の実施形態では、バイオマーカーの組合せとして、表4、5、6、7、8、9A、9B、27、28及び／又は29において同定される1種又は複数のバイオマーカーと組み合わせた2-ヒドロキシ酪酸などのものが挙げられる。

【0076】

対象が、糖尿病前症、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症又は心筋症などの疾患又は状態を有するかどうかを診断する、又は診断において補助するための方法は、本明細書に提供されるそれぞれの表において同定される1種又は複数のバイオマーカーを用いて実施してよい。対象が、糖尿病前症、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症又は心筋症などの疾患又は状態を有するかどうかを診断する（又は診断を補助する）方法は、（1）対象から得た生体試料を分析して、試料中の疾患又は状態の1種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定するステップと、（2）試料中の1種又は複数のバイオマーカーのレベルを、1種又は複数のバイオマーカーの疾患若しくは状態陽性及び／又は疾患若しくは状態陰性参照レベルと比較して、対象が疾患又は状態を有するかどうかを診断する（又は診断において補助する）ステップとを含む。例えば、対象が前糖尿病であるかどうかを診断する（又は診断において補助する）方法は、（1）対象から得た生体試料を分析して、試料中の糖尿病前症の1種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定するステップと、（2）試料中の1種又は複数のバイオマーカーのレベルを、1種又は複数のバイオマーカーの糖尿病前症陽性及び／又は糖尿病前症陰性参照レベルと比較して、対象が糖尿病前症を有するかどうかを診断する（又は診断において補助する）ステップとを含む。使用される1種又は複数のバイオマーカーは、表4、5、6、7、8、9A、9B及びそれらの組合せから選択される。このような方法が、インスリン抵抗性、糖尿病

前症、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症又は心筋症などの疾患又は状態の診断における補助において用いられる場合には、本方法の結果を、対象が所与の疾患又は状態を有するかどうかの臨床的判断において有用なその他の方法（又はその結果）とともに使用してもよい。対象が、糖尿病前症、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症又は心筋症などの疾患又は状態を有するかどうかの臨床的判断において有用な方法は、当技術分野では公知である。例えば、対象が糖尿病前症を有するかどうかの臨床的判断において有用な方法として、例えば、糖処理速度（Rd）、体重測定、ウェスト周囲測定、BMI測定、ペプチドYY測定、ヘモグロビンA1C測定、アディポネクチン測定、空腹時血漿グルコース測定、遊離脂肪酸測定、空腹時血漿インスリン測定などが挙げられる。対象におけるアテローム性動脈硬化症及び／又は心筋症の臨床的判断にとって有用な方法として、血管造影、ストレス試験、血液検査（例えば、ホモシステイン、フィブリノゲン、リポタンパク質（a）、小さいLDL粒子及びC反応性タンパク質レベルを測定するための）、心電図検査、心エコー検査法、コンピュータ断層撮影法（CT）スキャン、足関節／上腕血圧指数及び血管内超音波検査が挙げられる。

10

【0077】

別の実施例では、インスリン抵抗性、糖尿病前症、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症及び心筋症などの疾患又は状態のバイオマーカーの同定によって、疾患又は状態の1種又は複数の症状を示す対象における、このような疾患又は状態の診断（又は診断における補助）が可能となる。例えば、対象がインスリン抵抗性を有するかどうかを診断（又は診断において補助）する方法は、（1）対象から得た生体試料を分析して、試料中のインスリン抵抗性の1種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定するステップと、（2）試料中の1種又は複数のバイオマーカーのレベルを、1種又は複数のバイオマーカーのインスリン抵抗性陽性及び／又はインスリン抵抗性陰性参照レベルと比較して、対象がインスリン抵抗性を有するかどうかを診断（又は診断において補助）するステップとを含む。使用される1種又は複数のバイオマーカーは、表4、5、6、7、8、9A及び／又は9Bから選択される。インスリン抵抗性のバイオマーカーを用いて、対象を、インスリン抵抗性、インスリン感受性又はインスリン感受性に障害を有するのいずれかであると分類することもできる。以下の例2に記載されるように、対象をインスリン抵抗性、インスリン感受性又はインスリン感受性に障害を有すると分類するために使用してよいバイオマーカーが同定される。また、表4、5、6、7、8、9A及び／又は9B中のバイオマーカーを用いて、対象を、空腹時血糖異常又は耐糖能異常又は正常耐糖能を有すると分類することもできる。したがって、バイオマーカーは、糖処理速度が高まるにつれ、増大又は減少する化合物を示し得る。各群（インスリン抵抗性、インスリンの障害、インスリン感受性）のバイオマーカーの適当な参照レベルを決定することによって、対象を適切に診断することができる。インスリン抵抗性の診断において補助するために、又は対象をNGT、IFG又はIGTを有すると分類するために、この方法の結果を臨床測定値の結果と組み合わせてもよい。

20

30

【0078】

インスリン抵抗性の増大は、HIクランプによって測定される糖処理速度（Rd）と関連している。以下に示されるように、メタボノミクス分析を実施して、糖処理速度（Rd）と相関するバイオマーカーを同定した。これらのバイオマーカーを、数学モデルにおいて使用し、対象の糖処理速度を求めることができる。個体のインスリン感受性は、このモデルを用いて決定することができる。メタボロミック分析を用いて、少なくとも2つの独立コホートの対象における高インスリン正常血糖クランプの「ゴールドスタンダード」によって測定されるようなインスリン抵抗性を予測するための簡単な血液検査において使用できる代謝産物のパネルを発見した。別の実施例では、対象を正常耐糖能（NGT）、空腹時血糖異常（IFG）又は耐糖能異常（IGT）を有すると分類することにおいて使用するための、経口グルコース負荷試験（OGTT）の結果と相関するバイオマーカーが同定される。

40

【0079】

50

独立研究を実施して、多項式 (p o l y n o m i c) アルゴリズムとともに使用すると、対象におけるインスリン抵抗性の変化の初期検出が可能となる一連のバイオマーカーを同定した。一態様では、本発明は、対象のインスリン抵抗性のレベルを示すスコア (「I Rスコア」) を対象に提供する。このスコアは、臨床上大きく変化したバイオマーカー及び／又はバイオマーカーの組合せの参照レベルに基づいたものであり得る。参照レベルはアルゴリズムから導くか、又は耐糖能異常の指数からコンピュータで計算することができ、図5に示されるように報告書で示することができる。I Rスコアによって、対象は、正常 (即ち、インスリン感受性) から高のインスリン抵抗性の範囲に入れられる。疾患進行又は寛解は、I Rスコアの定期的な測定及びモニタリングによってモニタリングできる。治療的介入に対する応答は、I Rスコアをモニタリングすることによって決定することができる。I Rスコアはまた、薬物有効性を評価するためにも使用できる。

10

【0080】

対象のインスリン抵抗性スコア (I Rスコア) を決定する方法は、本明細書に提供されるそれぞれの表において同定される1種又は複数のバイオマーカーを用いて実施できる。例えば、対象のI Rスコアを決定する方法は、(1) 対象から得た生体試料を分析して、試料中の、1種又は複数のインスリン抵抗性バイオマーカーのレベルを決定するステップと、(2) 試料中の、1種又は複数のインスリン抵抗性バイオマーカーを、1種又は複数のバイオマーカーのインスリン抵抗性参照レベルと比較して、対象のインスリン抵抗性スコアを決定するステップとを含む。使用される1種又は複数のバイオマーカーは、表4、5、6、7、8、9A、9B及びそれらの組合せから選択され得る。本方法は、表4、5、6、7、8、9A及び／又は9Bから選択される任意の数のマーカー、例えば、1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種、9種、10種又はそれ以上のマーカーを使用してよい。複数のバイオマーカーを、回帰分析などの統計的手法をはじめとする任意の方法によって、所与の状態、例えば、インスリン抵抗性と関連させることができる。

20

【0081】

また、以下に示されるように、メタボロミック分析を実施して、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症、心筋症及びその他の疾患又は状態と関連するバイオマーカーを同定した。このようなバイオマーカーを本発明の方法に用いて、生体試料を分析し、試料中のバイオマーカーのレベルを同定又は測定してもよい。

【0082】

任意の適した方法を用いて、生体試料を分析し、試料中の1種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定してもよい。適した方法として、クロマトグラフィー (例えば、HPLC、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー)、質量分析 (例えば、MS、MS-MS)、酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA)、抗体結合、その他の免疫化学的技術及びそれらの組合せが挙げられる。さらに、1種又は複数のバイオマーカーのレベルを、例えば、測定されることが望まれるバイオマーカー (複数可) のレベルと関連する化合物 (又は複数の化合物) のレベルを測定するアッセイを用いることによって間接的に測定してもよい。

30

【0083】

1種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定した後、レベルを比較し、1種又は複数のバイオマーカーの疾患又は状態参照レベルと比較して、試料中の1種又は複数のバイオマーカーの各々の評点を決定する。任意のアルゴリズムを用いて評点を集め、対象のスコア、例えば、インスリン抵抗性 (I R) スコアを作製する。アルゴリズムは、バイオマーカーの数、バイオマーカーの疾患又は状態との関連などを含めたインスリン抵抗性などの疾患又は障害と関連している任意の因子を考慮し得る。

40

【0084】

一実施例では、対象のインスリン抵抗性スコアを、レベルインスリン抵抗性レベル、正常耐糖能からインスリン抵抗性を示す任意の指数と関連させてもよい。例えば、25未満のインスリン抵抗性スコアを有する対象は、対象が正常耐糖能を有することを示し得、26から50の間のスコアは、対象が低い耐糖能異常を有することを示し得、51から75

50

の間のスコアは、対象が中程度の耐糖能異常を有することを示し得、76から100の間のスコアは、対象が高い耐糖能異常を有することを示し得、100を超えるスコアは、対象が2型糖尿病を有することを示し得る。

【0085】

I I I . 疾患又は状態進行／退縮のモニタリング

本明細書におけるバイオマーカーの同定によって、対象におけるそれぞれの疾患又は状態（例えば、糖尿病前症、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症、心筋症、インスリン抵抗性など）の進行／退縮をモニタリングすることが可能となる。対象における糖尿病前症、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症及び心筋症などの疾患又は状態の進行／退縮をモニタリングする方法は、（1）対象から得た第1の生体試料を分析して、第1の時点で対象から得られた第1の試料中の、表4、5、6、7、8、9A、9B、14、15、16、17、21、22、23、25、26、27、28及びそれらの組合せから選択されるそれぞれの疾患又は状態の1種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定するステップと、（2）対象から得た第2の生体試料を分析して、1種又は複数のバイオマーカー、第2の時点で対象から得られた第2の試料のレベルを決定するステップと、（3）第1の試料中の1種又は複数のバイオマーカーのレベルを、第2の試料中の1種又は複数のバイオマーカーのレベルと比較して、対象における疾患又は状態の進行／退縮をモニタリングするステップとを含む。本方法の結果は、対象における疾患又は状態の経過（即ち、変化があるとすれば、進行又は退縮）を示す。

【0086】

一実施形態では、本方法の結果は、対象におけるインスリン抵抗性を示し、経時的にモニタリングできるインスリン抵抗性（IR）スコアに基づくものであり得る。第1の時点の試料から得たIRスコアを、少なくとも第2の時点の試料から得たIRスコアと比較することによって、IRの進行又は退縮を決定することができる。対象における糖尿病前症及び／又は2型糖尿病の進行／退縮をモニタリングするこのような方法は、（1）対象から得た第1の生体試料を分析して、第1の時点で対象から得た第1の試料のIRスコアを決定するステップと、（2）対象から得た第2の生体試料を分析して、第2のIRスコア、第2の時点で対象から得た第2の試料を決定するステップと、（3）第1の試料中のIRスコアを、第2の試料中のIRスコアと比較して、対象における糖尿病前症及び／又は2型糖尿病の進行／退縮をモニタリングするステップとを含む。

【0087】

進行モニタリングのために本発明のバイオマーカー及びアルゴリズムを用いることは、食事制限、運動又は初期段階薬物治療などの予防的手段を実施するよう医師の決定を導く、又は補助し得る。

【0088】

I V . 疾患又は状態の素因の決定

本明細書において同定されるバイオマーカーを、対象が、糖尿病前症、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症又は心筋症などの疾患又は状態の何らかの症状を示していないかどうかの決定において用いてもよい。バイオマーカーはまた、例えば、対象が、インスリン抵抗性の発生の素因があるかどうかを決定するために使用してもよい。糖尿病前症、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症又は心筋症などの特定の疾患又は状態の症状が全くない対象が、特定の疾患又は状態の発症の素因があるかどうかを決定するこのような方法は、（1）対象から得た生体試料を分析して、試料中の、それぞれの表（例えば、表4、5、6、7、8、9A、9B、14、15、16、17、21、22、23、25、26及びそれらの組合せ）中に列挙される1種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定するステップと、（2）試料中の1種又は複数のバイオマーカーのレベルを、1種又は複数のバイオマーカーの疾患若しくは状態陽性及び／又は疾患若しくは状態陰性参照レベルと比較して、対象がそれぞれの疾患又は状態の発症の素因があるかどうかを決定するステップとを含む。例えば、インスリン抵抗性のバイオマーカーの同定によって、インスリン抵抗性の症状のない対象が、インスリン

抵抗性の発症の素因があるかどうかを決定することが可能となる。インスリン抵抗性の症状がない対象が、インスリン抵抗性の発症の素因があるかどうかを決定する方法は、（１）対象から得た生体試料を分析して、試料中の、表４、５、６、７、８、９Ａ及び９Ｂ及びそれらの組合せ中に列挙される１種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定するステップと、（２）試料中の１種又は複数のバイオマーカーのレベルを、１種又は複数のバイオマーカーのインスリン抵抗性陽性及び／又はインスリン抵抗性陰性参照レベルと比較して、対象がインスリン抵抗性の発症の素因があるかどうかを決定するステップとを含む。この方法の結果は、対象が疾患又は状態の発症の素因があるかどうかの臨床的判断において有用なその他の方法（又はその結果）とともに用いてもよい。

【００８９】

試料中の１種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定した後、レベルを疾患又は状態陽性及び／又は疾患又は状態陰性参照レベルと比較して、対象が糖尿病前症、２型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症又は心筋症などの疾患又は状態の発症の素因があるかどうかを予測する。疾患又は状態陽性参照レベルに対応する、試料中の１種又は複数のバイオマーカーのレベル（例えば、参照レベルと同様、実質的に、参照レベルと同様、参照レベルの最小及び／若しくは最大を上回る、及び／若しくは下回る、並びに／又は参照レベルの範囲内であるレベル）は、疾患又は状態の発症の素因がある対象を示す。疾患又は状態陰性参照レベルに対応する、試料中の１種又は複数のバイオマーカーのレベル（例えば、参照レベルと同様、実質的に、参照レベルと同様、参照レベルの最小及び／若しくは最大を上回る、及び／若しくは下回る、並びに／又は参照レベルの範囲内であるレベル）は、疾患又は状態の発症の素因がない対象を示す。さらに、疾患又は状態陰性参照レベルと比較して、試料中に異なった形で存在する（特に、総計的に有意であるレベルで）１種又は複数のバイオマーカーのレベルは、疾患又は状態の発症の素因がある対象を示し得る。疾患又は状態陽性参照レベルと比較して、試料中に異なった形で存在する（特に、総計的に有意であるレベルで）１種又は複数のバイオマーカーのレベルは、疾患又は状態の発症の素因がない対象を示す。

【００９０】

例として、試料中の１種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定した後、そのレベル（複数可）を、インスリン抵抗性陽性及び／又はインスリン抵抗性陰性参照レベルと比較し、対象がインスリン抵抗性の発症の素因があるかどうかを予測する。インスリン抵抗性陽性参照レベルに対応する、試料中の１種又は複数のバイオマーカーのレベル（例えば、参照レベルと同様、実質的に、参照レベルと同様、参照レベルの最小及び／若しくは最大を上回る、及び／若しくは下回る、並びに／又は参照レベルの範囲内であるレベル）は、インスリン抵抗性の発症の素因がある対象を示す。インスリン抵抗性陰性参照レベルに対応する、試料中の１種又は複数のバイオマーカーのレベル（例えば、参照レベルと同様、実質的に、参照レベルと同様、参照レベルの最小及び／若しくは最大を上回る、及び／若しくは下回る、並びに／又は参照レベルの範囲内であるレベル）は、インスリン抵抗性の発症の素因がない対象を示す。さらに、インスリン抵抗性陰性参照レベルと比較して、試料中に異なった形で存在する（特に、総計的に有意であるレベルで）１種又は複数のバイオマーカーのレベルは、インスリン抵抗性の発症の素因がある対象を示す。インスリン抵抗性陽性参照レベルと比較して、試料中に異なった形で存在する（特に、総計的に有意であるレベルで）１種又は複数のバイオマーカーのレベルは、インスリン抵抗性の発症の素因がない対象を示す。この実施例では、インスリン抵抗性が論じられているが、上記で示される１種又は複数のそれぞれのバイオマーカーを用い、この方法に従って、その他の疾患又は状態の素因も決定できる。

【００９１】

さらに、インスリン抵抗性、糖尿病前症、２型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症又は心筋症などの疾患又は状態を有さない対象が、疾患又は状態の発症の素因があるかどうかを評価することに対して特異的な参照レベルを決定することも可能である。例えば、疾患又は状態の発症に対する対象における種々の程度の危険を評価

するためのバイオマーカーの参照レベルを決定することも可能である。このような参照レベルは、対象から得た生体試料中の１種又は複数のバイオマーカーのレベルと比較するために使用することもできる。

【００９２】

V. 治療効力のモニタリング：

また、提供されるバイオマーカーによって、インスリン抵抗性、糖尿病前症、２型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症又は心筋症などの疾患又は状態を治療するための組成物の有効性の評価が可能となる。例えば、インスリン抵抗性のバイオマーカーの同定によってまた、インスリン抵抗性を治療するための組成物の有効性の評価並びにインスリン抵抗性を治療するための２種以上の組成物の相対有効性の評価も可能となる。このような評価は、例えば、疾患又は状態を治療するための組成物の有効性研究に、並びにリード選択に用いてもよい。

【００９３】

したがって、インスリン抵抗性、糖尿病前症、２型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症又は心筋症などの疾患又は状態を治療するための組成物の有効性を評価する方法であって、（１）糖尿病前症、２型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症又は心筋症などの疾患又は状態を有し、組成物を用いて現在又はかつて治療された対象（又は対象の群）由来の生体試料（又は試料の群）を分析して、表４、５、６、７、８、９Ａ、９Ｂ、１４、１５、１６、１７、２１、２２、２３、２５、２６、２７及び２８並びにそれらの組合せから選択される障害の１種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定するステップと、（２）試料中の１種又は複数のバイオマーカーのレベルを、（ａ）対象から先に採取した生体試料中の１種又は複数のバイオマーカーのレベルと（ここで、先に採取した生体試料は、組成物で治療される前の対象から得た）、（ｂ）１種又は複数のバイオマーカーの疾患又は状態陽性参照レベルと、（ｃ）１種又は複数のバイオマーカーの疾患又は状態陰性参照レベルと、（ｄ）１種又は複数のバイオマーカーの疾患又は状態進行陽性参照レベルと、（ｅ）１種又は複数のバイオマーカーの疾患又は状態退縮陽性参照レベルと比較するステップとを含む方法も提供される。比較の結果は、それぞれの疾患又は状態を治療するための組成物の有効性を示す。

【００９４】

経時的な、１種又は複数のバイオマーカーのレベルの変化（もしあれば）は、対象における疾患又は状態の進行又は退縮を示し得る。対象における所与の疾患又は状態の経過を特性決定するために、第１の試料中の１種若しくは複数のバイオマーカーのレベル、第２の試料中の１種若しくは複数のバイオマーカーのレベル並びに／又は第１及び第２の試料中のバイオマーカーのレベルの比較の結果を、１種若しくは複数のバイオマーカーのそれぞれの疾患若しくは状態陽性及び／又は疾患若しくは状態陰性参照レベルと比較してもよい。比較が、１種又は複数のバイオマーカーのレベルが、経時的に増大又は減少（例えば、第１の試料と比較して第２の試料において）して、疾患又は状態陽性参照レベルに対して、より類似するように（又は、疾患又は状態陰性参照レベルに対して、より類似しないように）なっていることを示す場合には、結果は、疾患又は状態の進行を示す。比較が、１種又は複数のバイオマーカーのレベルが、経時的に増大又は減少して、疾患又は状態陰性参照レベルに対して、より類似するようになっている（又は、疾患又は状態陽性参照レベルに対して、より類似しないように）なっていることを示す場合には、結果は、疾患又は状態の退縮を示す。

【００９５】

例えば、対象におけるインスリン抵抗性の経過を特性決定するために、第１の試料中の１種若しくは複数のバイオマーカーのレベル、第２の試料中の１種若しくは複数のバイオマーカーのレベル並びに／又は第１及び第２の試料中のバイオマーカーのレベルの比較の結果を、１種又は複数のバイオマーカーのインスリン抵抗性陽性及び／又はインスリン抵抗性陰性参照レベルと比較してもよい。比較が、１種又は複数のバイオマーカーのレベルが、経時的に増大又は減少（例えば、第１の試料と比較して第２の試料において）して、

インスリン抵抗性陽性参照レベルに対して、より類似するように（又は、インスリン抵抗性陰性参照レベルに対して、より類似しないように）なっていることを示す場合には、結果は、インスリン抵抗性の進行を示す。比較が、1種又は複数のバイオマーカーのレベルが、経時的に増大又は減少して、インスリン抵抗性陰性参照レベルに対して、より類似するように（又は、インスリン抵抗性陽性参照レベルに対して、より類似しないように）なっていることを示す場合には、結果は、インスリン抵抗性の退縮を示す。

【0096】

第2の試料は、第1の試料を得た後、任意の期間、対象から得ることができる。一態様では、第2の試料を、第1の試料後又は組成物の投与の開始後1、2、3、4、5、6日又はそれ以上に得る。別の態様では、第2の試料を、第1の試料後又は組成物の投与の開始後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週又はそれ以上に得る。別の態様では、第2の試料を、第1の試料後又は組成物の投与の開始後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12か月又はそれ以上に得てもよい。

【0097】

対象における、インスリン抵抗性、糖尿病前症、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症又は心筋症などの疾患又は状態の経過もまた、第1の試料中の、1種若しくは複数のバイオマーカーのレベル、第2の試料中の1種若しくは複数のバイオマーカーのレベル並びに／又は第1及び第2の試料中のバイオマーカーのレベルの比較の結果を、疾患若しくは状態の進行陽性及び／又は疾患若しくは状態の退縮陽性参照レベルと比較することによって特性決定できる。比較が、1種又は複数のバイオマーカーのレベルが、経時的に増大又は減少（例えば、第1の試料と比較して第2の試料において）して、疾患又は状態の進行陽性参照レベルに対して、より類似するように（又は、疾患又は状態の退縮陽性参照レベルに対して、より類似しないように）なっていることを示す場合には、結果は、疾患又は状態の進行を示す。比較が、1種又は複数のバイオマーカーのレベルが、経時的に増大又は減少（例えば、第1の試料と比較して第2の試料において）して、疾患又は状態の退縮陽性参照レベルに対して、より類似するように（又は、疾患又は状態の進行陽性参照レベルに対して、より類似しないように）なっていることを示す場合には、結果は、疾患又は状態の退縮を示す。

【0098】

本明細書に記載されるその他の方法と同様に、対象におけるインスリン抵抗性、糖尿病前症、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症又は心筋症などの疾患又は状態の進行／退縮をモニタリングする方法において行われる比較は、単純比較、1種又は複数の統計的分析及びそれらの組合せをはじめ、種々の技術を用いて実施してもよい。

【0099】

本方法の結果は、対象における疾患又は状態の進行／退縮の臨床モニタリングにおいて有用なその他の方法（又はその結果）とともに用いてもよい。

【0100】

上記のように、インスリン抵抗性、糖尿病前症、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症又は心筋症などの疾患又は状態を診断（又は診断において補助）する方法に関連して、任意の適した方法を用いて、生体試料を分析し、試料中の1種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定することができる。さらに例えば、表4、5、6、7、8、9A、9B、14、15、16、17、21、22、23、25、26、27及び／又は28中のバイオマーカー又はその任意の部分のすべての組合せを含めた1種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定し、対象におけるそれぞれの疾患又は状態の進行／退縮をモニタリングする方法において用いることができる。

【0101】

このような方法を実施して、対象における疾患又は状態の発症の経過、例えば、糖尿病前症を有する対象における糖尿病前症から2型糖尿病の経過をモニタリングしてもよく、又は、疾患又は状態を有さない対象（例えば、疾患又は状態の発症の素因があると疑われ

る対象)において使用して、疾患又は状態の素因のレベルをモニタリングしてもよい。

【0102】

メトホルミン又はアカルボースなどの抗糖尿病治療が、前糖尿病患者において糖尿病進行を予防できるかどうかを決定するために、世界各国から臨床研究が実施されてきた。これらの研究によって、このような治療が、糖尿病発病を予防し得ることがわかった。米国糖尿病予防プログラム(U. S. Diabetes Prevention Program)(DPP)によれば、メトホルミンは、糖尿病への進行率を38%低減し、ライフスタイル及び運動介入が、糖尿病への進行率を56%低減した。このような成功のために、ADAは、その2008 Standards of Medical Care in Diabetesを見直し、2型糖尿病の予防/遅延に関する節に以下の意見を含めた。「危険の極めて高く(組み合わせたIFG及びIGT及びその他の危険因子)、肥満であり、60才未満である人においては、ライフスタイルカウンセリングに加え、メトホルミンが検討され得る。」

10

【0103】

製薬会社は、PPAR γ クラスのインスリン増感剤などの特定のクラスの薬物が、糖尿病進行を予防できるかどうかを評価するための研究を実施してきた。DPP治療と同様に、これらの研究のうちいくつかは、糖尿病の予防にとって大いに有望であり成功を示したが、その他のものは、現在のIR診断によって定義される一般的な前糖尿病集団に投与された場合に、抗糖尿病薬物療法に伴われる特定の量の危険を顕在化させた。製薬会社は、ハイリスク糖尿病前症を同定及び層別化でき、その前糖尿病治療候補の有効性をより効率的かつ安全に評価できる診断学を必要としている。

20

【0104】

臨床状況における経口グルコース負荷試験(OGTT)手順の低頻度を考慮すると、絶食時試料でのインスリン抵抗性を直接測定する新規診断検査によって、医師が、糖尿病前症及び心血管疾患の病因へと向かっている患者を、より早く同定し、層別化することが可能となるであろう。

【0105】

VI. 治療に対するレスポnder及びノンレスポnderの同定

また、提供されるバイオマーカーによって、糖尿病前症、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症又は心筋症などの疾患又は状態を治療するための組成物が有効である対象(即ち、患者が治療に応答する)の同定が可能となる。例えば、インスリン抵抗性のバイオマーカーの同定によってまた、インスリン抵抗性を治療するための組成物に対する対象応答の評価並びにインスリン抵抗性を治療するための2種以上の組成物に対する相対的な患者応答の評価も可能となる。このような評価を、例えば、特定の対象の疾患又は状態を治療するための組成物の選択に用いてもよい。

30

【0106】

したがって、糖尿病前症、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症又は心筋症などの疾患又は状態を治療するための組成物に対する患者の応答を予測する方法であって、(1)糖尿病前症、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症又は心筋症などの疾患又は状態を有し、組成物を用いて現在又はかつて治療された対象(又は対象の群)由来の生体試料(又は試料の群)を分析して、表4、5、6、7、8、9A、9B、14、15、16、17、21、22、23、25、26、27及び28並びにそれらの組合せから選択される障害の1種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定するステップと、(2)試料中の1種又は複数のバイオマーカーのレベルを、(a)対象から先に採取した生体試料中の1種若しくは複数のバイオマーカーと(ここで、先に採取した生体試料は、組成物で治療される前の対象から得た)(b)1種若しくは複数のバイオマーカーの疾患又は状態陽性参照レベルと、(c)1種若しくは複数のバイオマーカーの疾患若しくは状態陰性参照レベルと、(d)1種若しくは複数のバイオマーカーの疾患若しくは状態進行陽性参照レベルと、並びに/又は(e)1種若しくは複数のバイオマーカーの疾患若しくは状態退縮陽性参照レベルと比較するステップとを含む

40

50

方法も提供される。比較の結果は、それぞれの疾患又は状態を治療するための組成物に対する患者の応答を示す。

【0107】

経時的な、1種又は複数のバイオマーカーのレベルの変化（もしあれば）は、治療に対する対象の応答を示し得る。対象における所与の治療の経過を特性決定するために、第1の試料中の1種若しくは複数のバイオマーカーのレベル、第2の試料中の1種若しくは複数のバイオマーカーのレベル並びに／又は第1及び第2の試料中のバイオマーカーのレベルの比較の結果を、1種若しくは複数のバイオマーカーのそれぞれの疾患若しくは状態陽性及び／又は疾患若しくは状態陰性参照レベルと比較してもよい。比較が、1種又は複数のバイオマーカーのレベルが、経時的に増大又は減少（例えば、第1の試料と比較して第2の試料において）して、疾患又は状態陽性参照レベルに対して、より類似するように（又は、疾患又は状態陰性参照レベルに対して、より類似しないように）なっていることを示す場合には、結果は、治療に対して応答しない患者を示す。比較が、1種又は複数のバイオマーカーのレベルが、経時的に増大又は減少して、疾患又は状態陰性参照レベルに対して、より類似するようになっている（又は、疾患又は状態陽性参照レベルに対して、より類似しないように）なっていることを示す場合には、結果は、治療に対して応答する患者を示す。

10

【0108】

例えば、インスリン抵抗性のための治療に対する患者応答を特性決定するために、第1の試料中の1種若しくは複数のバイオマーカーのレベル、第2の試料中の1種若しくは複数のバイオマーカーのレベル並びに／又は第1及び第2の試料中のバイオマーカーのレベルの比較の結果を、1種又は複数のバイオマーカーのインスリン抵抗性陽性及び／又はインスリン抵抗性陰性参照レベルと比較してもよい。比較が、1種又は複数のバイオマーカーのレベルが、経時的に増大又は減少（例えば、第1の試料と比較して第2の試料において）して、インスリン抵抗性陽性参照レベルに対して、より類似するように（又は、インスリン抵抗性陰性参照レベルに対して、より類似しないように）なっていることを示す場合には、結果は、治療に対する無応答を示す。比較が、1種又は複数のバイオマーカーのレベルが、経時的に増大又は減少して、インスリン抵抗性陰性参照レベルに対して、より類似するようになり（又は、インスリン抵抗性陽性参照レベルに対して、より類似しないように）なっていることを示す場合には、結果は、治療に対する応答を示す。

20

30

【0109】

第2の試料は、第1の試料を得た後、任意の期間、対象から得ることができる。一態様では、第2の試料を、第1の試料後、1、2、3、4、5、6日又はそれ以上に得る。別の態様では、第2の試料を、第1の試料後又は組成物での治療の開始後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週又はそれ以上に得る。別の態様では、第2の試料を、第1の試料後又は組成物での治療の開始後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12カ月又はそれ以上に得てもよい。

【0110】

本明細書に記載されるその他の方法と同様に、対象におけるインスリン抵抗性、糖尿病前症、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症又は心筋症などの疾患又は状態の治療に対する患者応答を決定する方法において行われる比較は、単純比較、1種又は複数の統計的分析及びそれらの組合せをはじめ、種々の技術を用いて実施してもよい。

40

【0111】

本方法の結果は、対象における疾患又は状態の治療に対する患者応答を決定することにおいて有用なその他の方法（又はその結果）とともに用いてもよい。

【0112】

上記のように、糖尿病前症、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症又は心筋症などの疾患又は状態を診断（又は診断において補助）する方法に関連して、任意の適した方法を用いて、生体試料を分析し、試料中の1種又は複数のバイオマ

50

ーカーのレベルを決定することができる。さらに、例えば、表 4、5、6、7、8、9 A、9 B、14、15、16、17、21、22、23、25、26、27 及び／又は 28 中のバイオマーカー又はその任意の部分のすべての組合せを含めた 1 種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定し、対象におけるそれぞれの疾患又は状態の進行／退縮をモニタリングする方法において用いることができる。

【0113】

このような方法を実施して、対象における疾患又は状態の発症のための治療に対する患者応答、例えば、糖尿病前症を有する対象における糖尿病前症から 2 型糖尿病の経過をモニタリングしてもよく、又は、疾患又は状態を有さない対象（例えば、疾患又は状態の発症の素因があると疑われる対象）において使用して、疾患又は状態の素因のレベルをモニタリングしてもよい。

10

【0114】

製薬会社は、PPAR γ クラスのインスリン増感剤などの特定のクラスの薬物が、糖尿病進行を予防できるかどうかを評価するための研究を実施してきた。これらの研究のうちいくつかは、糖尿病の予防にとって大いに有望であり成功を示したが、その他のものは、現在の IR 診断によって定義される一般的な前糖尿病集団に投与された場合に、特定の抗糖尿病薬物療法に伴われる特定の量の危険を顕在化させた。製薬会社は、レスポnder 及びノンレスポnder を同定し、ハイリスク糖尿病前症を層別化し、その前糖尿病治療候補の有効性をより効率的かつ安全に評価できる診断学を必要としている。治療に対する非応答患者と応答患者を区別する新規診断検査によって、製薬会社が、治療薬に対して応答する可能性が高い患者を同定及び層別化し、治療に対して応答する可能性が高い特定のコホートのための特異的治療薬を標的とすることが可能となる。

20

【0115】

VII. バイオマーカーの調節における活性について組成物をスクリーニングする方法
本明細書に提供されるバイオマーカーによってまた、糖尿病前症、2 型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症及び心筋症などの疾患又は状態と関連しているバイオマーカーの調節（疾患又は状態の治療において有用であり得る）における活性について組成物をスクリーニングすることが可能となる。このような方法は、それぞれの表中に列挙されるそれぞれのバイオマーカーから選択される 1 種又は複数のバイオマーカーのレベルの調節における活性について、試験化合物をアッセイすることを含む。このようなスクリーニングアッセイは、*in vitro* 及び／又は *in vivo* で実施でき、試験組成物の存在下で、このようなバイオマーカーの調節をアッセイするのに有用な、当技術分野で公知の任意の形、例えば、細胞培養アッセイ、器官培養アッセイ及び *in vivo* アッセイ（例えば、動物モデルを用いるアッセイ）などであり得る。例えば、インスリン抵抗性のバイオマーカーの同定によって、インスリン抵抗性と関連しているバイオマーカーの調節（インスリン抵抗性治療において有用であり得る）における活性について組成物をスクリーニングすることが可能となる。インスリン抵抗性治療にとって有用な組成物をスクリーニングする方法は、表 4、5、6、7、8、9 A、9 B、27 及び／又は 28 中の 1 種又は複数のバイオマーカーのレベルの調節における活性について、試験組成物をアッセイすることを含む。この例では、インスリン抵抗性が論じられているが、上記で示される 1 種又は複数のそれぞれのバイオマーカーを用い、この方法に従って、糖尿病前症、2 型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症及び心筋症などのその他の疾患及び状態も、診断され得る、又は診断されるのを補助され得る。

30

40

【0116】

インスリン抵抗性、糖尿病前症、2 型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症及び心筋症などの疾患又は状態の 1 種又は複数のバイオマーカーの調節における活性について組成物をスクリーニングする方法は、（1）1 種又は複数の細胞を組成物と接触させるステップと、（2）1 種又は複数の細胞又は細胞と関連している生体試料の少なくとも一部を分析して、表 4、5、6、7、8、9 A、9 B、14、15、16、17、21、22、23、25 及び／又は 26 中に提供されるバイオマーカーから選択さ

50

れる、疾患又は状態の1種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定するステップと、(3) 1種又は複数のバイオマーカーのレベルを、1種又は複数のバイオマーカーの所定の標準レベルと比較して、組成物が、1種又は複数のバイオマーカーのレベルを調節したかどうかを決定するステップとを含む。一実施形態では、インスリン抵抗性の1種又は複数のバイオマーカーの調節における活性について組成物をスクリーニングする方法は、(1) 1種又は複数の細胞を、組成物と接触させるステップと、(2) 1種又は複数の細胞又は細胞と関連している生体試料の少なくとも一部を分析して、表4、5、6、7、8、9 A及び／又は9 Bから選択されるインスリン抵抗性の1種又は複数のバイオマーカーのレベルを決定するステップと、(3) 1種又は複数のバイオマーカーのレベルを、1種又は複数のバイオマーカーの所定の標準レベルと比較して、組成物が、1種又は複数のバイオマーカーのレベルを調節したかどうかを決定するステップとを含む。上記で論じたように、細胞は、組成物と *in vitro* 及び／又は *in vivo* で接触させてもよい。1種又は複数のバイオマーカーの所定の標準レベルは、組成物の不在下での1種又は複数の細胞中の1種又は複数のバイオマーカーのレベルであり得る。1種又は複数のバイオマーカーの所定の標準レベルはまた、組成物と接触させていない対照細胞中の1種又は複数のバイオマーカーのレベルであり得る。

【0117】

さらに、本方法は、1種又は複数の細胞又は細胞と関連している生体試料の少なくとも一部を分析して、糖尿病前症、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症及び心筋症などの疾患又は状態の、1種又は複数の非バイオマーカー化合物のレベルを決定するステップをさらに含み得る。次いで、非バイオマーカー化合物のレベルを、1種又は複数の非バイオマーカー化合物の所定の標準レベルと比較してもよい。

【0118】

任意の適した方法を用いて、1種又は複数の細胞又は細胞と関連している生体試料の少なくとも一部を分析して、1種又は複数のバイオマーカーのレベル(又は非バイオマーカー化合物のレベル)を決定することができる。適した方法として、クロマトグラフィー(例えば、HPLC、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー)、質量分析(例えば、MS、MS-MS)、ELISA、抗体結合、その他の免疫化学技術、生化学若しくは酵素反応又はアッセイ及びそれらの組合せが挙げられる。さらに、1種又は複数のバイオマーカーのレベル(又は非バイオマーカー化合物のレベル)は、例えば、測定されることが望まれるバイオマーカー(単数又は複数)(又は非バイオマーカー化合物)のレベルと相関する化合物(単数又は複数)のレベルを測定するアッセイを用いることによって間接的に測定してもよい。

【0119】

VIII. 可能性ある薬物標的を同定する方法

本開示内容はまた、表4、5、6、7、8、9 A、9 B、14、15、16、17、21、22、23、25、26、27及び／又は28に列挙されるバイオマーカーを用いて、インスリン抵抗性、糖尿病前症、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症及び心筋症などの疾患又は状態の可能性ある薬物標的を同定する方法を提供する。糖尿病前症、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症及び心筋症などの疾患又は状態の可能性ある薬物標的を同定する方法は、(1) それぞれの表(表4、5、6、7、8、9 A、9 B、14、15、16、17、21、22、23、25、26、27及び／又は28)から選択される、メタボリックシンドローム関連代謝障害の1種又は複数のバイオマーカーと関連している1種又は複数の生化学経路を同定するステップと、(2) 1種又は複数の同定された生化学経路のうち少なくとも1種に影響を及ぼすタンパク質(例えば、酵素)を同定し、このタンパク質が疾患又は状態の可能性ある薬物標的であるステップとを含む。例えば、インスリン抵抗性のバイオマーカーの同定によって、インスリン抵抗性の可能性ある薬物標的の同定も可能となる。インスリン抵抗性の可能性ある薬物標的を同定する方法は、(1) 表4、5、6、7、8、9 A、9 B、27及び／又は28から選択される、インスリン抵抗性の1種又は複数のバイオマーカー

ーと関連している 1 種又は複数の生化学経路を同定するステップと、(2) 1 種又は複数の同定された生化学経路のうち少なくとも 1 種に影響を及ぼすタンパク質 (例えば、酵素) を同定し、タンパク質がインスリン抵抗性の可能性ある薬物標的であるステップとを含む。この例では、インスリン抵抗性が論じられているが、上記で示される 1 種又は複数のそれぞれのバイオマーカーを用い、この方法に従って、2 型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症及び心筋症などのその他の疾患又は状態も、診断され得る、又は診断されるのを補助され得る。

【0120】

糖尿病前症、2 型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症及び心筋症などの疾患又は状態の可能性ある薬物標的を同定するための別の方法は、(1) それぞれの表 (表 4、5、6、7、8、9 A、9 B、14、15、16、17、21、22、23、25、26、27 及び/又は 28) から選択されるメタボリックシンドローム関連代謝障害の 1 種又は複数のバイオマーカー及び疾患又は状態の 1 種又は複数の非バイオマーカー化合物と関連している、1 種又は複数の生化学経路を同定するステップと (2) 1 種又は複数の同定された生化学経路のうち少なくとも 1 種に影響を及ぼすタンパク質を同定し、このタンパク質が、疾患又は状態の可能性ある薬物標的であるステップとを含む。例えば、インスリン抵抗性の可能性ある薬物標的を同定する方法は、(1) 表 4、5、6、7、8、9 A、9 B、27 及び/又は 28 から選択される、インスリン抵抗性の 1 種又は複数のバイオマーカー及びインスリン抵抗性の 1 種又は複数の非バイオマーカー化合物と関連している 1 種又は複数の生化学経路を同定するステップと、(2) 1 種又は複数の同定された生化学経路のうち少なくとも 1 種に影響を及ぼすタンパク質を同定し、このタンパク質が、インスリン抵抗性の可能性ある薬物標的であるステップとを含む。

【0121】

1 種又は複数のバイオマーカー (又は非バイオマーカー化合物) と関連している、1 種又は複数の生化学経路 (例えば、生合成及び/又は代謝 (異化) 経路) を同定する。生化学経路を同定した後、経路の少なくとも 1 種に影響を及ぼす、1 種又は複数のタンパク質を同定する。経路のうち 2 種以上に影響を及ぼすタンパク質が同定されることが好ましい。

【0122】

代謝産物 (例えば、経路中間体) の蓄積は、代謝産物の下流の「ブロック」の存在を示し得、このブロックは、下流代謝産物 (例えば、生合成経路の生成物) が低レベルであること/下流代謝産物がないことをもたらし得る。同様に、代謝産物がないことは、不活性若しくは非機能的酵素に起因する、又は生成物を産生するのに必要な基質である生化学中間体を利用できないことに起因する代謝産物の上流の経路における「ブロック」の存在を示し得る。或いは、代謝産物のレベルの増大は、異常なタンパク質を生じさせる遺伝子突然変異を示し得、異常なタンパク質は、代謝産物の過剰産生及び/又は蓄積をもたらす、これが、その他の関連生化学経路の変更につながり、経路を通る正常な流れの調節不全をもたらす、さらに、生化学的中间体代謝産物の蓄積は毒性であり得、関連経路の必要な中間体の産生を損ない得る。経路間の関連性が現在わかっておらず、このデータがこのような関連性を示し得るということがあり得る。

【0123】

次いで、可能性ある薬物標的として同定されたタンパク質を用いて、インスリン抵抗性などの特定の疾患又は状態を治療するための可能性ある候補であり得る組成物、例えば、遺伝子療法のための組成物を同定できる。

【0124】

IX. 治療方法

別の態様では、糖尿病前症、2 型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症及び心筋症などの疾患又は状態を治療する方法が提供される。この方法は、概して、糖尿病前症、2 型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症及び心筋症などの疾患又は状態を有する対象を、疾患又は状態を有していない健常な対象と比

較して、疾患又は状態を有する対象では低下している、1種又は複数のバイオマーカーの有効量を用いて治療することを含む。投与され得るバイオマーカーは、その疾患又は状態を有していない対象と比較して、疾患又は状態の状況では減少している、表4、5、6、7、8、9A、9B、14、15、16、17、21、22、23、25、26、27、28及び／又は29中の1種又は複数のバイオマーカーを含み得る。このようなバイオマーカーは、バイオマーカー化合物の同定（即ち、化合物名）に基づいて単離できる。現在名前のない代謝産物であるバイオマーカーは、以下の実施例（例えば、表29）に列挙されるバイオマーカーの分析的特性決定に基づいて単離できる。いくつかの実施形態では、投与されるバイオマーカーは、メタボリックシンドローム関連代謝障害において減少しており、ウェルチt検定又はウィルコクソン順位和検定を用いることによって求められる、0.05未満のp値若しくは0.10未満のq値、又は0.05未満のp値及び0.10未満のq値の両方を有する、表4、5、6、7、8、9A、9B、14、15、16、17、21、22、23、25、26、27、28及び／又は29中に列挙される1種又は複数のバイオマーカーである。その他の実施形態では、投与されるバイオマーカーは、疾患又は状態において減少しており、疾患又は状態と正相関又は逆相関のいずれかを有する、表4、5、6、7、8、9A、9B、14、15、16、17、21、22、23、25、26、27、28及び／又は29中に列挙される1種又は複数のバイオマーカーである。一実施形態では、バイオマーカーは、疾患又は状態と、それぞれ $\geq +0.5$ 又は ≤ -0.5 いずれかの正相関又は逆相関を有する。その他の実施形態では、投与されるバイオマーカーは、疾患又は状態において、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%又は100%（即ち、存在しない）減少している、表4、5、6、7、8、9A、9B、14、15、16、17、21、22、23、25、26、27、28及び／又は29中に列挙される1種又は複数のバイオマーカーである。一実施例では、インスリン抵抗性のバイオマーカーの同定によってまた、インスリン抵抗性の治療が可能となる。例えば、インスリン抵抗性を有する対象を治療するために、インスリン抵抗性を有さない健常対象と比較してインスリン抵抗性を有する対象では低下している、1種又は複数のインスリン抵抗性バイオマーカーの有効量を、対象に投与してもよい。投与してもよいバイオマーカーは、インスリン抵抗性を有する対象では減少している、表4、5、6、7、8、9A、9B、27、28及び／又は29中の1種又は複数のバイオマーカーを含み得る。この例では、インスリン抵抗性が論じられているが、上記で示される1種又は複数のそれぞれのバイオマーカーを用い、この方法に従って、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症及び心筋症などのその他の疾患又は状態も治療できる。

【0125】

X. その他の疾患又は状態のバイオマーカーを用いる方法

別の態様では、特定の疾患又は状態の本明細書に開示されるバイオマーカーの少なくとも一部はまた、その他の疾患又は状態のバイオマーカーでもあり得る。例えば、インスリン抵抗性バイオマーカーの少なくとも一部は、その他の疾患又は状態（例えば、メタボリックシンドローム）について本明細書に記載される方法において使用できるということが考えられる。即ち、インスリン抵抗性に関して本明細書に記載される方法を、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症又は心筋症などの疾患又は状態の診断（又は診断における補助）、このような疾患又は状態の進行／退縮をモニタリングする方法、このような疾患又は状態を治療するための組成物の有効性を評価する方法、このような疾患又は状態と関連しているバイオマーカーの調節における活性について組成物をスクリーニングする方法、このような疾患及び状態のための可能性ある薬物標的を同定する方法、このような疾患及び状態を治療する方法のために用いてもよい。このような方法は、インスリン抵抗性に関して本明細書に記載されるように実施できる。

【0126】

X1. その他の方法

本明細書に開示されるバイオマーカーを用いるその他の方法も企図される。例えば、米国特許第7,005,255号及び米国特許出願第11/357,732号、同10/695,265号（公開番号第2005/0014132号）、同11/301,077号（公開番号第2006/0134676号）、同11/301,078号（公開番号第2006/0134678号）及び同11/405,033号に記載される方法は、本明細書に開示される1種又は複数のバイオマーカーを含む小分子プロファイルを用いて実施してもよい。

【0127】

本明細書に列挙される方法のいずれかにおいて、使用されるバイオマーカーは、障害と、0.05未満のp値を有する、表4、5、6、7、8、9A、9B、14、15、16、17、21、22、23、25、26、27、28及び／若しくは29中のバイオマーカー並びに／又は0.10未満のq値を有し、並びに／又はそれぞれ $\geq +0.5$ 若しくは ≤ -0.5 いずれかの正相関若しくは逆相関を有する、表4、5、6、7、8、9A、9B、14、15、16、17、21、22、23、25、26、27、28及び／若しくは29中のバイオマーカーから選択され得る。本明細書に記載される方法のいずれかにおいて使用されるバイオマーカーはまた、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%若しくは100%（即ち、存在しない）、メタボリックシンドローム関連代謝障害において減少している（対照又は寛解と比較して）若しくは寛解において減少している（対照又は特定の疾患若しくは状態と比較して）、表4、5、6、7、8、9A、9B、14、15、16、17、21、22、23、25、26、27、28及び／若しくは29中のバイオマーカー；並びに／又は少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも100%、少なくとも110%、少なくとも120%、少なくとも130%、少なくとも140%、少なくとも150%若しくはそれ以上、所与の疾患若しくは状態において増大している（対照又は寛解と比較して）若しくは寛解において増大している（対照又は所与の疾患若しくは状態と比較して）、表4、5、6、7、8、9A、9B、14、15、16、17、21、22、23、25、26、27、28及び／若しくは29中のバイオマーカーから選択され得る。

【実施例】

【0128】

I. 一般法

A. 代謝プロファイルの同定

各試料を分析して、数百種の代謝産物の濃度を決定した。GC-MS（ガスクロマトグラフィー質量分析）及びLC-MS（液体クロマトグラフィー質量分析）などの分析技術を用いて代謝産物を分析した。複数のアリコートと同時に、並行して分析し、適当な品質管理（QC）後、各分析から得られた情報を再結合させた。どの試料も、数千の特徴に従って特性決定し、最終的に、数百種の化学種になった。用いた技術は、新規の、化学的に名前のない化合物を同定できた。

【0129】

B. 統計分析：

データを、いくつかの統計的手法を用いて分析し、限定できる集団間（例えば、インスリン抵抗性及び対照、インスリン抵抗性及び寛解、寛解及び対照）を区別するのに有用な

10

20

30

40

50

、限定できる集団又は亜集団において異なるレベルで存在する分子（既知の、名前のついた代謝産物又は名前のない代謝産物のいずれか）（例えば、対照生体試料と比較した、又はインスリン抵抗性からの寛解にある患者と比較したメタボリックシンドローム生体試料のバイオマーカー）を同定した。限定できる集団又は亜集団中のその他の分子（既知の、名前のついた代謝産物又は名前のない代謝産物のいずれか）も同定した。

【0130】

試料の群（例えば、疾患又は健常、インスリン抵抗性又は正常インスリン感受性、アテローム性動脈硬化症又は正常、メタボリックシンドローム又は肥満であるがメタボリックシンドロームでない）への分類には、ランダムフォレスト解析を用いた。ランダムフォレストは、2つの集団の未知の平均が異なっているか否かを検定するも検定とは対照的に、新規データセット中の個々のものを各群に、どの程度上手く分類できるかについて推定値を与える。ランダムフォレストは、実験単位及び化合物の連続サンプリングに基づいて一連の分類木を作製する。次いで、各観察結果が、すべての分類木からの多数決に基づいて分類される。

10

【0131】

回帰分析は、ランダムフォレスト回帰法及び一変量相関／線形回帰法を用いて実施し、疾患又は疾患指標（例えば、アテローム性動脈硬化症、メタボリックシンドローム、Rd）と関連しているバイオマーカー化合物を同定するのに有用であるモデルを構築し、次いで、例えば、グルコース利用のレベルに従って個々のものを、正常、インスリンの障害又はインスリン抵抗性と分類するのに有用なバイオマーカー化合物を同定した。これらの分析では、疾患又は疾患の程度（例えば、アテローム性動脈硬化症、メタボリックシンドローム、Rd）を予測するのに有用であるバイオマーカー及び疾患又は疾患の程度（例えば、アテローム性動脈硬化症、メタボリックシンドローム、Rd）と正相関又は逆相関するバイオマーカー化合物を同定した。これらの分析において同定されたバイオマーカー化合物のすべてが統計的に有意であった。（ $p < 0.05$ 、 $q < 0.1$ ）。

20

【0132】

再帰分割は、「従属」変数（Y）を、独立（予測因子）変数（X）の収集物と関連付けて、分かりにくい関連性を明らかにする一又は簡単に理解する、 $Y = f(X)$ 。分析は、JMPプログラム（SAS）を用いて実施し、決定木を作製した。p値をコンピュータで算出することによって、データの「分割」の統計的有意性は、より定量的なものになり得、これによって分割の性質は偶発的な事象に対して区別される。木の節又は枝へのデータの各「分割」の有意水準を、p値としてコンピュータで算出し、これによって、分割の性質は偶発的な事象に対して区別される。未加工p値の負の $\log_{10}$ であるLog Worthとして与えた。

30

【0133】

統計分析は、ワールドワイドウェブでウェブサイトcran.r-project.orgで、またJMP6.0.2（（SAS登録商標Institute、Cary、NC）において利用可能なプログラム「R」を用いて実施した。

【0134】

（例2）

40

糖尿病前症のバイオマーカー

2A：糖処理と相関するバイオマーカーの同定

あるアルゴリズムにおいて使用されると、糖処理速度（即ち、Rd）と相関するバイオマーカーの組合せを発見した。さらに、バイオマーカーの最初のパネルを、15～30種の候補代謝産物を含む標的とされるアッセイの開発のために縮小してもよい。インスリン抵抗性を予測するアルゴリズムを開発した。

【0135】

いくつかの研究を実施し、糖処理と相関するバイオマーカーを同定した。第1の研究では、血漿試料を、3種の異なるチアゾリジンジオン薬（T＝トログリタゾン、R＝ロシグリタゾン又はP＝ピオグリタゾン）のうち1種で治療を受けた、113人の痩せた、肥

50

満又は糖尿病の対象から採取した（表１）。治療の前に対象から得たベースライン試料（S＝ベースライン）は対照として用いた。各対象から１～３の血漿試料を得、試料は、ベースライン（すべての対象；A）及び薬物治療の１２週間後（B）又は４週間後（C）に採取した（表２）。どの対象においても、糖処理速度は、採血後、高インスリン血症正常血糖（H I）クランプによって測定した。分析のために、合計１９８の血漿試料を採取した。

表１ 研究１コホートの性別及び処理

【表１】

群	性別	P	R	S	T	合計
痩せ	F	1	0	1	1	3
	M	7	0	12	8	27
肥満	F	2	0	3	1	6
	M	7	0	14	8	29
糖尿病	F	0	7	3	1	11
	M	8	13	7	9	37
合計		25	20	40	28	113

表２ 研究１コホートの治療及び採取時間

【表２】

群	時間	P	R	S	T	合計
L	A	8	0	13	9	30
	B	8	0	0	8	16
O	A	9	0	17	9	35
	B	9	0	0	9	18
	C	9	0	0	0	9
D	A	8	19	10	9	46
	B	8	20	0	10	38
	C	6	0	0	0	6
合計		65	39	40	54	198

【０１３６】

第２の研究では、血漿試料を、年齢及び性別についてバランスのとれた４０２人の対象から採取した。対象は、各個体の糖処理速度（R d）を決定するためにH Iクランプを受けた。経口グルコース負荷試験（O G T T）又は空腹時血漿グルコース検査（F P G T）に基づいて、対象の耐糖能を正常耐糖能（N G T）、I 空腹時血糖異常（I F G）又は耐糖能異常（I G T）と表した。コホートは表３に記載されている。

表３ コホート説明、研究２

【表 3】

			年齢		Rd	
群	性別	N	平均	標準偏差	平均	標準偏差
NGT	女性	155	44.64	8.02	8.5	3.09
	男性	148	44.03	8.62	8.38	2.77
IFG	女性	5	46.8	6.53	6.13	3.32
	男性	12	45.25	9.63	4.67	2.57
IGT	女性	45	45.56	7.81	4.19	1.81
	男性	37	45.73	7.8	4.73	2.27

10

略語

R d：糖処理速度

N G T：正常耐糖能（O G T T、 $<140\text{ mg/dL}$ 又は $<7.8\text{ mmol/L}$ ）I F G：空腹時血糖異常（空腹時血漿グルコース、 $100\sim125\text{ mg/dL}$ 又は $5.6\sim6.9\text{ mmol/L}$ ）I G T：耐糖能異常（O G T T、 $140\sim199\text{ mg/dL}$ 又は $7.8\sim11.0\text{ mmol/L}$ ）

20

【0137】

両研究のすべての試料を、G C－M S及びL C－M Sによって分析し、試料中に存在する小分子を同定し、定量化した。試料中に400種を超える化合物を検出した。

【0138】

統計分析を実施し、バイオマーカーとして有用である化合物を決定した。線形回帰を用いて、個々の化合物のベースラインレベルを、個々のもの各々の正常血糖高インスリン血症クランプによって測定されるような糖処理速度（R d）と相関させた。この解析に、ランダムフォレスト解析が続いて、R dモデリングに最も有用である変数を同定した。次いで、L A S S O回帰分析を、ランダムフォレスト解析からの交差検定された変数で実施し、R dを予測するのに有用な変数の組合せを選定した。

30

【0139】

2 B：グルコース利用のバイオマーカー、糖処理速度（R d）と正相関及び逆相関する分子

（1）ヒト対象の種々の群から採取した血液試料を分析して、試料中の代謝産物のレベルを決定するステップと、次いで、（2）結果を統計的に分析して、対象の群中に異なった形で存在した代謝産物及び糖処理速度、インスリン感受性の指標と相関する代謝産物を決定するステップとによって、バイオマーカーを発見した。

【0140】

分析に使用した血漿試料は、表1、2及び3に記載されるコホートに由来するものであり、対象は、種々の速度の糖処理（R d）を有していた。R d値に基づいて、対象をインスリン抵抗性（ $R d \leq 4$ ）、インスリンの障害（ $4 < R d < 7.5$ ）又はインスリン感受性（ $R d > 7.5$ ）として分類した。代謝産物のレベルを決定した後、一変量相関／線形回帰を用いてデータを分析した。

40

【0141】

以下の表4に列挙されるように、糖処理速度（R d）、インスリン感受性の指標と相関したバイオマーカーを発見した。

【0142】

表4は、列挙されるバイオマーカー各々について、バイオマーカーに関するデータの統計分析において決定されたp値及びR dとの相関（C o r r）を含む。正相関は、糖処理

50

速度が増大するにつれ、バイオマーカーのレベルが増大することを示す。逆相関は、糖処理速度が増大するにつれ、バイオマーカーのレベルが低減することを示す。あり得る相関の範囲は、負（－）1.0から正（＋）1.0の間である。負（－）1.0の結果は、完全な逆相関を意味し、正（＋）1.0は、完全な正相関を意味し、0は、相関が全くないことを意味する。表中に使用される用語「同重体」は、分析において使用した分析プラットフォームでは互いに区別できない化合物を示す（即ち、同重体中の化合物は、ほぼ同じ時間に溶出し、同様の（全く同一である場合もある）定量イオンを有し、従って、区別できない）。

【0143】

この分析の結果、研究1及び研究2においてRdと相関している個々の化合物がわかり、これらのバイオマーカーは表4に列挙されている。各バイオマーカーについて、研究、化合物名、データベース識別子、メジアン重要度が与えられている。ライブラリーID（LIB_ID）は、バイオマーカー化合物を測定するために使用された分析プラットフォームを示す。GC-MSは、ライブラリーID（Lib_ID）50によって示され、LC-MSは、ライブラリーID61、200及び201によって示される。バイオマーカー化合物は、相関の統計的有意性（P値）によって表中で順序付けられている。「RF_Rank」は、ランダムフォレスト解析からのバイオマーカーについて得られた重要度スコアを指す。「Comp_ID」とは、内部化合物ライブラリー中のその化合物の内部データベース識別子を指す。

10

表4 Rdとのバイオマーカー相関性

20

【表 4 - 1】

研究	化合物 ID	化合物名	ライブラリー ID	RFランク	相関性	R二乗	P値
2	21044	2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)	50	1	-4.47E-01	0.200	1.21E-14
1	20488	グルコース	50	1	3.69E-01	0.136	1.21E-14
1	587	グルコン酸	50	2	-6.11E-01	0.373	8.73E-13
1	1336	パルミチン酸 (16:0)	201	5	-5.95E-01	0.355	4.37E-12
1	33416	代謝産物 - 12064	201	9	-5.94E-01	0.353	5.09E-12
1	20675	1,5-アンヒドログルシトール (1,5-AG)	201	13	5.93E-01	0.352	5.62E-12
1	12751	グルタミン酸-2	50	3	-5.82E-01	0.339	1.66E-11
1	1121	マルガリン酸 (17:0)	50	4	-5.52E-01	0.304	2.88E-10
1	584	マンノース	50	6	-5.50E-01	0.303	3.28E-10
1	31535	ブラジキニン、ヒドロキ シプロリン型	61	6	1.22E-08	0.295	7.09E-10
1	21044	2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)	50	14	-5.40E-01	0.292	7.75E-10
1	27719	ガラクトン酸	50	1	-5.40E-01	0.291	8.28E-10
1	16235	同重体19 (1,5-AGなど)	61	31	1.96E-08	0.287	1.43E-09
1	33388	代謝産物 - 12037	201	19	-5.32E-01	0.283	1.58E-09
2	1359	オレイン酸 (18:1(n-9))	201	3	-3.54E-01	0.125	2.15E-09
1	1358	ステアリン酸 (18:0)	201	15	-5.22E-01	0.273	3.57E-09
1	27392	ジパルミチン	50	8	-5.18E-01	0.268	4.97E-09
1	32569	代謝産物 - 11252	200	56	-5.10E-01	0.260	9.09E-09
1	33232	代謝産物 - 11887	201	41	-5.03E-01	0.253	1.60E-08
1	21047	3-メチル-2-オキソ酪酸	201	42	-5.03E-01	0.253	1.64E-08
1	10737	同重体1 (マンノース、 グルコースなど)	61	36	1.72E-07	0.254	1.75E-08
1	22570	代謝産物 - 9033	50	62	-4.98E-01	0.248	2.24E-08
1	32566	代謝産物 - 11249	200	70	-4.95E-01	0.245	2.82E-08
1	18369	γ-グルタミルロイシン	200	12	-4.95E-01	0.245	2.95E-08
1	25602	代謝産物 - 10432	50	39	-4.91E-01	0.241	3.79E-08
1	27722	エリトロース	50	43	-4.91E-01	0.241	3.84E-08
1	32630	オレイン酸 (18:1(n-9))	201	54	-4.86E-01	0.236	5.47E-08
1	27888	代謝産物 - 10609	50	10	-4.85E-01	0.235	5.87E-08
1	24077	代謝産物 - 9727	50	22	-4.85E-01	0.235	6.15E-08
1	32696	代謝産物 - 11379	201	37	-4.84E-01	0.234	6.50E-08
1	12666	スレオニン	50	9	4.82E-07	0.235	7.02E-08
1	32551	代謝産物 - 11234	201	34	-4.83E-01	0.233	7.11E-08

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

1	30288	代謝産物 - 10750	50	25	-4.82E-01	0.232	7.39E-08
1	33413	代謝産物 - 12061	201	16	-4.80E-01	0.231	8.27E-08
1	60	ロイシン	200	58	-4.80E-01	0.230	8.52E-08
1	21127	パルミトイルグリセロール (モノパルミチン)	50	60	-4.75E-01	0.225	1.23E-07
1	32393	グルタミルバリン	200	11	-4.74E-01	0.225	1.26E-07
1	19462	代謝産物 - 6446	50	30	-4.74E-01	0.225	1.28E-07
1	16120	代謝産物 - 4055	50	38	-4.73E-01	0.223	1.44E-07
1	32515	バリン	200	71	-4.72E-01	0.223	1.49E-07
1	5628	代謝産物- 1086	61	5	1.12E-06	0.221	1.96E-07
1	32704	代謝産物 - 11387	200	115	-4.68E-01	0.219	1.99E-07
1	32571	代謝産物 - 11254	200	97	-4.66E-01	0.217	2.25E-07
1	32501	ジホモ- α -リノレン酸 (20:3(n-3))	201	26	-4.66E-01	0.217	2.31E-07
1	17627	代謝産物 - 4986	50	24	-4.61E-01	0.213	3.05E-07
1	32402	ゴンドン酸 (20:1(n-9))	201	101	-4.48E-01	0.201	7.10E-07
1	32575	代謝産物 - 11258	200	241	-4.47E-01	0.200	7.75E-07
1	32970	代謝産物 - 11653	201	51	-4.45E-01	0.198	8.81E-07
1	16512	代謝産物- 4275	50	54	3.95E-06	0.2	8.91E-07
1	12757	代謝産物 - 3078	50	52	4.44E-01	0.197	9.64E-07
1	27718	クレアチン	200	27	-4.41E-01	0.194	1.16E-06
1	30832	代謝産物 - 10814	50	47	-4.40E-01	0.193	1.23E-06
1	30290	代謝産物 - 10752	50	121	-4.38E-01	0.192	1.36E-06
1	32703	代謝産物 - 11386	200	94	-4.37E-01	0.191	1.47E-06
1	577	フルクトース	50	93	-4.36E-01	0.190	1.53E-06
1	22116	4-メチル-2-オキソペンタン酸	201	74	-4.35E-01	0.189	1.65E-06
1	33172	代謝産物 - 11827	201	61	4.35E-01	0.189	1.67E-06
1	22600	代謝産物 - 9043	50	90	-4.31E-01	0.186	2.05E-06
1	1125	イソロイシン	200	137	-4.31E-01	0.185	2.14E-06
1	19490	代謝産物 - 6488	50	32	-4.28E-01	0.183	2.46E-06
1	16518	代謝産物 - 4276	50	18	-4.26E-01	0.182	2.78E-06
1	15122	グリセロール	50	45	-4.25E-01	0.181	2.93E-06
1	12782	代謝産物 - 3100	50	17	-4.23E-01	0.179	3.39E-06
1	33242	代謝産物 - 11897	201	77	-4.21E-01	0.177	3.75E-06
1	17330	代謝産物 - 4769	50	35	4.21E-01	0.177	3.86E-06
1	32672	代謝産物 - 02546_200	200	67	4.14E-01	0.171	5.69E-06
1	33237	代謝産物 - 11892	201	124	-4.12E-01	0.170	6.48E-06
1	32673	リノール酸 (18:2(n-6))	201	28	-4.07E-01	0.166	8.49E-06
1	32545	代謝産物 - 11228	201	64	-4.03E-01	0.163	1.05E-05

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

1	32751	代謝産物 - 11434	201	63	-4.03E-01	0.162	1.06E-05
1	22895	代謝産物 - 9299	50	72	-3.99E-01	0.159	1.34E-05
2	33488	5- α -コレスタ-7-エン-3- β -オール	50	11	-2.61E-01	0.068	1.40E-05
1	32517	代謝産物 - 11203	200	82	3.98E-01	0.158	1.42E-05
1	33415	代謝産物 - 12063	201	44	-3.97E-01	0.158	1.46E-05
1	32682	代謝産物 - 11365	201	29	-3.94E-01	0.155	1.72E-05
2	32761	代謝産物 - 11444	201	12	-2.58E-01	0.067	1.77E-05
2	32338	グリシン	50	13	2.58E-01	0.066	1.83E-05
1	32749	代謝産物 - 11432	201	107	-3.91E-01	0.153	2.04E-05
1	1110	アラキドン酸 (20:4(n-6))	50	49	-3.90E-01	0.152	2.12E-05
1	33138	代謝産物 - 11793	200	96	-3.88E-01	0.150	2.39E-05
2	33447	パルミトレイン酸 (16:1(n-7))	201	15	-2.53E-01	0.064	2.59E-05
1	32504	n-3 DPA (22:5(n-3))	201	31	-3.83E-01	0.147	3.05E-05
1	18868	代謝産物 - 5847	50	80	-3.80E-01	0.144	3.56E-05
1	27738	スレオネート	50	53	3.75E-01	0.141	4.62E-05
1	32552	代謝産物 - 11235	201	73	-3.75E-01	0.140	4.68E-05
1	27279	代謝産物 - 10511	50	7	-3.69E-01	0.136	6.11E-05
1	32547	代謝産物 - 11230	201	163	-3.68E-01	0.135	6.55E-05
1	19377	代謝産物 - 6272	50	194	-3.66E-01	0.134	7.40E-05
1	32416	α -リノレン酸 18:3(n-3))	201	65	-3.66E-01	0.134	7.41E-05
1	33080	代謝産物 - 11735	200	50	3.63E-01	0.132	8.27E-05
1	22320	代謝産物 - 8889	50	177	3.62E-01	0.131	8.90E-05
1	32945	代謝産物 - 11628	201	197	-3.60E-01	0.130	9.48E-05
2	599	ビルビン酸	50	18	-2.31E-01	0.053	1.00E-04
2	33453	α -ケトグルタル酸	50	17	-2.35E-01	0.055	1.00E-04
2	1105	リノール酸 (18:2(n-6))	201	16	-2.44E-01	0.059	1.00E-04
1	527	乳酸	50	76	-3.58E-01	0.128	1.06E-04
1	15676	3-メチル-2-オキシ吉草酸	201	216	-3.53E-01	0.125	1.35E-04
1	32836	ペプチド - HWESASXX	200	33	-3.47E-01	0.121	1.76E-04
1	32637	代謝産物 - 11320	201	100	3.45E-01	0.119	1.91E-04
2	15749	ヒドロケイ皮酸	201	21	2.26E-01	0.051	2.00E-04
2	1648	セリン	50	19	2.27E-01	0.052	2.00E-04
1	15500	カルニチン	200	310	-3.38E-01	0.114	2.64E-04
1	16496	ビルビン酸	50	119	-3.35E-01	0.113	3.00E-04
1	32559	代謝産物 - 11242	201	87	-3.35E-01	0.112	3.11E-04
1	32632	代謝産物 - 11315	200	110	3.31E-01	0.110	3.61E-04
2	33587	同重体-9-シス-11-トランス-11-エイコセン酸	201	23	-2.16E-01	0.046	4.00E-04

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

2	32401	トリゴネリン (N-メチルニコチネート)	200	22	2.16E-01	0.047	4.00E-04
1	21630	代謝産物 - 8402	50	36	-3.27E-01	0.107	4.40E-04
1	16666	代謝産物 - 4365	50	272	-3.25E-01	0.105	4.79E-04
1	16665	代謝産物 - 4364	50	105	3.24E-01	0.105	4.98E-04
1	19983	代謝産物 - 6955	50	122	-3.24E-01	0.105	4.99E-04
2	32405	3-インドールプロピオン酸	50	24	2.10E-01	0.044	5.00E-04
1	31509	代謝産物 - 10931	50	220	-3.21E-01	0.103	5.66E-04
1	27889	代謝産物 - 10610	50	95	-3.19E-01	0.102	6.12E-04
1	16650	代謝産物 - 4360	50	125	-3.18E-01	0.101	6.37E-04
1	32644	代謝産物 - 11327	200	111	-3.18E-01	0.101	6.39E-04
2	32445	3-メチルキサンチン	201	26	2.06E-01	0.042	7.00E-04
1	19370	代謝産物 - 6268	50	179	3.14E-01	0.099	7.47E-04
1	32702	代謝産物 - 11385	200	221	-3.13E-01	0.098	7.73E-04
1	19576	代謝産物 - 6627	50	135	-3.12E-01	0.098	7.97E-04
2	32757	代謝産物 - 11440	201	28	-2.03E-01	0.041	8.00E-04
1	12663	セリン-2	50	20	3.11E-01	0.097	8.44E-04
1	19494	代謝産物 - 6506	50	236	-3.10E-01	0.096	8.82E-04
1	32628	パルミトレイン酸 (16:1(n-7))	201	83	-3.10E-01	0.096	8.90E-04
1	59	ヒスチジン	201	355	-3.09E-01	0.096	9.00E-04
1	32516	代謝産物 - 11202	200	134	3.08E-01	0.095	9.69E-04
1	33087	ペプチド - RPPGFSPF	200	127	-3.04E-01	0.093	1.11E-03
2	31453	システイン	50	29	-1.95E-01	0.038	1.30E-03
1	16138	代謝産物 - 4080	50	371	-3.00E-01	0.090	1.30E-03
2	24074	代謝産物 - 9706	50	30	1.94E-01	0.038	1.40E-03
1	32595	代謝産物 - 08993_200	200	48	-2.97E-01	0.088	1.46E-03
1	16509	代謝産物 - 4273	50	369	2.96E-01	0.088	1.50E-03
1	32735	代謝産物 - 01911_200	200	146	-2.96E-01	0.088	1.53E-03
1	30281	グリシン-2	50	154	2.95E-01	0.087	1.58E-03
1	32519	代謝産物 - 11205	200	120	2.95E-01	0.087	1.59E-03
2	33531	代謝産物 - 12116	200	31	1.91E-01	0.036	1.60E-03
1	64	フェニルアラニン	200	21	-2.90E-01	0.084	1.89E-03
1	32548	代謝産物 - 11231	201	131	-2.90E-01	0.084	1.89E-03
1	22154	ブラジキニン	200	55	-2.89E-01	0.084	2.00E-03
1	32348	2-アミノ酪酸	200	297	-2.86E-01	0.082	2.25E-03
1	31537	ペプチド - HWESASXR	200	99	-2.84E-01	0.081	2.41E-03
1	32747	代謝産物 - 01142_201	201	148	-2.83E-01	0.080	2.48E-03
1	32550	代謝産物 - 02272_201	201	176	2.82E-01	0.080	2.59E-03

10

20

30

40

50

【表 4 - 5】

2	15753	馬尿酸	200	35	1.82E-01	0.033	2.70E-03
2	32198	アセチルカルニチン	200	34	-1.82E-01	0.033	2.70E-03
1	21188	ステアロイルグリセロール (モノステアリン)	50	196	-2.78E-01	0.077	2.97E-03
1	12626	代謝産物 - 3003	50	198	2.77E-01	0.077	3.10E-03
1	32654	代謝産物 - 11337	200	84	-2.73E-01	0.075	3.53E-03
1	21421	代謝産物 - 8214	50	98	-2.73E-01	0.075	3.58E-03
2	32807	代謝産物 - 11490	201	38	-1.74E-01	0.030	4.10E-03
1	606	ウリジン	201	230	-2.69E-01	0.072	4.16E-03
1	19487	代謝産物 - 6486	50	78	-2.69E-01	0.072	4.18E-03
1	32412	ブチリルカルニチン	200	389	-2.69E-01	0.072	4.20E-03
2	32616	代謝産物 - 11299	201	41	1.72E-01	0.030	4.60E-03
1	25459	代謝産物 - 10395	50	285	-2.62E-01	0.068	5.35E-03
1	33210	代謝産物 - 11865	201	171	2.61E-01	0.068	5.47E-03
1	27264	代謝産物 - 10503	50	181	2.59E-01	0.067	5.85E-03
1	32578	代謝産物 - 11261	200	223	-2.58E-01	0.067	5.93E-03
1	32609	代謝産物 - 01345_201	201	57	2.58E-01	0.067	5.94E-03
1	25609	代謝産物 - 10439	50	150	-2.57E-01	0.066	6.19E-03
1	12768	代謝産物 - 3088	50	91	2.56E-01	0.065	6.49E-03
1	18120	代謝産物 - 5348	50	108	-2.56E-01	0.065	6.53E-03
2	3147	キサンチン	50	44	-1.65E-01	0.027	6.60E-03
2	15990	グリセロホスホリルコリン (GPC)	200	45	1.64E-01	0.027	6.90E-03
1	2730	γ-グルタミルグルタミン	200	109	2.51E-01	0.063	7.60E-03
1	32701	尿酸	200	85	-2.50E-01	0.063	7.80E-03
1	33227	代謝産物 - 11882	201	23	-2.49E-01	0.062	8.01E-03
1	19934	イノシトール	50	227	-2.44E-01	0.059	9.62E-03
1	25402	代謝産物 - 10360	50	129	-2.44E-01	0.059	9.63E-03
1	32520	代謝産物 - 11206	200	218	-2.43E-01	0.059	9.91E-03
2	32877	代謝産物 - 11560	201	49	1.56E-01	0.024	1.02E-02
1	32753	代謝産物 - 09789_201	201	193	2.42E-01	0.058	1.03E-02
2	1494	5-オキソプロリン	200	50	1.56E-01	0.024	1.04E-02
1	12774	代謝産物 - 3094	50	199	-2.41E-01	0.058	1.05E-02
1	32635	代謝産物 - 11318	201	175	2.41E-01	0.058	1.05E-02
1	20950	代謝産物 - 7846	50	162	-2.40E-01	0.058	1.07E-02
1	32606	ビリルビン	201	289	2.40E-01	0.058	1.08E-02
1	32752	代謝産物 - 11435	201	184	-2.38E-01	0.057	1.16E-02
1	32754	代謝産物 - 11437	201	186	2.34E-01	0.055	1.29E-02
1	12129	β-ヒドロキシイソ吉草酸	50	140	-2.34E-01	0.055	1.30E-02
1	17028	代謝産物 - 4611	50	130	-2.34E-01	0.055	1.31E-02

10

20

30

40

50

【表 4 - 6】

1	33132	代謝産物 - 11787	200	251	-2.34E-01	0.055	1.31E-02
1	12067	ウンデカノアート	201	183	-2.33E-01	0.054	1.34E-02
1	542	3-ヒドロキシ酪酸(BHBA)	50	206	-2.33E-01	0.054	1.35E-02
2	33323	代謝産物 - 11977	200	51	-1.49E-01	0.022	1.41E-02
1	512	アスパラギン	50	75	2.31E-01	0.053	1.44E-02
2	54	トリプトファン	200	52	1.47E-01	0.022	1.53E-02
1	22032	代謝産物 - 8766	50	208	-2.28E-01	0.052	1.57E-02
2	32792	代謝産物 - 11475	201	53	-1.46E-01	0.021	1.64E-02
1	32625	代謝産物 - 11308	201	301	-2.26E-01	0.051	1.65E-02
1	32813	代謝産物 - 11496	201	116	-2.25E-01	0.051	1.69E-02
1	18477	グリコデオキシコール酸	201	192	-2.24E-01	0.050	1.76E-02
2	12795	代謝産物 - 3113	50	54	1.44E-01	0.021	1.78E-02
1	32553	代謝産物 - 03832_201	201	256	-2.23E-01	0.050	1.82E-02
2	33364	γ-グルタミルスレオニン-	200	56	1.43E-01	0.020	1.88E-02
2	2342	セロトニン (5HT)	200	57	1.40E-01	0.020	2.12E-02
1	32855	代謝産物 - 11538	201	46	2.17E-01	0.047	2.13E-02
1	32197	3-(4-ヒドロキシフェニル)酢酸	201	190	-2.14E-01	0.046	2.38E-02
2	2132	シトルリン	200	58	1.37E-01	0.019	2.41E-02
1	21049	1,6-アンヒドログルコース	50	136	2.13E-01	0.045	2.43E-02
1	33362	γ-グルタミルフェニアラニン	200	173	-2.12E-01	0.045	2.49E-02
1	32452	プロピオニルカルニチン	200	252	-2.12E-01	0.045	2.51E-02
1	32656	代謝産物 - 11339	201	142	2.11E-01	0.045	2.55E-02
2	1365	ミリスチン酸 (14:0)	201	59	-1.36E-01	0.018	2.59E-02
1	25532	代謝産物 - 10413	50	226	-2.10E-01	0.044	2.63E-02
2	3141	ペタイン	200	60	1.35E-01	0.018	2.64E-02
1	32648	代謝産物 - 11331	201	132	2.10E-01	0.044	2.66E-02
1	25548	代謝産物 - 10419	50	128	2.08E-01	0.043	2.76E-02
1	32748	代謝産物 - 11431	201	178	-2.08E-01	0.043	2.79E-02
1	33135	代謝産物 - 11790	200	138	-2.07E-01	0.043	2.84E-02
1	31518	代謝産物 - 10933	50	152	-2.07E-01	0.043	2.85E-02
1	19478	代謝産物 - 6467	50	118	-2.06E-01	0.042	2.95E-02
2	33226	代謝産物 - 11881	201	65	1.32E-01	0.018	2.97E-02
1	32561	代謝産物 - 11244	201	243	-2.05E-01	0.042	2.98E-02
1	11438	リン酸	50	273	-2.05E-01	0.042	3.02E-02
2	1572	グリセリン酸	50	66	1.31E-01	0.017	3.10E-02
2	33477	エリスロネート-	50	67	1.31E-01	0.017	3.13E-02
1	12781	代謝産物 - 3099	50	141	-2.03E-01	0.041	3.18E-02
1	32732	代謝産物 - 11415	201	155	2.03E-01	0.041	3.22E-02

10

20

30

40

50

【表 4 - 7】

1	1299	チロシン	200	147	-2.02E-01	0.041	3.31E-02
2	27256	代謝産物 - 10500	50	69	-1.29E-01	0.017	3.37E-02
1	32346	グリコケノデオキシコール酸	201	202	-2.00E-01	0.040	3.45E-02
1	27710	N-アセチルグリシン	50	126	2.00E-01	0.040	3.47E-02
1	22842	コール酸	201	165	-1.99E-01	0.040	3.56E-02
1	31373	代謝産物 - 10878	50	274	1.98E-01	0.039	3.59E-02
2	16511	代謝産物 - 4274	50	72	1.27E-01	0.016	3.71E-02
2	15996	アスパラギン酸	50	73	1.27E-01	0.016	3.72E-02
1	33228	代謝産物 - 11883	200	332	1.97E-01	0.039	3.72E-02
1	18929	代謝産物 - 5907	50	172	-1.96E-01	0.039	3.80E-02
2	569	カフェイン	200	74	-1.26E-01	0.016	3.87E-02
2	32971	代謝産物 - 11654	200	76	-1.25E-01	0.016	3.98E-02
1	32795	代謝産物 - 11478	201	189	-1.94E-01	0.038	4.00E-02
1	32868	グリココール酸	201	225	-1.93E-01	0.037	4.12E-02
2	18335	キナ酸	50	78	1.24E-01	0.015	4.24E-02
1	32587	代謝産物 - 02249_201	201	89	-1.91E-01	0.036	4.38E-02
1	22548	代謝産物 - 9026	50	337	-1.91E-01	0.036	4.39E-02
1	32829	代謝産物 - 03653_200	200	102	1.90E-01	0.036	4.48E-02
1	33185	代謝産物 - 11840	201	104	-1.90E-01	0.036	4.49E-02
1	20699	エリスリトール	50	133	-1.90E-01	0.036	4.50E-02
1	32588	代謝産物 - 01327_201	201	233	-1.90E-01	0.036	4.52E-02
1	32848	代謝産物 - 11531	201	245	-1.89E-01	0.036	4.54E-02
1	17389	代謝産物 - 4796	50	79	1.89E-01	0.036	4.57E-02
2	1493	オルニチン	50	82	1.22E-01	0.015	4.60E-02
2	32418	ミリストレイン酸 *14-1-n-5-	201	84	-1.21E-01	0.015	4.68E-02
2	15140	キヌレニン	200	83	1.21E-01	0.015	4.68E-02
1	32596	代謝産物 - 02250_200	200	151	-1.88E-01	0.035	4.69E-02
1	33380	代謝産物 - 12029	201	68	1.87E-01	0.035	4.78E-02
1	27272	代謝産物 - 10505	50	393	1.86E-01	0.035	4.96E-02
1	63	コレステロール	50	212	-1.86E-01	0.035	4.96E-02
1	33198	代謝産物 - 11853	201	314	-1.84E-01	0.034	5.21E-02
2	15630	N-アセチルオルニチン	200	87	1.17E-01	0.014	5.52E-02
2	19323	ドコサヘキサエン酸 (DHA)22-6-n-3-	201	90	-1.16E-01	0.013	5.66E-02
2	32760	代謝産物 - 11443	201	91	-1.16E-01	0.013	5.68E-02
2	18392	テオブロミン	200	92	1.16E-01	0.013	5.73E-02
1	32514	代謝産物 - 11200	200	201	1.79E-01	0.032	5.88E-02
2	16634	代謝産物 - 4357	50	96	-1.13E-01	0.013	6.37E-02

10

20

30

40

50

【表 4 - 8】

1	32518	代謝産物 - 11204	200	396	-1.75E-01	0.031	6.46E-02
1	33081	代謝産物 - 11736	200	276	-1.75E-01	0.031	6.47E-02
1	32850	代謝産物 - 11533	201	217	-1.73E-01	0.030	6.82E-02
1	32671	代謝産物 - 11354	200	139	1.73E-01	0.030	6.86E-02
2	32786	代謝産物 - 11469	200	98	1.11E-01	0.012	6.92E-02
2	25522	代謝産物 - 10407	50	99	-1.10E-01	0.012	7.11E-02
2	1649	バリリン	200	100	-1.10E-01	0.012	7.21E-02
1	32684	代謝産物 - 11367	201	224	-1.70E-01	0.029	7.23E-02
1	553	コチニン	200	266	1.70E-01	0.029	7.24E-02
1	33389	代謝産物 - 12038	201	214	-1.70E-01	0.029	7.24E-02
1	1563	ケノデオキシコール酸	201	370	-1.70E-01	0.029	7.39E-02
2	22481	代謝産物 - 8988	50	102	1.09E-01	0.012	7.48E-02
1	12593	代謝産物 - 2973	50	149	1.67E-01	0.028	7.76E-02
1	32793	代謝産物 - 11476	200	383	-1.67E-01	0.028	7.80E-02
1	32564	代謝産物 - 11247	201	249	1.67E-01	0.028	7.84E-02
2	1508	パントテン酸	200	104	-1.07E-01	0.012	7.84E-02
2	16829	代謝産物 - 4503	50	105	1.07E-01	0.011	7.99E-02
1	32652	代謝産物 - 11335	200	388	1.66E-01	0.028	8.03E-02
1	15365	グリセロール 3-リン酸 (G3P)	50	348	-1.65E-01	0.027	8.15E-02
2	32875	代謝産物 - 11558	200	107	-1.06E-01	0.011	8.29E-02
2	15506	コリン	200	108	1.06E-01	0.011	8.32E-02
2	32492	カプリル酸-8-0-	201	109	1.05E-01	0.011	8.51E-02
1	16287	代謝産物 - 2800	50	209	-1.63E-01	0.027	8.51E-02
1	1114	デオキシコール酸	201	106	-1.63E-01	0.027	8.63E-02
2	32619	代謝産物 - 11302	201	110	1.05E-01	0.011	8.64E-02
1	27275	代謝産物 - 10507	50	182	1.62E-01	0.026	8.74E-02
1	32718	代謝産物 - 01342_200	200	167	-1.61E-01	0.026	8.94E-02
2	33403	代謝産物 - 12051	200	112	-1.03E-01	0.011	8.96E-02
1	32769	代謝産物 - 11452	201	278	-1.59E-01	0.025	9.31E-02
2	32756	代謝産物 - 02276_201	201	116	1.01E-01	0.010	9.72E-02
2	33225	代謝産物 - 11880	201	118	-1.01E-01	0.010	9.88E-02
1	32839	代謝産物 - 11522	201	144	1.57E-01	0.025	9.89E-02

【0144】

2C: Rdモデリングのためのランダムフォレストを用いる変数選択

完全5倍交差検定回帰を含む50反復のランダムフォレスト解析（研究1について、この解析は、ベースラインデータ、n=111のみを含んでいたが、研究2については、すべての試料を含めた、n=402）を以下のとおりに実施した：

【0145】

データの80%を、トレーニングセットとして使用して、1000回の回帰ランダムフ

ォレストを実施し、重要度スコアを記録し、その重要度スコアに従って、変数をランキングした。

【0146】

次いで、最低にランクされた変数から出発して4種の変数を一度に削除し、次いで、トレーニングセットで残りの変数を用いてランダムフォレストを実施し、残りの20%のデータ（即ち、試験セット）を予測した。各々のエラー及びR二乗を記録した。

【0147】

各変数について、平均／メジアン重要度スコア及びランクをすべての実施にわたって算出した。

【0148】

変数選択は、およそ30～60の最初の変数についてはおおよそ安定である。

【0149】

2D：Rd相関に関して有意であると考えられる代謝産物の数の推定

代謝産物の数が約30又はそれ以上に達する時は、平均R二乗値は、常に高いままであり、対応するエラーは、一貫して低いままであり（図1及び2）、このことは、約30種の代謝産物は、Rdと相関させるアルゴリズムを構築するのに十分であり得るが、また、7種未満の代謝産物の組合せに基づいてRdと相関させるためのアルゴリズムを構築することが可能であり得ることを示唆する。結果として、上位30～50の交差検定された化合物を回帰分析のために選択した。

【0150】

ランダムフォレスト変数選択手順に基づいて、Rd相関のためのアルゴリズムの構築にとって確実に有意と考えられるバイオマーカー化合物を同定した。各バイオマーカー化合物のRFスコアは、表4中、「RFランク」と見出しのついた列に列挙されている。

【0151】

2E：上位化合物を用いるRd相関のモデリング

モデリング実験に基づいて、代謝産物の数が、7以上に達する時は、平均R二乗値は、常に高いままであり、対応するエラーは一貫して低いままであり（図3及び4）、このことは、7種の代謝産物の組合せは、Rdと相関させるアルゴリズムを構築するのに十分であり得るが、また、7種未満の代謝産物の組合せに基づいてRdと相関させるアルゴリズムを構築することも可能であり得ることを示唆する。

【0152】

2F：LASSO回帰

上記のランダムフォレスト解析からの交差検定された変数のみを、LASSO回帰に用い、Rdを予測するための変数の最良の組合せを選んだ。LASSO回帰のために、交差検定された変数の最も適当な変換も検討した。

【0153】

研究1におけるコホートに基づくLASSO回帰分析によって、3～9種の変数及び相関のために交差検定されたr二乗値を用いて、Rd回帰の最良モデルの1種が提供された。最良のr二乗値は、非変換データを用いて、7～8種の代謝産物で0.68に達し（表5）、各変数の適当な変換を用い、同数の代謝産物で0.69～0.70に達する（表6）。

表5 非変換データを用いるLASSO回帰

10

20

30

40

【表 5】

変数の数	3	4	5	6	7	8	9
LASSO 最大 R 二乗	0.355	0.422	0.600	0.643	0.670	0.720	0.779
交差検定された R 二乗	0.586	0.600	0.653	0.651	0.681	0.687	0.665
1,5-アンヒドロ-D-グルシトール	√	√	√	√	√	√	√
ブラジキニン-ヒドロキシプロリン	√	√	√	√	√	√	√
パルミチン酸	√	√	√	√	√	√	√
代謝産物-9727			√	√	√	√	√
Glu-Val			√	√	√	√	√
スレオニン		√			√	√	√
ジヒドロイミダゾール-4-アセテート					√	√	√
マンノース						√	
2-ヒドロキシ酪酸				√			
同重体-56**							√
セリン							√

10

20

注記： ** 同重体 5 6 は、分離され得る、D L-ピペコリン酸及び 1-アミノ-1-シクロペンタンカルボン酸を含む。

表 6 変換データを用いる L A S S O 回帰

【表 6】

変数の数	3	4	5	6	7	8	9
LASSO 最大 R 二乗	0.355	0.422	0.600	0.643	0.670	0.720	0.779
交差検定された R 二乗	0.592	0.603	0.662	0.657	0.692	0.702	0.684
1,5-アンヒドロ-D-グルシトール	√	√	√	√	√	√	√
ブラジキニン-ヒドロキシプロリン型	√	√	√	√	√	√	√
Log(パルミチン酸)	√	√	√	√	√	√	√
Log(代謝産物-9727)			√	√	√	√	√
Glu-Val			√	√	√	√	√
スレオニン		√			√	√	√
Log(ジヒドロイミダゾール-4-アセテート)					√	√	√
Log(マンノース)						√	
Log(2-ヒドロキシ酪酸)				√			
同重体-56**							√
セリン							√

10

20

注記：** 同重体 56 は、DL-ピペコリン酸及び 1-アミノ-1-シクロペンタンカルボン酸を含む。

【0154】

Rd の 7～8 種の代謝産物との相関の R 二乗は、独立コホートにおいて交差検定を用いて 0.70 に達する。

【0155】

表 7 に示されるように、研究 1 におけるコホートに基づく LASSO 分析によって、3～9 種の変数及び別のセットの相関のために交差検定された r 二乗値を用いて、Rd 回帰の最良のモデルが提供され、非変換データを用い、7～8 種の代謝産物で 0.68 に達した。

30

表 7 非変換データを用いる LASSO 回帰

【表 7】

変数の数	3	4	5	6	7	8	9
交差検定された R 二乗	0.617	0.636	0.650	0.656	0.678	0.681	0.685
1,5-アンヒドロ-D-グルシトール	√	√	√	√	√	√	√
パルミチン酸	√	√	√	√	√	√	√
Glu-Val	√	√	√	√	√	√	√
セリン		√	√	√	√	√	√
マルガリン酸			√	√	√	√	√
X-9727				√	√	√	√
X-10511					√	√	
硫酸エチオコラノロン (X-1345)						√	√
γトコフェロール (X-4276)							√
クレアチン							√

【0156】

2 G：インスリン抵抗性を予測するモデル

研究 2 において、ランダムフォレスト及び L a s s o 回帰によって R d を予測するためのモデルの構築において重要と同定された化合物が、表 4 に列挙されている。次いで、交差検定された化合物を、臨床測定値とともに（例えば、空腹時インスリン、空腹時プロインスリン、空腹時遊離脂肪酸（F F A）、空腹時 C ーペプチド、H D L コレステロール、L D L コレステロール、空腹時血漿グルコース、アディポネクチン、B M I、P Y Y など）回帰分析のために選択した。次いで、各々回帰法及び一変量相関／線形回帰法モデルを用いて、個々のものの各々の R d を予測し、次いで、これを用いて、グルコース利用のレベルに従って個々のものを、正常、インスリンの障害又はインスリン抵抗性と分類した。90 パーセントの対象から得た試料を用いて、モデルを構築し、残りの 10 パーセントの対象から得た試料を用いて、モデルの予測力を試験した。これらの分析において、R d を予測するために有用であるバイオマーカー化合物及び R d と正相関又は逆相関するバイオマーカー化合物を同定した。これらのマーカーは、インスリン抵抗性を予測するために有用である。バイオマーカー化合物のすべては、回帰モデルの各々において統計的に有意である（ $p < 0.05$ ）。

【0157】

これらの分析的アプローチを用いて作製されたモデルが表 8 に要約されている。モデルの感受性、特異性及び予測力（正、P P V 及び負、N P V）が、表 8 に示されている。モデル範囲の感受性は、約 54%～約 63% に及び、特異性は約 63%～95% を超えるものにまで及ぶ。P P V 範囲は、約 78%～約 94% であり、N P V は約 79% を超えるものから約 83% を超えるものである。

表 8 糖処理速度（R d）によって決定されるようなインスリン抵抗性を予測する代謝産物バイオマーカー及びモデル

【表 8 - 1】

モデル 番号	変数の 数	R二乗	感受性	特異性	PPV	NPV	変数1	変数2	変数3	変数4	変数5	変数6	変数7	変数8	変数9
1	8	0.5486	59.84	95.51	87.36	82.11	BMI	空腹時インスリン	空腹時プロインスリン	空腹時FFA	アディポネクチン	GluVal	ベタイン	2ヒドロキシ酪酸	
2	9	0.4937	55.12	95.51	86.42	80.41	空腹時インスリン	オレイン酸	BMI	LDL_コレステロール	FFG	リノール酸	2ヒドロキシ酪酸	リノレン酸	HDLコレステロール
3	7	0.5398	59.06	95.10	86.21	81.75	BMI	空腹時インスリン	空腹時プロインスリン	空腹時FFA	アディポネクチン	GluVal	2ヒドロキシ酪酸		
4	9	0.5137	56.69	95.10	85.71	80.90	BMI	空腹時インスリン	2ヒドロキシ酪酸	GluVal	クレアチニン	ピルビン酸	グルコン酸	グリシン	リノレン酸
5	9	0.5308	60.63	95.10	86.52	82.33	空腹時インスリン	空腹時プロインスリン	GluVal	BMI	ベタイン	2ヒドロキシ酪酸	オレイン酸	アディポネクチン	グルコン酸
6	7	0.5122	56.69	94.69	84.71	80.84	BMI	空腹時インスリン	ピルビン酸	ベタイン	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ酪酸	グルコン酸		
7	8	0.5179	56.69	94.69	84.71	80.84	BMI	空腹時インスリン	ピルビン酸	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ酪酸	リノリルLPC	クレアチニン	グルコン酸	
8	9	0.5179	56.69	94.69	84.71	80.84	BMI	空腹時インスリン	乳酸	ピルビン酸	ベタイン	ガラクトン酸	2ヒドロキシ酪酸	リノリルLPC	グルコン酸
9	7	0.5380	62.20	94.69	85.87	82.86	BMI	空腹時インスリン	空腹時プロインスリン	空腹時FFA	HDLコレステロール	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ酪酸		
10	7	0.5458	61.42	94.69	85.71	82.56	BMI	空腹時インスリン	空腹時プロインスリン	空腹時FFA	アディポネクチン	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ酪酸		
11	8	0.5531	60.63	94.69	85.56	82.27	BMI	空腹時インスリン	空腹時プロインスリン	空腹時FFA	アディポネクチン	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ酪酸	クレアチニン	

10

20

30

40

【表 8 - 2】

12	8	0.5534	59.84	94.69	85.39	81.98	BMI	空腹時インスリン	空腹時プロインスリン	空腹時FFA	アディポネクテン	ベタイン	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ酪酸	
13	9	0.5596	62.99	94.69	86.02	83.15	BMI	空腹時インスリン	空腹時プロインスリン	空腹時FFA	アディポネクテン	ベタイン	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ酪酸	グルコン酸
14	9	0.5584	59.84	94.69	85.39	81.98	BMI	空腹時インスリン	空腹時プロインスリン	空腹時FFA	アディポネクテン	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ酪酸	クレアチン	グルコン酸
15	9	0.5580	59.84	94.69	85.39	81.98	BMI	空腹時インスリン	空腹時プロインスリン	LDL_コレステロール	空腹時FFA	アディポネクテン	γ Glu.Leu	リノール酸	2ヒドロキシ酪酸
16	9	0.5223	56.69	94.69	84.71	80.84	BMI	空腹時インスリン	2ヒドロキシ酪酸	γ Glu.Leu	リン_リノールLPC	ベタイン	ピルビン酸	グルコン酸	X9033
17	9	0.5317	60.63	94.69	85.56	82.27	空腹時インスリン	Glu.Val	BMI	ベタイン	空腹時プロインスリン	2ヒドロキシ酪酸	リノールLPC	アディポネクテン	グルコン酸
18	9	0.5106	57.48	94.29	93.91	81.05	BMI	空腹時インスリン	2ヒドロキシ酪酸	ピルビン酸	オレオイルLPC	グルコン酸	オレイン酸	ガラクトン酸	リノール酸
19	9	0.5167	55.91	94.29	83.53	80.49	BMI	空腹時インスリン	2ヒドロキシ酪酸	ベタイン	Glu.Val	クレアチン	グルコン酸	lin_グリシン	X9033
20	9	0.5368	61.42	94.29	84.78	82.50	空腹時インスリン	空腹時プロインスリン	BMI	ベタイン	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ酪酸	オレイン酸	アディポネクテン	グルコン酸
21	9	0.5253	59.84	94.29	84.44	81.91	クレアチン	グリシン	空腹時インスリン	空腹時プロインスリン	Glu.Val	BMI	2ヒドロキシ酪酸	アディポネクテン	グルコン酸
22	9	0.5260	58.27	94.29	84.09	81.34	空腹時インスリン	空腹時プロインスリン	ピルビン酸	BMI	FPG	2ヒドロキシ酪酸	乳酸	アディポネクテン	グルコン酸
23	9	0.4943	56.69	94.29	83.72	80.77	空腹時インスリン	BMI	FPG	リノール酸	2ヒドロキシ酪酸	リノレン酸	HDLコレステロール	ヘパデセナート	オレイン酸

10

20

30

40

【表 8 - 3】

24	9	0.4864	55.12	94.29	83.33	80.21	空腹時イン スリン	BMI	FPG	ガラクトン 酸	1,5.アンヒド ログルシト ール	2ヒドロキシ 酪酸	乳酸	オレイン酸	HDLコレス テロール
25	9	0.4958	54.33	94.29	83.13	79.93	トリグリセ リド	リノレン酸	空腹時イン スリン	乳酸	BMI	LDL_コレス テロール	FPG	1,5.アンヒド ログルシト ール	2ヒドロキシ 酪酸
26	7	0.5401	57.48	94.29	83.91	81.05	BMI	空腹時インス リン	空腹時FFA	アディポネ クチン	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ 酪酸	クレアチン		
27	8	0.5499	59.06	94.29	84.27	81.63	BMI	空腹時インス リン	空腹時プロ インスリン	FPG	空腹時FFA	アディポネ クチン	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ 酪酸	
28	8	0.5492	59.06	94.29	84.27	81.63	BMI	空腹時インス リン	空腹時プロ インスリン	LDL_コレス テロール	空腹時FFA	アディポネ クチン	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ 酪酸	
29	9	0.5578	62.99	94.29	85.11	83.09	BMI	空腹時インス リン	空腹時プロ インスリン	空腹時FFA	アディポネ クチン	γ Glu.Leu	リノール酸	2ヒドロキシ 酪酸	リノレン酸
30	9	0.5576	62.99	94.29	85.11	83.09	BMI	空腹時インス リン	空腹時プロ インスリン	FPG	空腹時FFA	アディポネ クチン	γ Glu.Leu	リノール酸	2ヒドロキシ 酪酸
31	9	0.5615	59.84	94.29	84.44	81.91	BMI	空腹時インス リン	空腹時プロ インスリン	空腹時FFA	アディポネ クチン	γ Glu.Leu	リノール酸	2ヒドロキシ 酪酸	クレアチン
32	9	0.4972	60.63	93.88	83.70	82.14	BMI	空腹時インス リン	2ヒドロキシ 酪酸	グルコン酸	グリシン	乳酸	ガラクトン 酸	スレオニン	X1,5.アンヒ ドログルシ トール
33	9	0.5060	55.91	93.88	82.56	80.42	BMI	空腹時インス リン	2ヒドロキシ 酪酸	グルタミン 酸	ピルビン酸	オレオイル LPC	グルコン酸	グリシン	ガラクトン 酸
34	9	0.5635	62.99	93.88	84.21	83.03	空腹時イン スリン	空腹時プロイ ンスリン	γ Glu.Leu	リノール酸	BMI	空腹時FFA	2ヒドロキシ 酪酸	アディポネ クチン	グルコン酸

10

20

30

40

【表 8 - 4】

35	9	0.4996	55.12	93.88	82.35	80.14	空腹時インスリン	空腹時インスリン	空腹時インスリン	BMI	LDL_コレステロール	FPG	グリシン	トリグリセリド	2ヒドロキシ酪酸
36	9	0.4983	54.33	93.88	82.14	79.86	空腹時インスリン	空腹時インスリン	BMI	LDL_コレステロール	FPG	グリシン	トリグリセリド	1,5.アンヒドログルシトール	2ヒドロキシ酪酸
37	7	0.5136	55.12	93.88	82.35	80.14	BMI	空腹時インスリン	ベタイン	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ酪酸	クレアチン	グルコン酸		
38	8	0.5177	55.91	93.88	82.56	80.42	BMI	空腹時インスリン	ビルビン酸	ベタイン	ガラクトン酸	2ヒドロキシ酪酸	リノリル LPC	グルコン酸	
39	8	0.5183	54.33	93.88	82.14	79.86	BMI	空腹時インスリン	ベタイン	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ酪酸	グリシン	クレアチン	グルコン酸	
40	9	0.5177	55.91	93.88	82.56	80.42	BMI	空腹時インスリン	ガラクトン酸	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ酪酸	グリシン	リノリル LPC	クレアチン	グルコン酸
41	9	0.5183	54.33	93.88	82.14	79.86	BMI	空腹時インスリン	ビルビン酸	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ酪酸	グリシン	リノリル LPC	クレアチン	グルコン酸
42	7	0.5390	62.99	93.88	84.21	83.03	BMI	空腹時インスリン	空腹時プロインスリン	空腹時 FFA	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ酪酸	グルコン酸		
43	7	0.5382	62.20	93.88	84.04	82.73	BMI	空腹時インスリン	空腹時プロインスリン	空腹時 FFA	ベタイン	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ酪酸		
44	8	0.5479	61.42	93.88	83.87	82.44	BMI	空腹時インスリン	空腹時プロインスリン	空腹時 FFA	アディポネクチン	Glu.Val	リノール酸	2ヒドロキシ酪酸	
45	8	0.5513	59.84	93.88	83.52	81.85	BMI	空腹時インスリン	空腹時プロインスリン	空腹時 FFA	アディポネクチン	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ酪酸	リノリル LPC	
46	9	0.5595	61.42	93.88	83.87	82.44	BMI	空腹時インスリン	空腹時プロインスリン	空腹時 FFA	アディポネクチン	ベタイン	γ Glu.Leu	リノール酸	2ヒドロキシ酪酸

10

20

30

40

【表 8 - 5】

47	9	0.5575	59.06	93.88	83.33	81.56	BMI	空腹時イン リン	空腹時イン ス	インスリン	空腹時プロ リン	空腹時FFA	アディポネ クチン	ベタイン	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ 酪酸	ヘパデセナ ート
48	9	0.4936	56.69	93.47	81.82	80.63	BMI	空腹時イン リン	空腹時イン ス	2ヒドロキシ 酪酸	2ヒドロキシ 酪酸	リノレン酸	オレイン酸	ヘパデセナ ート	リノール酸	セリン	スレオニン
49	9	0.5198	55.91	93.47	81.61	80.35	BMI	空腹時イン リン	空腹時イン ス	2ヒドロキシ 酪酸	2ヒドロキシ 酪酸	リノリル LPC	ベタイン	Glu.Val	ビルビン酸	グルコン酸	ガラクトン 酸
50	9	0.5211	58.27	93.47	82.22	81.21	空腹時イン スリン	グルタミン酸	BMI	BMI	2ヒドロキシ 酪酸	グリシン	オレイン酸	オレイン酸	アディポネ クチン	クレアチン	グルコン酸
51	9	0.5167	58.27	93.47	82.22	81.21	空腹時イン スリン	オレオイル LPC	ピルビン酸	BMI	BMI	ガラクトン 酸	2ヒドロキシ 酪酸	2ヒドロキシ 酪酸	オレイン酸	アディポネ クチン	グルコン酸
52	7	0.5148	57.48	93.47	82.02	80.92	BMI	空腹時イン リン	空腹時イン ス	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ 酪酸	リノリル LPC	リノリル LPC	クレアチン	グルコン酸		
53	7	0.5128	55.91	93.47	81.61	80.35	BMI	空腹時イン リン	空腹時イン ス	Glu.Val	ベタイン	2ヒドロキシ 酪酸	2ヒドロキシ 酪酸	リノリル LPC	グルコン酸		
54	7	0.5139	55.12	93.47	81.40	80.07	BMI	空腹時イン リン	空腹時イン ス	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ 酪酸	グリシン	グリシン	クレアチン	グルコン酸		
55	8	0.5188	57.48	93.47	82.02	80.92	BMI	空腹時イン リン	空腹時イン ス	ベタイン	2ヒドロキシ 酪酸	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ 酪酸	リノリル LPC	クレアチン	グルコン酸	
56	8	0.5194	55.91	93.47	81.61	80.35	BMI	空腹時イン リン	空腹時イン ス	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ 酪酸	グリシン	グリシン	リノリル LPC	クレアチン	グルコン酸	
57	8	0.5178	54.33	93.47	81.18	79.79	BMI	空腹時イン リン	空腹時イン ス	ベタイン	2ヒドロキシ 酪酸	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ 酪酸	リノリル LPC	グルコン酸	スレオニン	
58	9	0.5188	57.48	93.47	82.02	80.92	BMI	空腹時イン リン	空腹時イン ス	ベタイン	2ヒドロキシ 酪酸	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ 酪酸	リノリル LPC	オレイン酸	グルコン酸	ヘパデセナ ート
59	9	0.5194	55.91	93.47	81.61	80.35	BMI	空腹時イン リン	空腹時イン ス	ベタイン	2ヒドロキシ 酪酸	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ 酪酸	グリシン	リノリル LPC	クレアチン	グルコン酸

10

20

30

40

【表 8 - 6】

60	9	0.5178	54.33	93.47	81.18	79.79	BMI	空腹時インスリン	ビルビン酸	ベタイン	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ 酪酸	リノリル LPC	クレアチン	グルコン酸
61	7	0.5396	62.99	93.47	83.33	82.97	BMI	空腹時インスリン	空腹時プロ インスリン	空腹時FFA	γ Glu.Leu	リノール酸 酪酸	2ヒドロキシ 酪酸		
62	8	0.5547	62.99	93.47	83.33	82.97	BMI	空腹時インスリン	空腹時プロ インスリン	空腹時FFA	アディポネ クチン	γ Glu.Leu	リノール酸	2ヒドロキシ 酪酸	
63	8	0.5493	62.20	93.47	83.16	82.67	BMI	空腹時インスリン	空腹時プロ インスリン	空腹時FFA	アディポネ クチン	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ 酪酸	ヘパデセナ ート	
64	8	0.5525	60.63	93.47	82.80	82.08	BMI	空腹時インスリン	空腹時プロ インスリン	空腹時FFA	アディポネ クチン	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ 酪酸	グルコン酸	
65	9	0.5615	62.20	93.47	83.16	82.67	BMI	空腹時インスリン	空腹時プロ インスリン	空腹時FFA	アディポネ クチン	γ Glu.Leu	リノール酸	2ヒドロキシ 酪酸	グルコン酸
66	9	0.5589	61.42	93.47	82.98	82.37	BMI	空腹時インスリン	空腹時プロ インスリン	空腹時FFA	アディポネ クチン	γ Glu.Leu	リノール酸	2ヒドロキシ 酪酸	リノリル LPC
67	7	0.5127	55.12	93.06	80.46	80.00	BMI	空腹時インスリン	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ 酪酸	グリシン	リノリル LPC	クレアチン		
68	8	0.5179	55.91	93.06	80.68	80.28	BMI	空腹時インスリン	ベタイン	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ 酪酸	グリシン	リノリル LPC	グルコン酸	
69	9	0.5179	55.91	93.06	80.68	80.28	BMI	空腹時インスリン	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ 酪酸	グリシン	リノレン酸	リノリル LPC	クレアチン	グルコン酸
70	7	0.5388	57.48	93.06	81.11	80.85	BMI	空腹時インスリン	空腹時FFA	アディポネ クチン	ベタイン	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ 酪酸		
71	9	0.5081	59.06	93.06	81.52	81.43	空腹時イン スリン	空腹時 C ₂ ペ プチド	BMI	LDコレス テロール	ガラクトン 酸	2ヒドロキシ 酪酸	オレイン酸	アディポネ クチン	グルコン酸
72	7	0.5157	56.69	92.65	80.00	80.50	BMI	空腹時インスリン	ベタイン	γ Glu.Leu	2ヒドロキシ 酪酸	リノリル LPC	グルコン酸		

10

20

30

40

【表 8 - 7】

73	7	0.5124	56.69	92.65	80.00	80.50	BMI	空腹時インスリン	ベタイン	ガラクトン酸	γGlu,Leu	2ヒドロキシ酪酸	グルコン酸		
74	7	0.5131	55.91	92.65	79.78	80.21	BMI	空腹時インスリン	ベタイン	γGlu,Leu	2ヒドロキシ酪酸	グリシン	グルコン酸		
75	7	0.5121	55.91	92.65	79.78	80.21	BMI	空腹時インスリン	ピルビン酸	γGlu,Leu	2ヒドロキシ酪酸	リノリルLPC	グルコン酸		
76	8	0.5187	58.27	92.65	80.43	81.07	BMI	空腹時インスリン	ベタイン	ガラクトン酸	γGlu,Leu	2ヒドロキシ酪酸	リノリルLPC	グルコン酸	
77	8	0.5183	55.12	92.65	79.55	79.93	BMI	空腹時インスリン	ピルビン酸	ベタイン	γGlu,Leu	2ヒドロキシ酪酸	リノリルLPC	グルコン酸	
78	8	0.5176	55.12	92.65	79.55	79.93	BMI	空腹時インスリン	ベタイン	γGlu,Leu	2ヒドロキシ酪酸	リノレン酸	リノリルLPC	グルコン酸	
79	9	0.5187	58.27	92.65	80.43	81.07	BMI	空腹時インスリン	ピルビン酸	ベタイン	ガラクトン酸	γGlu,Leu	2ヒドロキシ酪酸	リノリルLPC	グルコン酸
80	9	0.5183	55.12	92.65	79.55	79.93	BMI	空腹時インスリン	γGlu,Leu	2ヒドロキシ酪酸	グリシン	リノリルLPC	クレアチン	グルコン酸	スレオニン
81	9	0.5176	55.12	92.65	79.55	79.93	BMI	空腹時インスリン	ベタイン	ガラクトン酸	γGlu,Leu	2ヒドロキシ酪酸	リノリルLPC	クレアチン	グルコン酸
82	7	0.5383	57.48	92.65	80.22	80.78	BMI	空腹時インスリン	空腹時FFA	アディポネクシン	γGlu,Leu	リノール酸	2ヒドロキシ酪酸		
83	9	0.5071	55.91	92.65	79.78	80.21	BMI	空腹時インスリン	2ヒドロキシ酪酸	オレオイルLPC	グルコン酸	オレイン酸	ガラクトン酸	ヘパデセナート	リノール酸
84	9	0.5137	58.27	92.65	80.43	81.07	空腹時インスリン	オレオイルLPC	BMI	ガラクトン酸	リノール酸	2ヒドロキシ酪酸	オレイン酸	アディポネクシン	グルコン酸
85	9	0.5153	53.54	92.65	79.07	79.37	空腹時インスリン	BMI	ガラクトン酸	リノール酸	2ヒドロキシ酪酸	グルタミン酸	オレイン酸	アディポネクシン	グルコン酸

10

20

30

40

【表 8 - 8】

86	9	0.4879	56.69	92.24	79.12	80.43	BMI	空腹時インスリン	2ヒドロキシ 酪酸	オレイン酸	アルギニン	ヘパチセナ ート	セリン	スレオニン
87	9	0.5032	55.91	91.84	78.02	80.07	空腹時イン スリン	空腹時 C ₂ ペ プチド	BMI	LDL_コレス テロール	ガラクトン 酸	トリグリセ リド	2ヒドロキシ 酪酸	グルコン酸
88	9	0.4877	55.91	91.84	78.02	80.07	空腹時イン スリン	乳酸	オレイン酸	BMI	アルギニン	2ヒドロキシ 酪酸	HDLコレス テロール	スレオニン
89	7	0.5390	57.48	91.84	78.49	80.65	空腹時イン スリン	空腹時インス リン	アディポネ クチン	γ Glu. Leu	2ヒドロキシ 酪酸	リノリル LPC		
90	9	0.5122	52.87	62.63	86.05	81.47	空腹時イン スリン	空腹時インス リン	クレアチン	グルタミン 酸	ピルビン酸	グルコン酸	グリシン	ガラクトン 酸

略語：BMI、肥満度指数；FFA、遊離脂肪酸；FPG、空腹時血漿グルコース

10

20

30

40

50

【0158】

2H：相関するバイオマーカー化合物：

表9A及び9Bに示されるように、多数のバイオマーカー化合物が相関した。表9Aは、研究1において同定されたバイオマーカーのペアワイズ相関分析を含み、表9Bは、研究2において同定されたバイオマーカーのペアワイズ相関分析を含む。相関する化合物は、回帰モデルでは互いに排反することが多く、従って、上記の表8に示されるような同様の予測力を有していた異なるモデルにおいて使用することができる（即ち、相関する化合物のために置換することができる）。特定のバイオマーカーは、その他のバイオマーカーよりもアッセイ開発に従い得るので、この態様は、特異的バイオマーカーを標的とする生化学アッセイを開発する場合に有用である。

10

表9A 研究1における相関バイオマーカー

【表 9 - 1】

Pairwise 相関性	N	相関性	P値	R二乗
1,5-アンヒドログルシトール-1,5 (AG) *代謝産物-11234	112	-0.5242	2.99E-09	0.2748
1,5-アンヒドログルシトール-1,5 (AG) *代謝産物-11249	112	-0.5041	1.46E-08	0.2541
1,5-アンヒドログルシトール-1,5 (AG) *代謝産物-11252	112	-0.5114	8.32E-09	0.2615
1,5-アンヒドログルシトール-1,5 (AG) *代謝産物-12061	112	-0.5521	2.78E-10	0.3049
1,5-アンヒドログルシトール-1,5 (AG) *代謝産物-12064	112	-0.5046	1.40E-08	0.2546
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*1,5-アンヒドログルシトール-1,5 (AG)	112	-0.5413	7.19E-10	0.2930
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*2-アミノ酪酸	112	0.7651	<0.000	0.5854
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*3-ヒドロキシ酪酸 (BHBA)	112	0.6517	7.11E-15	0.4247
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*3-メチル-2-オキソ酪酸	112	0.6750	2.22E-16	0.4557
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*3-メチル-2-オキソ吉草酸	112	0.5970	3.71E-12	0.3565
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*4-メチル-2-オキソペンタン酸	112	0.6599	2.44E-15	0.4355
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*クレアチン	112	0.5123	7.75E-09	0.2624
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*エリトロース	112	0.5156	5.96E-09	0.2659
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*ガラクトン酸	112	0.7137	<0.000	0.5094
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*グルコン酸	112	0.5427	6.35E-10	0.2945
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*ゴンドン酸-20-1-n-9-	112	0.5765	2.91E-11	0.3323
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*イソロイシン	112	0.6025	2.09E-12	0.3630
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*ロイシン	112	0.6472	1.27E-14	0.4188
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*マンノース	112	0.7043	<0.000	0.4960
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*マルガリン酸 (17:0)	112	0.5270	2.38E-09	0.2777
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*パルミチン酸 (16:0)	112	0.5191	4.54E-09	0.2694
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*ステアリン酸 (18:0)	112	0.5888	8.57E-12	0.3467
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*ウリジン	112	0.5282	2.15E-09	0.2790
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*バリリン*	112	0.6705	6.66E-16	0.4496
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*代謝産物-10432	112	0.6826	2.22E-16	0.4660
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*代謝産物-10752	112	0.5221	3.55E-09	0.2726
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*代謝産物-11228	112	0.5810	1.87E-11	0.3376
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*代謝産物-11887	112	0.5314	1.66E-09	0.2824
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*代謝産物-11897	112	0.5037	1.51E-08	0.2537
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*代謝産物-12037	112	0.5768	2.82E-11	0.3327
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*代謝産物-12061	112	0.5053	1.33E-08	0.2553
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*代謝産物-12064	112	0.8857	<0.000	0.7844
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*グルタミン酸	112	0.7745	<0.000	0.5998
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*代謝産物-3100	112	0.5619	1.14E-10	0.3158
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*代謝産物-4055	112	0.6836	<0.000	0.4672
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*代謝産物-6488	112	0.5779	2.54E-11	0.3339

10

20

30

40

【表 9 - 2】

2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*代謝産物-6627	112	0.5193	4.44E-09	0.2697
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*代謝産物-9033	112	0.5608	1.27E-10	0.3145
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*代謝産物-9043	112	0.5879	9.46E-12	0.3456
2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)*代謝産物-9727	112	0.7077	<0.000	0.5009
3-ヒドロキシ酪酸 (BHBA)*グルタミン酸	112	0.5506	3.18E-10	0.3032
3-メチル-2-オキソ酪酸*パルミチン酸 (16:0)	112	0.5683	6.31E-11	0.3230
4-メチル-2-オキソペンタン酸*パルミチン酸 (16:0)	112	0.5424	6.53E-10	0.2942
α リノレン酸 (18:3(n-3))*ジヒドロ- α -リノレン酸-20-3-n-3-	112	0.5295	1.94E-09	0.2804
α リノレン酸 (18:3(n-3))*ゴンドン酸-20-1-n-9-	112	0.7264	<0.000	0.5277
α リノレン酸 (18:3(n-3))*リノール酸 (18:2(n-6))	112	0.7877	<0.000	0.6204
α リノレン酸 (18:3(n-3))*n-3-DPA-22-5-n-3-	112	0.5722	4.37E-11	0.3274
α リノレン酸 (18:3(n-3))*オレイン酸 (18:1(n-9))	112	0.7490	<0.000	0.5610
α リノレン酸 (18:3(n-3))*パルミチン酸 (16:0)	112	0.7354	<0.000	0.5409
α リノレン酸 (18:3(n-3))*パルミトレイン酸 (16:1(n-7))	112	0.6224	2.36E-13	0.3874
α リノレン酸 (18:3(n-3))*ステアリン酸 (18:0)	112	0.6939	<0.000	0.4815
α リノレン酸 (18:3(n-3))*代謝産物-11365	112	0.5054	1.32E-08	0.2555
α リノレン酸 (18:3(n-3))*代謝産物-11379	112	0.7245	0	0.5249
α リノレン酸 (18:3(n-3))*代謝産物-11653	112	0.5578	1.66E-10	0.3112
α リノレン酸 (18:3(n-3))*代謝産物-11887	112	0.7730	0	0.5975
α リノレン酸 (18:3(n-3))*代謝産物-12037	112	0.6665	1.11E-15	0.4443
BMI* γ -グルタミルロイシン	112	0.5215	3.74E-09	0.2719
BMI*グルタミルバリン	112	0.5425	6.47E-10	0.2943
ブラジキニン*ブラジキニン、ヒドロキシプロリン型-	112	0.5212	3.83E-09	0.2716
クレアチン*代謝産物-02546_200	112	-0.5849	1.27E-11	0.3421
ジパルミチン*パルミチン酸 (16:0)	112	0.5630	1.04E-10	0.3170
エリトース*1,5-アンヒドログルシトール-1,5 (AG)	112	-0.5099	9.35E-09	0.2600
エリトース*ガラクトン酸	112	0.6691	6.66E-16	0.4476
エリトース*グルコン酸	112	0.6461	1.44E-14	0.4174
エリトース*グルタミン酸	112	0.7334	0	0.5378
フルクトース*ガラクトン酸	112	0.6151	5.35E-13	0.3784
フルクトース*グルコン酸	112	0.7100	0	0.5042
フルクトース*グルタミン酸	112	0.6623	1.78E-15	0.4387
ガラクトン酸*1,5-アンヒドログルシトール-1,5 (AG)	112	-0.6211	2.77E-13	0.3857
ガラクトン酸*2-アミノ酪酸	112	0.5246	2.91E-09	0.2752
ガラクトン酸*3-メチル-2-オキソ酪酸	112	0.5517	2.89E-10	0.3044
ガラクトン酸*4-メチル-2-オキソペンタン酸	112	0.5288	2.05E-09	0.2797
ガラクトン酸*グルコン酸	112	0.7653	0	0.5857
ガラクトン酸*ゴンドン酸-20-1-n-9-	112	0.5981	3.33E-12	0.3577
ガラクトン酸*イソロイシン	112	0.5461	4.74E-10	0.2982

10

20

30

40

50

【表 9 - 3】

ガラクトン酸*マンノース	112	0.8354	0	0.6978
ガラクトン酸*マルガリン酸 (17:0)	112	0.5473	4.26E-10	0.2995
ガラクトン酸*パルミチン酸 (16:0)	112	0.5279	2.21E-09	0.2787
ガラクトン酸*ステアリン酸 (18:0)	112	0.5986	3.16E-12	0.3583
ガラクトン酸*代謝産物-10360	112	0.5113	8.39E-09	0.2614
ガラクトン酸*代謝産物-10432	112	0.6635	1.55E-15	0.4403
ガラクトン酸*代謝産物-10609	112	0.5803	2.01E-11	0.3367
ガラクトン酸*代謝産物-10750	112	0.6247	1.83E-13	0.3903
ガラクトン酸*代謝産物-10752	112	0.6833	0	0.4668
ガラクトン酸*代謝産物-11228	112	0.6299	9.99E-14	0.3968
ガラクトン酸*代謝産物-11230	112	0.5353	1.19E-09	0.2866
ガラクトン酸*代謝産物-11234	112	0.7072	0	0.5002
ガラクトン酸*代謝産物-11235	112	0.5168	5.43E-09	0.2671
ガラクトン酸*代謝産物-11242	112	0.5837	1.43E-11	0.3407
ガラクトン酸*代謝産物-11249	112	0.5771	2.72E-11	0.3331
ガラクトン酸*代謝産物-11252	112	0.6003	2.65E-12	0.3603
ガラクトン酸*代謝産物-11258	112	0.5045	1.42E-08	0.2545
ガラクトン酸*代謝産物-11387	112	0.5520	2.82E-10	0.3047
ガラクトン酸*代謝産物-11432	112	0.6147	5.64E-13	0.3778
ガラクトン酸*代謝産物-11434	112	0.6344	5.93E-14	0.4025
ガラクトン酸*代謝産物-11628	112	0.5803	2.01E-11	0.3367
ガラクトン酸*代謝産物-11887	112	0.5451	5.16E-10	0.2971
ガラクトン酸*代謝産物-11897	112	0.6229	2.25E-13	0.3880
ガラクトン酸*代謝産物-12037	112	0.5794	2.18E-11	0.3357
ガラクトン酸*代謝産物-12061	112	0.7387	0	0.5456
ガラクトン酸*代謝産物-12064	112	0.6051	1.59E-12	0.3662
ガラクトン酸*グルタミン酸	112	0.9200	0	0.8464
ガラクトン酸*代謝産物-3100	112	0.5343	1.30E-09	0.2855
ガラクトン酸*代謝産物-4055	112	0.6292	1.09E-13	0.3958
ガラクトン酸*代謝産物-5847	112	0.6075	1.23E-12	0.3690
ガラクトン酸*代謝産物-6446	112	0.6367	4.53E-14	0.4053
ガラクトン酸*代謝産物-6488	112	0.5753	3.26E-11	0.3309
ガラクトン酸*代謝産物-6506	112	0.5094	9.72E-09	0.2595
ガラクトン酸*代謝産物-9033	112	0.7427	0	0.5517
ガラクトン酸*代謝産物-9043	112	0.5751	3.32E-11	0.3307
ガラクトン酸*代謝産物-9727	112	0.5195	4.37E-09	0.2699
γ-グルタミルロイシン*グルタミルバリン	112	0.9404	0	0.8844
γ-グルタミルロイシン*ペプチド-HWESASXX	112	0.7379	0	0.5445
γ-グルタミルロイシン*ペプチド-HWESASXXR	112	0.5766	2.87E-11	0.3325

10

20

30

40

50

【表 9 - 4】

グルコン酸*1,5-アンヒドログルシトール-1,5 (AG)	112	-0.6774	2.22E-16	0.4588
グルコン酸*マンノース	112	0.7419	0	0.5504
グルコン酸*代謝産物-10432	112	0.6367	4.51E-14	0.4054
グルコン酸*代謝産物-10609	112	0.5759	3.08E-11	0.3316
グルコン酸*代謝産物-10610	112	0.5098	9.39E-09	0.2599
グルコン酸*代謝産物-10750	112	0.7024	0	0.4934
グルコン酸*代謝産物-10752	112	0.6996	0	0.4894
グルコン酸*代謝産物-11228	112	0.6652	1.33E-15	0.4425
グルコン酸*代謝産物-11230	112	0.5881	9.21E-12	0.3459
グルコン酸*代謝産物-11231	112	0.5374	1.00E-09	0.2888
グルコン酸*代謝産物-11234	112	0.7041	0	0.4958
グルコン酸*代謝産物-11235	112	0.5807	1.92E-11	0.3372
グルコン酸*代謝産物-11242	112	0.6321	7.75E-14	0.3996
グルコン酸*代謝産物-11249	112	0.5309	1.72E-09	0.2819
グルコン酸*代謝産物-11252	112	0.5145	6.51E-09	0.2647
グルコン酸*代謝産物-11387	112	0.5015	1.78E-08	0.2515
グルコン酸*代謝産物-11432	112	0.5697	5.56E-11	0.3245
グルコン酸*代謝産物-11434	112	0.6693	6.66E-16	0.4480
グルコン酸*代謝産物-11435	112	0.5294	1.96E-09	0.2802
グルコン酸*代謝産物-11628	112	0.5278	2.24E-09	0.2785
グルコン酸*代謝産物-11897	112	0.6460	1.47E-14	0.4173
グルコン酸*代謝産物-12061	112	0.7448	0	0.5548
グルコン酸*代謝産物-12064	112	0.5160	5.78E-09	0.2663
グルコン酸*グルタミン酸	112	0.7895	0	0.6234
グルコン酸*代謝産物-3100	112	0.5649	8.70E-11	0.3191
グルコン酸*代謝産物-4055	112	0.5887	8.67E-12	0.3466
グルコン酸*代謝産物-4986	112	0.5742	3.63E-11	0.3297
グルコン酸*代謝産物-5847	112	0.5735	3.88E-11	0.3289
グルコン酸*代謝産物-6446	112	0.6913	0	0.4779
グルコン酸*代謝産物-6488	112	0.5778	2.55E-11	0.3339
グルコン酸*代謝産物-9033	112	0.7458	0	0.5562
グルコン酸*代謝産物-9043	112	0.5257	2.64E-09	0.2764
グルタミルバリン*ペプチド-HWESASXX	112	0.7816	0	0.6109
グルタミルバリン*ペプチド-HWESASXXR	112	0.5946	4.75E-12	0.3536
グリセリン酸*スレオネート	112	0.6260	1.57E-13	0.3919
グリセロール* α リノレン酸 (18:3(n-3))	112	0.6345	5.86E-14	0.4026
グリセロール*リノール酸 (18:2(n-6))	112	0.7008	0	0.4911
グリセロール*オレイン酸 (18:1(n-9))	112	0.7338	0	0.5385
グリセロール*パルミチン酸 (16:0)	112	0.6943	0	0.4821

10

20

30

40

50

【表 9 - 5】

ゴンドン酸-20-1-n-9-*リノール酸 (18:2(n-6))	112	0.7862	0	0.6181
ゴンドン酸-20-1-n-9-*オレイン酸 (18:1(n-9))	112	0.8756	0	0.7666
ゴンドン酸-20-1-n-9-*パルミチン酸 (16:0)	112	0.8128	0	0.6607
乳酸*ピルビン酸	112	0.7722	0	0.5963
乳酸*代謝産物-4357	112	0.6960	0	0.4844
乳酸*代謝産物-4360	112	0.8576	0	0.7355
乳酸*代謝産物-4986	112	0.6386	3.60E-14	0.4078
乳酸*代謝産物-5348	112	0.5750	3.35E-11	0.3306
リノール酸 (18:2(n-6))*n-3-DPA-22-5-n-3-	112	0.5966	3.86E-12	0.3560
リノール酸 (18:2(n-6))*オレイン酸 (18:1(n-9))	112	0.8621	0	0.7433
リノール酸 (18:2(n-6))*パルミチン酸 (16:0)	112	0.8248	0	0.6803
リノール酸 (18:2(n-6))*パルミトレイン酸 (16:1(n-7))	112	0.6826	2.22E-16	0.4659
リノール酸 (18:2(n-6))*ステアリン酸 (18:0)	112	0.7065	0	0.4991
リノール酸 (18:2(n-6))*代謝産物-11379	112	0.7858	0	0.6175
リノール酸 (18:2(n-6))*代謝産物-11653	112	0.5638	9.63E-11	0.3179
リノール酸 (18:2(n-6))*代謝産物-11887	112	0.8301	0	0.6891
リノール酸 (18:2(n-6))*代謝産物-12037	112	0.7066	0	0.4992
マンノース*1,5-アンヒドログルシトール-1,5 (AG)	112	-0.6115	8.00E-13	0.3739
マンノース*マルガリン酸 (17:0)	112	0.5273	2.33E-09	0.2780
マンノース*グルタミン酸	112	0.8909	0	0.7937
マルガリン酸 (17:0)*クレアチン	112	0.5567	1.85E-10	0.3099
マルガリン酸 (17:0)*ステアリン酸 (18:0)	112	0.5258	2.63E-09	0.2765
マルガリン酸 (17:0)*代謝産物-10750	112	0.5003	1.94E-08	0.2503
マルガリン酸 (17:0)*代謝産物-12037	112	0.5123	7.75E-09	0.2624
マルガリン酸 (17:0)*代謝産物-12064	112	0.5374	1.00E-09	0.2888
マルガリン酸 (17:0)*グルタミン酸	112	0.5499	3.38E-10	0.3024
マルガリン酸 (17:0)*代謝産物-6446	112	0.5082	1.07E-08	0.2582
マルガリン酸 (17:0)*代謝産物-9033	112	0.5051	1.35E-08	0.2551
ミリスチン酸 (14:0)*オレイン酸 (18:1(n-9))	112	0.5118	8.05E-09	0.2619
ミリスチン酸 (14:0)*パルミチン酸 (16:0)	112	0.6230	2.22E-13	0.3881
n-3-DPA-22-5-n-3-*オレイン酸 (18:1(n-9))	112	0.6538	5.55E-15	0.4275
n-3-DPA-22-5-n-3-*パルミチン酸 (16:0)	112	0.6285	1.18E-13	0.3950
オレイン酸 (18:1(n-9))*パルミチン酸 (16:0)	112	0.9032	0	0.8158
オレイン酸 (18:1(n-9))*パルミトレイン酸 (16:1(n-7))	112	0.7218	0	0.5209
オレイン酸 (18:1(n-9))*ステアリン酸 (18:0)	112	0.7798	0	0.6081
オレイン酸 (18:1(n-9))*代謝産物-11252	112	0.5052	1.34E-08	0.2552
オレイン酸 (18:1(n-9))*代謝産物-11379	112	0.8566	0	0.7337
オレイン酸 (18:1(n-9))*代謝産物-11653	112	0.6108	8.61E-13	0.3731
オレイン酸 (18:1(n-9))*代謝産物-11887	112	0.8989	0	0.8081

10

20

30

40

50

【表 9 - 6】

オレイン酸 (18:1(n-9))*代謝産物-12037	112	0.8335	0	0.6947
オルニチン*EDTA*	112	0.6101	9.31E-13	0.3722
オルニチン*代謝産物-10812	112	0.5121	7.86E-09	0.2623
オルニチン*代謝産物-3091	112	0.5529	2.59E-10	0.3057
オルニチン*代謝産物-3103	112	0.5739	3.73E-11	0.3293
オルニチン*代謝産物-3108	112	0.5599	1.37E-10	0.3135
オルニチン*代謝産物-4274	112	0.5198	4.29E-09	0.2702
パルミチン酸 (16:0)*パルミトレイン酸 (16:1(n-7))	112	0.7277	0	0.5296
パルミチン酸 (16:0)*ステアリン酸 (18:0)	112	0.8313	0	0.6911
パルミチン酸 (16:0)*代謝産物-11252	112	0.5102	9.13E-09	0.2603
パルミチン酸 (16:0)*代謝産物-11379	112	0.8594	0	0.7386
パルミチン酸 (16:0)*代謝産物-11653	112	0.6739	4.44E-16	0.4542
パルミチン酸 (16:0)*代謝産物-11887	112	0.8789	0	0.7724
パルミチン酸 (16:0)*代謝産物-12037	112	0.7972	0	0.6356
パルミチン酸 (16:0)*代謝産物-12064	112	0.5431	6.13E-10	0.2950
パルミトレイン酸 (16:1(n-7))*代謝産物-11379	112	0.8744	0	0.7646
ステアリン酸 (18:0)*代謝産物-11249	112	0.5247	2.88E-09	0.2753
ステアリン酸 (18:0)*代謝産物-11252	112	0.5606	1.30E-10	0.3142
ステアリン酸 (18:0)*代謝産物-11258	112	0.5185	4.74E-09	0.2689
ステアリン酸 (18:0)*代謝産物-11379	112	0.6025	2.10E-12	0.3630
ステアリン酸 (18:0)*代謝産物-11653	112	0.5560	1.97E-10	0.3091
ステアリン酸 (18:0)*代謝産物-11887	112	0.7628	0	0.5818
ステアリン酸 (18:0)*代謝産物-12037	112	0.7230	0	0.5228
ステアリン酸 (18:0)*代謝産物-12064	112	0.5859	1.15E-11	0.3433
代謝産物-10432*1,5-アンヒドログルシトール-1,5 (AG)	112	-0.5674	6.88E-11	0.3220
代謝産物-10432*グルタミン酸	112	0.7402	0	0.5479
代謝産物-10609*グルタミン酸	112	0.5732	3.99E-11	0.3285
グリシン*代謝産物-3003	112	0.9861	0	0.9725
代謝産物-10750*1,5-アンヒドログルシトール-1,5 (AG)	112	-0.5347	1.26E-09	0.2859
代謝産物-10750*グルタミン酸	112	0.6864	0	0.4711
代謝産物-10752*1,5-アンヒドログルシトール-1,5 (AG)	112	-0.5387	8.96E-10	0.2902
代謝産物-10752*グルタミン酸	112	0.7503	0	0.5629
代謝産物-10814*グルタミン酸	112	0.5121	7.85E-09	0.2623
セリン*代謝産物-3078	112	0.6279	1.26E-13	0.3943
セリン*代謝産物-3088	112	0.5175	5.15E-09	0.2678
セリン*代謝産物-4364	112	0.5899	7.72E-12	0.3480
セリン*代謝産物-4769	112	0.6668	1.11E-15	0.4447
グルタミン酸*1,5-アンヒドログルシトール-1,5 (AG)	112	-0.6945	0	0.4823
グルタミン酸*2-アミノ酪酸	112	0.5296	1.92E-09	0.2805

10

20

30

40

50

【表 9 - 7】

グルタミン酸*3-メチル-2-オキシ酪酸	112	0.5857	1.18E-11	0.3430
グルタミン酸*4-メチル-2-オキシペンタン酸	112	0.5366	1.07E-09	0.2879
グルタミン酸*ゴンドン酸-20-1-n-9-	112	0.5823	1.65E-11	0.3390
グルタミン酸*イソロイシン	112	0.5442	5.59E-10	0.2961
グルタミン酸*ロイシン	112	0.5311	1.70E-09	0.2820
グルタミン酸*パルミチン酸 (16:0)	112	0.5134	7.08E-09	0.2636
グルタミン酸*ステアリン酸 (18:0)	112	0.5742	3.63E-11	0.3297
グルタミン酸*バリン*	112	0.5511	3.04E-10	0.3037
グルタミン酸*代謝産物-11228	112	0.6659	1.11E-15	0.4435
グルタミン酸*代謝産物-11230	112	0.5964	3.98E-12	0.3557
グルタミン酸*代謝産物-11231	112	0.5182	4.85E-09	0.2686
グルタミン酸*代謝産物-11234	112	0.7245	0	0.5249
グルタミン酸*代謝産物-11235	112	0.5706	5.09E-11	0.3256
グルタミン酸*代謝産物-11242	112	0.6197	3.21E-13	0.3841
グルタミン酸*代謝産物-11249	112	0.6040	1.80E-12	0.3648
グルタミン酸*代謝産物-11252	112	0.6137	6.24E-13	0.3767
グルタミン酸*代謝産物-11258	112	0.5232	3.24E-09	0.2738
グルタミン酸*代謝産物-11387	112	0.5860	1.14E-11	0.3434
グルタミン酸*代謝産物-11432	112	0.6245	1.87E-13	0.3900
グルタミン酸*代謝産物-11434	112	0.6707	6.66E-16	0.4498
グルタミン酸*代謝産物-11435	112	0.5301	1.84E-09	0.2810
グルタミン酸*代謝産物-11628	112	0.5606	1.30E-10	0.3142
グルタミン酸*代謝産物-11887	112	0.5450	5.21E-10	0.2970
グルタミン酸*代謝産物-11897	112	0.6695	6.66E-16	0.4482
グルタミン酸*代謝産物-12037	112	0.5761	3.01E-11	0.3319
グルタミン酸*代謝産物-12061	112	0.7919	0	0.6271
グルタミン酸*代謝産物-12064	112	0.6742	4.44E-16	0.4545
グルタミン酸*代謝産物-3078	112	-0.5143	6.62E-09	0.2645
グルタミン酸*代謝産物-3100	112	0.6438	1.91E-14	0.4145
グルタミン酸*代謝産物-4055	112	0.7284	0	0.5305
グルタミン酸*代謝産物-4986	112	0.5229	3.34E-09	0.2734
グルタミン酸*代謝産物-5847	112	0.6457	1.51E-14	0.4170
グルタミン酸*代謝産物-6446	112	0.7149	0	0.5111
グルタミン酸*代謝産物-6488	112	0.6599	2.44E-15	0.4355
グルタミン酸*代謝産物-6627	112	0.5376	9.88E-10	0.2890
グルタミン酸*代謝産物-9033	112	0.8164	0	0.6665
グルタミン酸*代謝産物-9043	112	0.6741	4.44E-16	0.4544
グルタミン酸*代謝産物-9299	112	0.5571	1.78E-10	0.3103
グルタミン酸*代謝産物-9727	112	0.5597	1.41E-10	0.3132

10

20

30

40

50

【表 9 - 8】

代謝産物-3078*1,5-アンヒドログルシトール-1,5 (AG)	112	0.5166	5.54E-09	0.2668
代謝産物-3078* γ -グルタミルグルタミン	112	0.5975	3.54E-12	0.3570
代謝産物-4055*1,5-アンヒドログルシトール-1,5 (AG)	112	-0.5505	3.20E-10	0.3031
ビルビン酸*代謝産物-4357	112	0.5054	1.32E-08	0.2554
ビルビン酸*代謝産物-4360	112	0.7299	0	0.5328
代謝産物-4769* γ -グルタミルグルタミン	112	0.6458	1.49E-14	0.4171
代謝産物-5847*1,5-アンヒドログルシトール-1,5 (AG)	112	-0.5083	1.05E-08	0.2584
代謝産物-6446*1,5-アンヒドログルシトール-1,5 (AG)	112	-0.5887	8.71E-12	0.3465
代謝産物-9033*1,5-アンヒドログルシトール-1,5 (AG)	112	-0.5674	6.87E-11	0.3220
代謝産物-9033*代謝産物-11228	112	0.6119	7.64E-13	0.3744
代謝産物-9033*代謝産物-11230	112	0.6313	8.50E-14	0.3986
代謝産物-9033*代謝産物-11231	112	0.5342	1.31E-09	0.2854
代謝産物-9033*代謝産物-11234	112	0.6833	0	0.4669
代謝産物-9033*代謝産物-11235	112	0.5267	2.44E-09	0.2774
代謝産物-9033*代謝産物-11242	112	0.5712	4.84E-11	0.3262
代謝産物-9033*代謝産物-11249	112	0.5127	7.51E-09	0.2629
代謝産物-9033*代謝産物-11252	112	0.5285	2.10E-09	0.2794
代謝産物-9033*代謝産物-11387	112	0.5259	2.60E-09	0.2766
代謝産物-9033*代謝産物-11432	112	0.6192	3.42E-13	0.3834
代謝産物-9033*代謝産物-11434	112	0.6631	1.55E-15	0.4396
代謝産物-9033*代謝産物-11435	112	0.5165	5.56E-09	0.2668
代謝産物-9033*代謝産物-11628	112	0.5228	3.36E-09	0.2733
代謝産物-9033*代謝産物-11897	112	0.6761	2.22E-16	0.4572
代謝産物-9033*代謝産物-12061	112	0.7544	0	0.5691
代謝産物-9033*代謝産物-12064	112	0.5456	4.93E-10	0.2977
代謝産物-9033*代謝産物-9043	112	0.5697	5.53E-11	0.3246
代謝産物-9033*代謝産物-9045	112	0.5596	1.42E-10	0.3131
代謝産物-9033*代謝産物-9299	112	0.6908	0	0.4772

表 9 B 研究 2 における相関バイオマーカー

【表 10 - 1】

化合物	N	相関性	R二乗	p値
HDL_コレステロール*アディポネクチン	397	0.511148	0.261272	<0.001
体脂肪量*BMI	402	0.843078	0.710781	<0.001
体重*BMI	402	0.804681	0.647512	<0.001
ウエスト*BMI	398	0.800452	0.640724	<0.001
臀部*BMI	398	0.705318	0.497473	<0.001
体脂肪量パーセント*BMI	402	0.602829	0.363403	<0.001
BMI*HOMA	388	0.590842	0.349094	<0.001
BMI*空腹時インスリン	388	0.589749	0.347804	<0.001
BMI*QUICKI	388	-0.580267	0.336710	<0.001
RD*BMI	402	-0.551166	0.303784	<0.001
BMI*空腹時_C_ペプチド	401	0.542661	0.294480	<0.001
空腹時_C_ペプチド*HOMA	388	0.829625	0.688277	<0.001
空腹時インスリン*空腹時_C_ペプチド	388	0.828392	0.686233	<0.001
空腹時_C_ペプチド*QUICKI	388	-0.768811	0.591070	<0.001
空腹時プロインスリン*空腹時_C_ペプチド	398	0.570761	0.325768	<0.001
体脂肪量*空腹時_C_ペプチド	401	0.519632	0.270017	<0.001
RD*空腹時_C_ペプチド	401	-0.506727	0.256773	<0.001
ウエスト*空腹時_C_ペプチド	397	0.501492	0.251495	<0.001
空腹時インスリン*HOMA	388	0.979376	0.959178	<0.001
空腹時インスリン*QUICKI	388	-0.880137	0.774641	<0.001
空腹時インスリン*空腹時プロインスリン	386	0.509757	0.259853	<0.001
体脂肪量*空腹時インスリン	388	0.576818	0.332719	<0.001
ウエスト*空腹時インスリン	384	0.502325	0.252330	<0.001
空腹時プロインスリン*HOMA	386	0.525130	0.275761	<0.001
空腹時 FFA*パルミチン酸(16:0)	393	0.552703	0.305480	<0.001
空腹時 FFA*オレイン酸(18:1(n-9))	393	0.519978	0.270377	<0.001
空腹時 FFA*リノール酸(18:2(n-6))	393	0.504094	0.254111	<0.001
空腹時 FFA*ヘパデセナート(hepadecenate)	393	0.503364	0.253375	<0.001
2-アミノブチレート*2-ヒドロキシ酪酸(AHB)	270	0.526705	0.277419	<0.001
α リノレン酸(18:3(n-3))*同重体-シス-9-シス-11-トランス-11- エイコセン酸	270	0.634441	0.402516	<0.001
α リノレン酸(18:3(n-3))*リノール酸(18:1(n-9))(18:2(n-6))	270	0.561647	0.315447	<0.001
α リノレン酸(18:3(n-3))*ミリスチン酸(14:0)	270	0.656699	0.431254	<0.001
α リノレン酸(18:3(n-3))*ミリストレイン酸(18:1(n-9))*14-1-n-5-	270	0.580375	0.336836	<0.001
α リノレン酸(18:3(n-3))*n-3-DPA-22-5-n-3-	270	0.730453	0.533562	<0.001
α リノレン酸(18:3(n-3))*オレイン酸(18:1(n-9))	270	0.576371	0.332204	<0.001

10

20

30

40

50

【表 10 - 2】

αリノレン酸(18:3(n-3))*パルミチン酸(16:0)	270	0.656120	0.430494	<0.001
αリノレン酸(18:3(n-3))*パルミトレイン酸(16:1(n-7))	270	0.631278	0.398512	<0.001
αリノレン酸(18:3(n-3))*ステアリン酸(18:0)	270	0.592125	0.350612	<0.001
αリノレン酸(18:3(n-3))*代謝産物-11261	270	0.545276	0.297326	<0.001
αリノレン酸(18:3(n-3))*ヘプタデセン酸	270	0.645969	0.417276	<0.001
αリノレン酸 (18:3(n-3))*代謝産物-11521	270	0.536472	0.287803	<0.001
5-オキソプロリン*γ-グルタミルロイシン	270	0.634304	0.402341	<0.001
アスパラギン酸*γ-グルタミルロイシン	270	0.673200	0.453199	<0.001
エリスロネート*γ-グルタミルロイシン	270	0.645586	0.416781	<0.001
γ-グルタミルロイシン*γ-グルタミルメチオニン-	270	0.624245	0.389682	<0.001
γ-グルタミルロイシン*γ-グルタミルフェニルアラニン	270	0.797356	0.635776	<0.001
γ-グルタミルロイシン*γ-グルタミルスレオニン-	270	0.590454	0.348635	<0.001
γ-グルタミルロイシン*γ-グルタミルチロシン	270	0.709135	0.502873	<0.001
γ-グルタミルロイシン*グルタミン	270	-0.589607	0.347636	<0.001
γ-グルタミルロイシン*グリセリン酸	270	0.515968	0.266223	<0.001
γ-グルタミルロイシン*代謝産物-10814	270	0.561643	0.315442	<0.001
γ-グルタミルロイシン*代謝産物-11505	270	0.580041	0.336448	<0.001
γ-グルタミルロイシン*代謝産物-11560	270	0.544984	0.297008	<0.001
γ-グルタミルロイシン*代謝産物-12055	270	0.818261	0.669551	<0.001
γ-グルタミルロイシン*代謝産物-3078	270	-0.544729	0.296730	<0.001
γ-グルタミルロイシン*代謝産物-3114	270	0.610266	0.372424	<0.001
γ-グルタミルロイシン*グルタミン酸	402	0.813405	0.661627	<0.001
γ-グルタミルロイシン*グルタミルバリン	270	0.980569	0.961516	<0.001
グルコース*マンノース	270	0.569026	0.323791	<0.001
グルコース*ガラクトン酸	270	0.612109	0.374677	<0.001
5-オキソプロリン*グルコン酸	270	0.519968	0.270367	<0.001
5-オキソプロリン*グルタミン酸	270	0.598936	0.358724	<0.001
アスパラギン酸*グルタミン酸	270	0.647610	0.419399	<0.001
エリスロネート*グルタミン酸	270	0.577551	0.333565	<0.001
γ-グルタミルロイシン*グルタミン酸	270	0.702612	0.493664	<0.001
γ-グルタミルフェニルアラニン*グルタミン酸	270	0.683581	0.467283	<0.001
γ-グルタミルスレオニン*グルタミン酸	270	0.547683	0.299956	<0.001
γ-グルタミルチロシン*グルタミン酸	270	0.656418	0.430885	<0.001
グルタミン*グルタミン酸	270	-0.693796	0.481352	<0.001
グリセリン酸*グルタミン酸	270	0.514091	0.264289	<0.001
代謝産物-10814*グルタミン酸	270	0.683648	0.467375	<0.001
代謝産物-11505*グルタミン酸	270	0.565409	0.319687	<0.001
代謝産物-11560*グルタミン酸	270	0.596566	0.355891	<0.001
代謝産物-12055*グルタミン酸	270	0.710157	0.504322	<0.001

10

20

30

40

50

【表 10 - 3】

代謝産物-3078*グルタミン酸	270	-0.573092	0.328434	<0.001
代謝産物-3114*グルタミン酸	270	0.717209	0.514389	<0.001
グルタミン酸*グルタミルバリン	402	0.815543	0.665110	<0.001
5-オキソプロリン*グルタミルバリン	270	0.567314	0.321845	<0.001
アスパラギン酸*グルタミルバリン	270	0.650190	0.422746	<0.001
エリスロネート*グルタミルバリン	270	0.648632	0.420723	<0.001
γ -グルタミルメチオニン*グルタミルバリン	270	0.682431	0.465712	<0.001
γ -グルタミルフェニルアラニン*グルタミルバリン	270	0.748588	0.560384	<0.001
γ -グルタミルスレオニン*グルタミルバリン	270	0.613004	0.375774	<0.001
γ -グルタミルチロシン*グルタミルバリン	270	0.669454	0.448169	<0.001
グルタミン*グルタミルバリン	270	-0.586263	0.343704	<0.001
グリセリン酸*グルタミルバリン	270	0.500861	0.250862	<0.001
代謝産物-10814*グルタミルバリン	270	0.544487	0.296466	<0.001
代謝産物-11505*グルタミルバリン	270	0.571094	0.326149	<0.001
代謝産物-11560*グルタミルバリン	270	0.520971	0.271411	<0.001
代謝産物-12055*グルタミルバリン	270	0.818203	0.669456	<0.001
代謝産物-3078*グルタミルバリン	270	-0.536866	0.288225	<0.001
代謝産物-3114*グルタミルバリン	270	0.588849	0.346744	<0.001
ドコサテトラエン酸*ヘプタデセン酸	402	0.731992	0.535812	<0.001
空腹時 FFA*ヘプタデセン酸	393	0.503364	0.253375	<0.001
ヘプタデセン酸*パルミチン酸(16:0)	402	0.902155	0.813884	<0.001
ヘプタデセン酸*マルガリン酸(17:0)	402	0.827249	0.684341	<0.001
ヘプタデセン酸*ステアリン酸(18:0)	402	0.719541	0.517740	<0.001
ヘプタデセン酸* α リノレン酸(18:3(n-3))	402	0.605486	0.366614	<0.001
同重体-シス-9-シス-11-トランス-11-エイコセン酸*ヘプタデセン酸	270	0.717041	0.514147	<0.001
リノール酸(18:2(n-6))*ヘプタデセン酸	270	0.696473	0.485075	<0.001
ミリスチン酸(14:0)*ヘプタデセン酸	270	0.815585	0.665178	<0.001
ミストレイン酸(18:1(n-9))*14-1-n-5-*ヘプタデセン酸	270	0.764373	0.584266	<0.001
n-3-DPA-22-5-n-3-*ヘプタデセン酸	270	0.600981	0.361178	<0.001
オレイン酸(18:1(n-9))*ヘプタデセン酸	270	0.826866	0.683707	<0.001
パルミトレイン酸(16:1(n-7))*ヘプタデセン酸	270	0.891137	0.794126	<0.001
ヘプタデセン酸*代謝産物-11909	270	0.500849	0.250850	<0.001
リノリル LPC*オレオイル LPC	270	0.503307	0.253318	<0.001
ヒポキサンチン*乳酸	270	0.521393	0.271850	<0.001
ジホモ- α - α リノレン酸(18:3(n-3))-20-3-n-3-*リノール酸 (18:2(n-6))	270	0.513066	0.263237	<0.001
同重体-シス-9-シス-11-トランス-11-エイコセン酸*リノール酸 (18:2(n-6))	270	0.614356	0.377433	<0.001
リノール酸(18:2(n-6))*ミリスチン酸(14:0)	270	0.777196	0.604033	<0.001

10

20

30

40

50

【表 10 - 4】

リノール酸(18:2(n-6))*オレイン酸(18:1(n-9))	270	0.764875	0.585034	<0.001
リノール酸(18:2(n-6))*パルミチン酸(16:0)	270	0.591405	0.349760	<0.001
リノール酸(18:2(n-6))*パルミトレイン酸(16:1(n-7))	270	0.667721	0.445851	<0.001
リノール酸(18:2(n-6))*ステアリン酸(18:0)	402	0.688839	0.474500	<0.001
ドコサテトラエン酸*リノール酸(18:2(n-6))	402	0.718624	0.516421	<0.001
リノール酸(18:2(n-6))*マルガリン酸(17:0)	402	0.658122	0.433124	<0.001
ドコサテトラエン酸*オレイン酸(18:1(n-9))	402	0.764928	0.585115	<0.001
マルガリン酸(17:0)*オレイン酸(18:1(n-9))	270	0.510486	0.260596	<0.001
3-ヒドロキシ酪(BHBA)*オレイン酸(18:1(n-9))	270	0.576371	0.332204	<0.001
α リノレン酸(18:3(n-3))*オレイン酸(18:1(n-9))	270	0.736518	0.542459	<0.001
同重体-シス-9-シス-11-トランス-11-エイコセン酸*オレイン酸(18:1(n-9))	270	0.777196	0.604033	<0.001
リノール酸(18:1(n-9))(18:2(n-6))*オレイン酸(18:1(n-9))	270	0.709041	0.502739	<0.001
マルガリン酸(17:0)*オレイン酸(18:1(n-9))	270	0.668674	0.447124	<0.001
ミリスチン酸(14:0)*オレイン酸(18:1(n-9))	270	0.587740	0.345438	<0.001
ミリストレイン酸(18:1(n-9))*14-1-n-5-*オレイン酸(18:1(n-9))	270	0.907290	0.823175	<0.001
オレイン酸(18:1(n-9))*パルミチン酸(16:0)	270	0.766301	0.587217	<0.001
オレイン酸(18:1(n-9))*パルミトレイン酸(16:1(n-7))	270	0.765960	0.586695	<0.001
オレイン酸(18:1(n-9))*ステアリン酸(18:0)	402	0.748928	0.560893	<0.001
ビルビン酸*代謝産物-4357	270	0.586698	0.344214	<0.001
アスパラギン*セリン	270	0.638729	0.407974	<0.001
オルニチン*セリン	270	0.656649	0.431187	<0.001
セリン*代謝産物-4274	270	0.578680	0.334870	<0.001
ジホモ- α - α リノレン酸(18:3(n-3))-20-3-n-3-*パルミチン酸(16:0)	270	0.516782	0.267063	<0.001
同重体-シス-9-シス-11-トランス-11-エイコセン酸*パルミチン酸(16:0)	270	0.703264	0.494580	<0.001
マルガリン酸(17:0)*パルミチン酸(16:0)	270	0.752390	0.566091	<0.001
ミリスチン酸(14:0)*パルミチン酸(16:0)	270	0.807589	0.652199	<0.001
ミリストレイン酸(18:1(n-9))*14-1-n-5-*パルミチン酸(16:0)	270	0.658236	0.433274	<0.001
n-3-DPA-22-5-n-3-*パルミチン酸(16:0)	270	0.553025	0.305836	<0.001
パルミチン酸(16:0)*パルミトレイン酸(16:1(n-7))	270	0.784704	0.615761	<0.001
パルミチン酸(16:0)*ステアリン酸(18:0)	270	0.843751	0.711916	<0.001
パルミチン酸(16:0)*ヘプタデセン酸	270	0.851782	0.725532	<0.001
パルミチン酸(16:0)*ドコサテトラエン酸	270	0.533851	0.284997	<0.001
代謝産物-9033*代謝産物-10750	270	0.550669	0.303236	<0.001
ブラジキニン、ヒドロキシプロリン型-*ペプチド-HWESASXXR	270	0.587635	0.345314	<0.001

【0159】

2 I : インスリン抵抗性の予測及びモニタリング :

バイオマーカーパネル及びアルゴリズムは、2型糖尿病の主要因であるインスリン抵抗性 (IR) を評価する。結果は、対象のインスリン抵抗性のレベルを表す「IRスコア (商標)」として示される。IRスコアは、正常耐糖能 (NGT) から増大するレベル (低

10

20

30

40

50

、中、高)の耐糖能異常(IGT)に及ぶ。IRスコア(商標)によって、医師が患者を耐糖能の範囲、正常から高に入れることが可能になる。例えば、25のIRスコア(商標)は患者を低IGTカテゴリーに入れ、他方、80のIRスコア(商標)は、患者を高IGTカテゴリーに入れる。

【0160】

年間ベース又は半年ベースでIRスコアを決定することによって、医師は、糖尿病への患者の進行をモニタリングできる。例えば、第1の時点で25のIRスコアが得られ、第2の時点で34のIRスコアが得られ、第3の時点で40のIRスコアが得られ、第4の時点で55のIRスコアが得られ、第4の時点で80のIRスコアが得られ、このことはIRの増大及び正常から高度に耐糖能異常への疾患の進行を示す。進行モニタリングに本発明のバイオマーカー及びアルゴリズムを用いることが、食事制限、運動又は初期段階での薬物治療などの予防策を実施するという医師の決定を導く。経時的にIR状況をモニタリングするためにIRスコアの使用を実証する報告の一例が図5に示されている。

表10: IRスコア

【表11】

	≤ 25 NGT
	26~50 低 IGT
IRスコア	1~100
	51~75 中 IGT
	76~100 高 IGT
	>100 2型糖尿病

【0161】

2J: グルコース負荷試験と相関するバイオマーカー

新規コホートを用いて本発明において発見されたバイオマーカーを試験するために、高インスリン血症正常血糖(HI)クランプによって測定されるようなインスリン感受性(IS)及びインスリン抵抗性(IR)と相関するさらなる生化学的バイオマーカーを発見するために別の研究を実施する(表11)。以下の研究デザインを用いて、NGT、IGT、IFG、IGT/IFG及び糖尿病の対象から集めたベースライン空腹時EDTA血漿試料(合計=250)を分析する。

表11: 研究対象の概要

【表12】

状態	対象数
NGT	50
IGT	50
IFG	50
IGT/IFG	50
T2D	50

略語

NGT: 正常グルコース耐性(OGTT、 $< 140 \text{ mg/dL}$ 又は $< 7.8 \text{ mmol/L}$)

IGT: 耐糖能異常(OGTT、 $140 \sim 199 \text{ mg/dL}$ 又は $7.8 \sim 11.0 \text{ mmol/L}$)

1 / L)

I F G : 空腹時血糖異常 (空腹時血漿グルコース、100 ~ 125 mg / d L 又は 5.6 ~ 6.9 mmol / L)

I G T / I F G : I G T 及び / 又は I F G

T 2 D : I I 型糖尿病 (O G T T、 ≥ 200 mg / d L 又は ≥ 11.1 mmol / L)

【0162】

(例3)

メタボリックシンドローム関連障害のバイオマーカー

3A: メタボリックシンドロームのバイオマーカー

(1) 種々の群の対象から得た血漿及び血清試料を分析して、試料中の代謝産物のレベルを決定するステップと、(2) 結果を統計的に分析して、2群において異なった形で存在していた代謝産物を決定するステップとによってバイオマーカーを発見した。

【0163】

分析に用いた試料は、メタボリックシンドロームと診断されている18~39才、平均年齢25.6才の19人の白人男性及び19人の健常な、年齢を対応させた白人男性から得た。

【0164】

t検定を用いて、2集団(即ち、メタボリックシンドローム対健常対照)間の代謝産物の平均レベルの相違を決定した。

【0165】

バイオマーカー:

表12及び13において以下で列挙されるように、メタボリックシンドロームの対象及び対照(健常)対象から得た試料間で異なった形で存在するバイオマーカーを発見した。

【0166】

表12及び13は、列挙されたバイオマーカー各々について、バイオマーカーに関するデータの統計分析において決定されたp値及びq値及びメタボリックシンドロームにおける平均レベル、対照における平均レベルを示すもの並びに血漿における(表12)、及び血清における(表13)、健常平均レベルと比較したメタボリックシンドローム平均レベルにおける相違パーセンテージを含む。表中に使用される場合、用語「同重体」は、分析に使用した分析プラットフォームでは互いに区別できない化合物を示す(即ち、同重体中の化合物は、ほぼ同じ時間に溶出し、同様の(全く同一である場合もある)定量イオンを有し、従って、区別できない)。Comp IDとは、社内化学データベース中のその化合物の主キーとして用いられる化合物識別番号を指す。ライブラリーは、化合物を同定するために使用した化学ライブラリーを示す。数値50とは、GCライブラリーを指し、数値61とは、LCライブラリーを指す。

表12 血漿におけるメタボリックシンドロームの代謝産物バイオマーカー

10

20

30

【表 1 3 - 1】

化合物 ID	化合物	ライ ブラ リー ID	p値	q値	平均メ タボリ ックシ ンドロ ーム	平均対 照	メタボ リック シンド ローム 対対照 の変 化%
22290	2-プロピルペンタン酸	50	0.2189	0.329	14.75	0.89	1557%
10715	代謝産物 - 2395	61	0.3183	0.3868	6.94	0.83	736%
10327	代謝産物 - 2281	61	0.0788	0.2083	1.97	0.72	174%
10092	代謝産物 - 2250	61	0.3313	0.3919	1.84	0.74	149%
569	カフェイン	61	0.0806	0.2083	1.92	0.78	146%
22054	代謝産物 - 8792	50	<0.0001	4.00E-04	1.71	0.76	125%
12796	代謝産物 - 3114	50	0.0559	0.1731	1.89	0.89	112%
10286	代謝産物 - 2272	61	0.0922	0.2131	2.09	1.01	107%
12751	代謝産物 - 3073	50	0.0055	0.0575	3.09	1.6	93%
10672	代謝産物 - 2390	61	0.0045	0.0575	1.85	0.97	91%
18369	γ -glu-leu	61	0.2496	0.3473	2.82	1.49	89%
14715	代謝産物 - 3653	61	0.5859	0.5302	2.39	1.28	87%
11056	代謝産物 - 2568	61	0.3525	0.3951	3.38	1.84	84%
57	グルタミン酸	50	0.0403	0.1575	2.6	1.46	78%
9130	代謝産物 - 2139	61	0.0027	0.0473	1.62	0.94	72%
1638	アルギニン	61	0.0795	0.2083	1.53	0.9	70%
24233	代謝産物 - 9855	61	0.327	0.3896	1.59	0.95	67%
22130	DL-3-フェニル乳酸	61	0.1899	0.3052	1.82	1.1	65%
17492	代謝産物 - 4906	61	0.1714	0.2843	1.62	0.98	65%
21630	代謝産物 - 8402	50	0.0044	0.0575	1.48	0.9	64%
17557	代謝産物 - 4929	61	0.0132	0.0946	1.25	0.77	62%
15253	代謝産物 - 3832	61	0.4313	0.4494	2.22	1.38	61%
20842	代謝産物 - 7765	61	0.2648	0.3613	2.17	1.35	61%
14837	代謝産物 - 3707	61	0.8263	0.605	3.14	1.97	59%
3147	キサントシン	61	0.0204	0.1174	1.54	0.98	57%
21127	モノパルミチン	50	0.0025	0.0473	1.5	0.96	56%
2734	γ -L-グルタミル-L-チロシン	61	0.1081	0.2168	1.93	1.24	56%
6413	代謝産物 - 1342-フェニル アセチルグルタミンの可能性-	61	0.2081	0.3221	1.82	1.17	56%

10

20

30

40

【表 1 3 - 2】

2132	シトルリン	50	0.4298	0.4494	0.34	0.22	55%
20830	代謝産物 - 7762	61	0.0195	0.1168	1.43	0.93	54%
15996	アスパラギン酸	50	0.2785	0.3701	2.81	1.83	54%
18118	代謝産物 - 5346	50	0.016	0.1008	1.52	0.99	54%
15113	代謝産物 - 3783	61	0.0978	0.2144	0.85	0.56	52%
7171	代謝産物 - 1643	61	0.3158	0.3868	2.06	1.36	51%
19377	代謝産物 - 6272	50	0.0031	0.0497	1.16	0.77	51%
16337	代謝産物 - 4167	61	0.0333	0.1436	1.41	0.94	50%
12756	代謝産物 - 3077	50	4.00E-04	0.045	1.93	1.3	48%
17390	代謝産物 - 4806	50	0.0276	0.1362	1.23	0.83	48%
21418	同重体-56-DL-ピペコリン酸-1-アミノ-1-シクロペンタンカルボン酸を含む	61	0.1632	0.2797	1.78	1.21	47%
1125	イソロイシン	50	0.0994	0.2148	1.13	0.77	47%
6847	代謝産物 - 1496	61	0.0238	0.1264	1.45	0.99	46%
12658	代謝産物 - 3026	50	0.0062	0.0575	1.66	1.15	44%
18392	テオブロミン	61	0.4972	0.4818	1.41	0.98	44%
13775	代謝産物 - 3370	61	0.001	0.0473	1.52	1.06	43%
7933	代謝産物 - 1911	61	0.5673	0.5208	1.44	1.01	43%
22320	代謝産物 - 8889	50	0.0244	0.1264	0.72	0.51	41%
27278	代謝産物 - 10510	50	0.0213	0.1195	1.48	1.05	41%
11178	代謝産物 - 2608	61	0.0065	0.0575	1.24	0.88	41%
12656	代謝産物 - 3025	50	0.0025	0.0473	1.59	1.13	41%
18882	タウロデオキシコール酸	61	0.2208	0.3294	1.87	1.33	41%
27513	インドール-3-酢酸	61	0.0439	0.1617	1.36	0.97	40%
13214	代謝産物 - 3183- γ -L-グルタミル-L-フェニルアラニンの可能性	61	0.2025	0.3182	2.06	1.48	39%
1481	イノシトール-1-リン酸	50	0.0444	0.1617	1.72	1.24	39%
60	ロイシン	50	0.0726	0.2034	1.12	0.81	38%
12780	代謝産物 - 3098	50	0.0023	0.0473	1.67	1.21	38%
12774	代謝産物 - 3094	50	0.0057	0.0575	1.19	0.87	37%
1561	α -トコフェロール	50	0.0599	0.1774	1.31	0.96	36%
12647	代謝産物 - 3019	50	0.0024	0.0473	1.5	1.1	36%
17068	代謝産物 - 4627	61	0.8349	0.6052	1.66	1.22	36%
12960	代謝産物 - 3134	61	0.0558	0.1731	1.25	0.92	36%
9491	代謝産物 - 2185	61	0.2076	0.3221	1.18	0.87	36%
9172	代謝産物 - 2000	61	0.0197	0.1168	1.15	0.85	35%
1898	プロリン	61	0.0309	0.1425	1.36	1.01	35%

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 3】

1299	チロシン	61	0.0027	0.0473	1.3	0.97	34%
18829	フェニルアラニン	61	0.0014	0.0473	1.51	1.13	34%
12767	代謝産物 - 3087	50	0.3192	0.3868	1.24	0.93	33%
9905	代謝産物 - 2231	61	0.0482	0.1629	1.45	1.09	33%
19372	代謝産物 - 6269	50	0.0255	0.1288	1.01	0.76	33%
19397	代謝産物 - 6326	50	0.016	0.1008	1.38	1.04	33%
1649	バリン	50	0.1994	0.3156	1.1	0.83	33%
12222	代謝産物 - 2374	50	0.0068	0.0575	1.37	1.04	32%
15140	L-キヌレニン	61	0.0123	0.0912	1.33	1.01	32%
5628	代謝産物 - 1086	61	0.8915	0.6155	1.95	1.49	31%
5687	代謝産物 - 1110	61	0.6883	0.573	1.54	1.18	31%
20699	メソ-エリスリトール	50	0.0466	0.1629	1.29	0.99	30%
15990	L- α -グリセロホスホリルコリン	61	0.2682	0.3634	1.94	1.49	30%
27718	クレアチン	61	0.0922	0.2131	1.47	1.13	30%
12609	代謝産物 - 2986	50	0.0331	0.1436	1.82	1.4	30%
18476	グリココール酸	61	0.1687	0.283	1.91	1.47	30%
18010	代謝産物 - 5231	61	0.2164	0.329	1.52	1.17	30%
12876	代謝産物 - 3125	61	0.0652	0.1905	1.22	0.94	30%
19364	代謝産物 - 6246	50	0.0105	0.0809	1.32	1.02	29%
10245	代謝産物 - 2269-	61	0.84	0.6052	1.5	1.16	29%
6266	代謝産物 - 1286	61	0.092	0.2131	1.59	1.23	29%
15506	コリン	61	0.1324	0.2451	1.71	1.33	29%
12639	代謝産物 - 3012	50	0.0024	0.0473	1.59	1.24	28%
16518	代謝産物 - 4276	50	0.1013	0.2164	1.14	0.89	28%
17512	代謝産物 - 4912	61	0.5453	0.5139	2.99	2.34	28%
29817	代謝産物 - 10683	50	0.0151	0.1008	1.57	1.23	28%
24076	代謝産物 - 9726	50	0.0364	0.1465	1.34	1.06	26%
584	マンノース	50	0.1042	0.2168	1.39	1.1	26%
18524	6-ヒドロキシドーパミン	50	0.3352	0.3923	1.06	0.84	26%
1126	アラニン	50	0.1098	0.2168	0.97	0.77	26%
10629	代謝産物 - 2386	61	0.5698	0.5208	1.2	0.96	25%
1301	リシン	50	0.3451	0.3929	1.01	0.81	25%
27256	代謝産物 - 10500	50	0.0367	0.1465	1.07	0.86	24%
9024	代謝産物 - 2111	61	0.0925	0.2131	0.98	0.79	24%
10746	同重体-6-バリン-ベタインを含む	61	0.1592	0.2751	1.47	1.19	24%
12768	代謝産物 - 3088	50	0.1478	0.2642	1.85	1.5	23%
1572	グリセリン酸	50	0.2335	0.3381	1.6	1.3	23%
12650	代謝産物 - 3022	50	0.0772	0.2083	1.45	1.18	23%

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 4】

22337	代謝産物 - 8893	61	0.1269	0.2414	1.08	0.88	23%
10087	代謝産物 - 2249	61	0.3326	0.3919	1.36	1.11	23%
1670	尿素	50	0.0445	0.1617	1.31	1.07	22%
527	乳酸	50	0.2905	0.3718	1.54	1.26	22%
16496	代謝産物 - 4251	50	0.5501	0.5161	0.88	0.72	22%
8336	代謝産物 - 2005	61	0.2177	0.329	1.29	1.06	22%
1303	リンゴ酸	50	0.754	0.5875	1.07	0.88	22%
15737	ヒドロキシ酢酸	50	0.0844	0.2083	1.08	0.89	21%
16819	代謝産物 - 4496	50	0.0589	0.177	1.2	0.99	21%
1358	オクタデカン酸	50	0.0073	0.0584	1.15	0.95	21%
17665	p-ヒドロキシベンズアルデヒド	61	0.0329	0.1436	1.84	1.52	21%
7081	代謝産物 - 1609	61	0.3512	0.3951	1.05	0.87	21%
10737	同重体-1-マンノース-フルクトース-グルコース-ガラクトース- α -L-ソルボピラノース-イノシトール-D-アロース-D-アルトロース-D-ブシコン-L-グルコース-アロ-イノシトールを含む	61	0.0589	0.177	1.3	1.08	20%
13557	代謝産物 - 3323	61	0.5667	0.5208	1.26	1.05	20%
15122	グリセロール	50	0.0822	0.2083	1.21	1.01	20%
16511	代謝産物 - 4274	50	0.4771	0.4733	1.15	0.96	20%
1121	ヘプタデカン酸	50	0.0531	0.1724	1.23	1.03	19%
11053	代謝産物 - 2567	61	0.5088	0.4907	3.1	2.6	19%
22026	1-メチルグアニジン	50	0.0457	0.1629	1.19	1	19%
25609	代謝産物 - 10439	50	0.3468	0.3929	1.63	1.37	19%
12035	ノナネート	50	0.0892	0.2131	1.47	1.24	19%
1110	アラキドン酸	50	0.1038	0.2168	1.11	0.94	18%
54	トリプトファン	61	0.0487	0.1629	1.28	1.09	17%
15278	代謝産物 - 3843	61	0.4117	0.4378	1.15	0.98	17%
27570	代謝産物 - 10569	61	0.0063	0.0575	1.09	0.93	17%
30178	代謝産物 - 10705	61	0.7541	0.5875	1.64	1.4	17%
63	コレステロール	50	0.0343	0.1446	1.17	1	17%
10551	代謝産物 - 2347	61	0.6957	0.573	1.96	1.68	17%
21188	1-ステアロイル-rac-グリセロール	50	0.4701	0.4687	1.14	0.98	16%
1365	テトラデカン酸	50	0.071	0.2016	1.15	0.99	16%
5426	代謝産物 - 1004	61	0.3901	0.4235	1.08	0.93	16%
19368	代謝産物 - 6267	50	0.2381	0.3381	1.59	1.37	16%

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 5】

27273	代謝産物 - 10506	50	0.1692	0.283	1.38	1.19	16%
7029	代謝産物 - 1597	61	0.0558	0.1731	1.77	1.53	16%
10156	代謝産物 - 2259	61	0.7281	0.5856	1.04	0.9	16%
10700	代謝産物 - 2393	61	0.6334	0.5495	2.23	1.93	16%
13142	代謝産物 - 3165	61	0.0829	0.2083	1.34	1.16	16%
25602	代謝産物 - 10432	50	0.9349	0.6253	2.17	1.88	15%
1431	p-ヒドロキシフェニル乳酸	50	0.2345	0.3381	1.23	1.07	15%
27271	代謝産物 - 10504	50	0.2474	0.3466	1.08	0.94	15%
6398	代謝産物 - 1335	61	0.8947	0.6155	1.89	1.66	14%
1336	n-ヘキサデカン酸	50	0.1174	0.2297	1.09	0.96	14%
27672	3-インドキシル硫酸	61	0.4812	0.4752	1.3	1.15	13%
22895	代謝産物 - 9299	50	0.7239	0.5856	1.05	0.93	13%
12129	β -ヒドロキシイソ吉草酸	50	0.3035	0.3814	1.4	1.24	13%
19282	代謝産物 - 6126	61	0.8029	0.6047	1.14	1.01	13%
21069	フタル酸ジオクチル	50	0.0953	0.2144	1.07	0.95	13%
17064	代謝産物 - 4624	50	0.0925	0.2131	1.25	1.11	13%
21128	1-オクタデカノール	50	0.0486	0.1629	1.08	0.96	13%
18232	代謝産物 - 5403	50	0.1348	0.2473	1.19	1.06	12%
15529	代謝産物 - 3951	61	0.1081	0.2168	1.29	1.15	12%
27675	4-ニトロフェノール	61	0.3162	0.3868	1.27	1.14	11%
9216	代謝産物 - 2168	61	0.0835	0.2083	1.2	1.08	11%
10750	同重体-8-アントラニル酸- サリチルアミドを含む	61	0.2166	0.329	1.2	1.08	11%
7601	代謝産物 - 1819	61	0.5864	0.5302	1.2	1.08	11%
1604	尿酸	61	0.2964	0.3747	1.04	0.94	11%
513	クレアチニン	61	0.1885	0.3052	1.06	0.96	10%
1361	ペンタデカン酸	50	0.2362	0.3381	1.17	1.06	10%
1642	デカン酸	50	0.3114	0.3866	1.39	1.26	10%
18147	代謝産物 - 5367	50	0.0753	0.2083	1.11	1.01	10%
22803	同重体-66-グリコケノデオ キシコール酸-グリコデオキ シコール酸を含む	61	0.41	0.4378	1.69	1.54	10%
20267	代謝産物 - 7187	61	0.9304	0.6243	2.16	1.97	10%
5531	代謝産物 - 1095	61	0.5242	0.5009	0.69	0.63	10%
19363	代謝産物 - 6227	50	0.3417	0.3923	1.3	1.19	9%
1105	リノール酸	50	0.3425	0.3923	1.07	0.98	9%
17228	代謝産物 - 4727	61	0.7215	0.5856	1.56	1.43	9%
1643	フマル酸	50	0.9687	0.6344	1.46	1.34	9%
16782	代謝産物 - 4470	61	0.9699	0.6344	1.12	1.03	9%
1302	メチオニン	61	0.2524	0.3489	1.27	1.17	9%

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 6】

13545	代謝産物 - 3322	61	0.9964	0.6461	1.93	1.78	8%
12083	D-リボース	50	0.6963	0.573	1.31	1.21	8%
20950	代謝産物 - 7846	50	0.4339	0.4499	1.32	1.22	8%
5765	代謝産物 - 1142	61	0.6088	0.5395	1.21	1.12	8%
27719	ガラクトン酸	50	0.6632	0.5631	1.08	1	8%
27409	オレアミド	50	0.5882	0.5302	0.95	0.88	8%
1507	パルミトレイン酸	50	0.7754	0.5955	1.25	1.16	8%
24077	代謝産物 - 9727	50	0.5913	0.5308	1.28	1.19	8%
20489	D-グルコース	50	0.0349	0.1446	1.14	1.06	8%
6422	代謝産物 - 1320	61	0.1095	0.2168	1.02	0.95	7%
19787	代謝産物 - 6746	61	0.2617	0.3594	1.17	1.09	7%
5632	代謝産物 - 1138	61	0.156	0.2741	1.03	0.96	7%
8098	代謝産物 - 1867	61	0.6653	0.5631	1.03	0.96	7%
30273	代謝産物 - 10736	50	0.6061	0.5394	1.18	1.1	7%
19934	イノシトール	50	0.6428	0.553	1.35	1.26	7%
15676	3-メチル-2-オキシ吉草酸	61	0.5389	0.5102	1.21	1.13	7%
18349	DL-インドール-3-乳酸	61	0.8534	0.6083	1.22	1.14	7%
15765	エチルマロン酸	61	0.7431	0.5875	0.99	0.93	6%
30282	代謝産物 - 10744	50	0.4613	0.4621	1.17	1.1	6%
16138	代謝産物 - 4080	50	0.8136	0.6047	2.4	2.27	6%
10544	代謝産物 - 2329	61	0.9173	0.6207	1.11	1.05	6%
15500	カルニチン	61	0.6276	0.5468	0.94	0.89	6%
12645	代謝産物 - 3017	50	0.6906	0.573	1.32	1.25	6%
16665	代謝産物 - 4364	50	0.7407	0.5875	1.16	1.1	5%
17648	代謝産物 - 5007	61	0.886	0.6154	2.2	2.09	5%
15365	sn-グリセロール-3-リン酸	50	0.8826	0.6154	1.8	1.71	5%
10499	代謝産物 - 2073	61	0.5624	0.5208	1.02	0.97	5%
12638	代謝産物 - 3011	50	0.9472	0.6287	1.31	1.25	5%
12663	代謝産物 - 3030	50	0.7315	0.5856	1.55	1.48	5%
10065	代謝産物 - 2244	61	0.6638	0.5631	0.95	0.91	4%
1645	n-ドデカノエート	50	0.451	0.4584	1.24	1.19	4%
6305	代謝産物 - 1254	61	0.7656	0.5901	0.82	0.79	4%
18665	代謝産物 - 5728	61	0.6202	0.5451	1.14	1.1	4%
13065	代謝産物 - 3146	61	0.6037	0.5394	1.21	1.17	3%
7127	代謝産物 - 1616	61	0.9018	0.6171	0.92	0.89	3%
12673	代謝産物 - 3040	50	0.638	0.5512	1.29	1.25	3%
59	ヒスチジン	50	0.8614	0.6083	1	0.97	3%
27275	代謝産物 - 10507	50	0.8966	0.6155	1.36	1.32	3%
12626	代謝産物 - 3003	50	0.7594	0.5875	1.1	1.07	3%

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 7】

17627	代謝産物 - 4986	50	0.8711	0.6123	1.23	1.2	2%
13589	代謝産物 - 3327	61	0.919	0.6207	1.51	1.48	2%
12894	代謝産物 - 2456	61	0.9618	0.6331	1.05	1.03	2%
1648	セリン	50	0.8095	0.6047	1.14	1.12	2%
20248	代謝産物 - 7177	61	0.7567	0.5875	1.23	1.21	2%
25607	代謝産物 - 10437	50	0.9076	0.6182	1.34	1.32	2%
1564	クエン酸	50	0.4876	0.4779	0.04	0.04	0%
12726	代謝産物 - 3058	50	0.693	0.573	1.15	1.15	0%
12593	代謝産物 - 2973	50	0.7576	0.5875	0.43	0.43	0%
14988	代謝産物 - 3756	61	0.9471	0.6287	1.1	1.1	0%
10147	代謝産物 - 2036	61	0.9971	0.6461	1.26	1.27	-1%
16829	代謝産物 - 4503	50	0.8459	0.6069	1.19	1.2	-1%
27411	代謝産物 - 10547	61	0.9605	0.6331	1.04	1.05	-1%
1410	1-ヘキサデカノール	50	0.8407	0.6052	0.97	0.98	-1%
10655	代謝産物 - 2388	61	0.7806	0.5973	1.1	1.12	-2%
17327	代謝産物 - 4767	50	0.8114	0.6047	1.09	1.11	-2%
12666	代謝産物-3033-スレオニン 誘導体の可能性-	50	0.6852	0.573	1.23	1.26	-2%
1366	トランス-4-ヒドロキシプロ リン	50	0.9284	0.6243	1.09	1.12	-3%
21047	3-メチル-2-オキソブチリッ ク-	61	0.6204	0.5451	0.99	1.02	-3%
10825	代謝産物 - 2546	61	0.7995	0.6047	0.98	1.01	-3%
16070	代謝産物 - 4019	50	0.7173	0.5856	1.19	1.23	-3%
22132	DL- α -ヒドロキシイソカプ ロン酸	61	0.8586	0.6083	1.17	1.21	-3%
17786	アルドステロン	61	0.8368	0.6052	1.1	1.14	-4%
30265	代謝産物 - 10732	50	0.6895	0.573	2.46	2.55	-4%
19097	代謝産物 - 5969	61	0.9094	0.6182	0.83	0.87	-5%
22145	アセチル-L-カルニチン	61	0.7304	0.5856	1.14	1.2	-5%
1494	5-オキソプロリン	50	0.8287	0.605	1.33	1.4	-5%
22309	代謝産物 - 8887	61	0.8136	0.6047	1.89	1.99	-5%
6571	代謝産物 - 1397	61	0.7119	0.5834	0.93	0.98	-5%
16509	代謝産物 - 4273	50	0.4072	0.4378	1.3	1.37	-5%
19623	代謝産物 - 6671	50	0.563	0.5208	0.33	0.35	-6%
6517	代謝産物 - 1338	61	0.4487	0.4583	0.98	1.04	-6%
12162	代謝産物 - 2339	50	0.427	0.4494	0.62	0.66	-6%
5733	代謝産物 - 1127	61	0.4107	0.4378	1.2	1.28	-6%
27272	代謝産物 - 10505	50	0.2265	0.3355	1.38	1.48	-7%
58	グリシン	50	0.4963	0.4818	0.96	1.03	-7%

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 8】

12777	代謝産物 - 3097	50	0.5284	0.5025	3.1	3.33	-7%
17568	代謝産物 - 4931	61	0.7564	0.5875	1.05	1.13	-7%
13038	代謝産物 - 3143	61	0.2742	0.3667	1.29	1.39	-7%
20299	代謝産物 - 7266	50	0.341	0.3923	0.86	0.93	-8%
12720	代謝産物 - 3056	61	0.5179	0.4971	1.1	1.19	-8%
12782	代謝産物 - 3100	50	0.7853	0.5986	1.94	2.1	-8%
22609	代謝産物 - 9047	50	0.8612	0.6083	1.45	1.57	-8%
2761	チロキシン	61	0.3227	0.3868	1.2	1.3	-8%
1284	スレオニン	50	0.4887	0.4779	0.99	1.08	-8%
22548	代謝産物 - 9026	50	0.8228	0.605	1.01	1.11	-9%
6851	代謝産物 - 1497	61	0.7431	0.5875	0.69	0.76	-9%
7644	代謝産物 - 1831-	61	0.1522	0.2697	1.05	1.16	-9%
22880	代謝産物 - 9286	50	0.3811	0.4159	0.38	0.42	-10%
12533	代謝産物 - 2915	50	0.0688	0.1983	0.9	1	-10%
25402	代謝産物 - 10360	50	0.4214	0.4458	0.7	0.78	-10%
20676	マレイン酸	61	0.3809	0.4159	0.62	0.7	-11%
6362	代謝産物-1323-p-クレゾール-スルフェートの可能性	61	0.8874	0.6154	1.22	1.38	-12%
22133	DL-ヘキサノイル-カルニチン	61	0.289	0.3718	0.53	0.6	-12%
17304	代謝産物 - 4759	61	0.2874	0.3718	0.98	1.11	-12%
16468	代謝産物 - 4236	61	0.1187	0.23	0.87	0.99	-12%
5618	代謝産物 - 1085	61	0.3652	0.4028	0.97	1.11	-13%
30555	代謝産物 - 10781	61	0.8625	0.6083	1.28	1.47	-13%
6373	代謝産物 - 1304	61	0.2945	0.3747	1.18	1.36	-13%
22175	1-アスパルチル-1-フェニルアラニン	61	0.8236	0.605	1.03	1.19	-13%
16071	代謝産物 - 4020	50	0.1303	0.2435	0.93	1.08	-14%
19402	代謝産物 - 6346	50	0.0066	0.0575	0.97	1.13	-14%
22600	代謝産物 - 9043	50	0.3407	0.3923	1.09	1.27	-14%
17330	代謝産物 - 4769	50	0.2308	0.3381	0.92	1.08	-15%
2342	セロトニン	61	0.4557	0.4609	0.89	1.05	-15%
3127	ヒポキサンチン	61	0.2372	0.3381	1.54	1.82	-15%
15128	DL-ホモシステイン	61	0.0794	0.2083	0.81	0.96	-16%
16512	代謝産物 - 4275	50	0.2404	0.339	1.04	1.27	-18%
17494	代謝産物 - 4907	61	0.9491	0.6287	1.53	1.87	-18%
19370	代謝産物 - 6268	50	0.2874	0.3718	0.91	1.12	-19%
14672	代謝産物 - 3615	61	0.984	0.6416	0.88	1.09	-19%
577	フルクトース	50	0.2716	0.3657	0.96	1.19	-19%
11499	代謝産物 - 2753	61	0.459	0.4619	0.69	0.86	-20%

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 9】

6374	代謝産物 - 1327	61	0.3602	0.4016	0.94	1.18	-20%
22053	3-ヒドロキシデカノン酸	61	0.3226	0.3868	1.04	1.31	-21%
27738	トレオン酸	50	0.1963	0.3131	1.02	1.29	-21%
542	3-ヒドロキシブタン酸	50	0.3099	0.3866	1.24	1.57	-21%
12757	代謝産物 - 3078	50	0.1683	0.283	1	1.27	-21%
12781	代謝産物 - 3099	50	0.2872	0.3718	2.88	3.67	-22%
24074	代謝産物 - 9706	50	0.2808	0.3708	0.85	1.1	-23%
53	グルタミン	50	0.0982	0.2144	0.71	0.92	-23%
14239	代謝産物 - 3474	61	0.1845	0.3012	1.02	1.33	-23%
12625	代謝産物 - 3002	50	0.0973	0.2144	0.68	0.9	-24%
19110	代謝産物 - 5978	50	0.1078	0.2168	0.64	0.85	-25%
17540	代謝産物 - 4926	61	0.4366	0.4504	2.34	3.13	-25%
22570	代謝産物 - 9033	50	0.1374	0.2477	0.25	0.34	-26%
10961	代謝産物 - 2561	61	0.5701	0.5208	1.31	1.81	-28%
10604	代謝産物 - 2370	61	0.1251	0.2402	0.68	0.95	-28%
5657	代謝産物 - 1092	61	0.6524	0.5589	3.89	5.46	-29%
18705	代謝産物 - 5768	61	0.158	0.2751	1.03	1.48	-30%
16044	代謝産物 - 4005	50	0.0144	0.0992	0.55	0.81	-32%
17091	代謝産物 - 4641	61	0.1742	0.2866	0.76	1.12	-32%
10066	代謝産物 - 2029	61	0.4461	0.4579	1.19	1.77	-33%
22159	デヒドロイソアンドロステ ロン-3-スルフェート	61	0.0303	0.1425	0.93	1.4	-34%
22649	代謝産物 - 9108	50	0.0532	0.1724	0.66	1	-34%
17306	代謝産物 - 4760	61	0.098	0.2144	0.82	1.25	-34%
9165	代謝産物 - 2150	61	0.1062	0.2168	0.76	1.16	-34%
6239	代謝産物 - 1264	61	0.1367	0.2477	2.92	4.84	-40%
10781	代謝産物 - 2469	61	0.0231	0.126	0.89	1.51	-41%
10304	代謝産物 - 2276	61	0.8813	0.6154	1.28	2.19	-42%
5280	ビリベルジン	61	0.0289	0.1395	1.19	2.14	-44%
18871	代謝産物 - 5848	61	0.0069	0.0575	1.03	1.88	-45%
18702	代謝産物 - 5767	61	0.0017	0.0473	0.76	1.45	-48%
12478	代謝産物 - 2898	61	0.1285	0.2421	0.86	1.71	-50%
27710	N-アセチルグリシン	50	0.0049	0.0575	0.78	1.64	-52%
17495	代謝産物 - 4908	61	0.044	0.1617	0.94	1.99	-53%
10177	代謝産物 - 2039	61	0.0067	0.0575	0.83	1.86	-55%
12306	代謝産物 - 2869	61	0.627	0.5468	1.18	2.72	-57%

表 1 3 血清におけるメタボリックシンドロームの代謝産物バイオマーカー

【表 1 4 - 1】

化合物ID	化合物	ライブラリーID	p値	q値	平均メタボリックシンドローム	平均_対照	メタボリックシンドローム対対照の変化%
19402	代謝産物 - 6346	50	0	9.00E-04	0.88	1.07	-18%
22054	代謝産物 - 8792	50	0	9.00E-04	1.29	0.56	130%
12663	代謝産物 - 3030	50	4.00E-04	0.0304	0.61	0.83	-27%
27710	N-アセチルグリシン	50	6.00E-04	0.0335	0.56	1.28	-56%
18829	フェニルアラニン	61	0.0015	0.0629	0.95	0.71	34%
13257	代謝産物 - 3218	61	0.0019	0.0675	0.94	0.57	65%
9172	代謝産物 - 2000	61	0.0023	0.0675	1.24	0.86	44%
17390	代謝産物 - 4806	50	0.0032	0.0827	1.2	0.69	74%
20830	代謝産物 - 7762	61	0.005	0.1061	1.21	0.69	75%
10672	代謝産物 - 2390	61	0.0051	0.1061	1.05	0.63	67%
13142	代謝産物 - 3165	61	0.0066	0.1177	0.99	0.78	27%
18147	代謝産物 - 5367	50	0.0068	0.1177	1.05	0.9	17%
19110	代謝産物 - 5978	50	0.0075	0.1206	1.08	1.66	-35%
16337	代謝産物 - 4167	61	0.0087	0.1269	1.33	0.8	66%
27570	代謝産物 - 10569	61	0.0095	0.1269	1.15	0.94	22%
6422	代謝産物 - 1320	61	0.0098	0.1269	1.07	0.97	10%
21630	代謝産物 - 8402	50	0.0104	0.1269	1.17	0.76	54%
1299	チロシン	61	0.0113	0.1304	1.26	0.87	45%
9491	代謝産物 - 2185	61	0.0119	0.1304	1.14	0.77	48%
18702	代謝産物 - 5767	61	0.013	0.132	0.75	1.31	-43%
13775	代謝産物 - 3370	61	0.0138	0.132	0.93	0.68	37%
10177	代謝産物 - 2039	61	0.014	0.132	0.82	1.59	-48%
7081	代謝産物 - 1609	61	0.0171	0.1442	1.02	0.84	21%
18871	代謝産物 - 5848	61	0.0171	0.1442	0.86	1.32	-35%
12658	代謝産物 - 3026	50	0.0178	0.1442	0.98	0.79	24%
12647	代謝産物 - 3019	50	0.0191	0.1442	0.92	0.79	16%
12656	代謝産物 - 3025	50	0.0193	0.1442	0.88	0.75	17%
18118	代謝産物 - 5346	50	0.0194	0.1442	1.16	0.86	35%
17786	アルドステロン	61	0.0209	0.1498	1.14	0.91	25%
27273	代謝産物 - 10506	50	0.0239	0.1655	0.77	0.91	-15%

10

20

30

40

【表 1 4 - 2】

17665	p-ヒドロキシベンズアルデヒド	61	0.0265	0.1775	0.7	0.53	32%
6374	代謝産物 - 1327	61	0.0277	0.1781	1.23	1.92	-36%
7029	代謝産物 - 1597	61	0.0305	0.1781	0.67	0.5	34%
21188	1-ステアロイル -rac-グリセロール	50	0.0308	0.1781	1.16	0.76	53%
16044	代謝産物 - 4005	50	0.0317	0.1781	1.01	1.55	-35%
5727	代謝産物 - 1126	61	0.0341	0.1781	1.19	0.96	24%
10737	同重体-1-マンノース-フルクトース-グルコース-ガラクトース- α -L-ソルボピラノース-イノシトール-D-アロース-D-アルトロース-D-プシコン-L-グルコース-アロ-イノシトールを含む	61	0.0343	0.1781	0.93	0.75	24%
1303	リンゴ酸	50	0.0353	0.1781	1.05	1.23	-15%
57	グルタミン酸	50	0.0361	0.1781	1.86	1	86%
14491	代謝産物 - 3530	61	0.0362	0.1781	0.66	1.02	-35%
12478	代謝産物 - 2898	61	0.0364	0.1781	0.64	1.64	-61%
6266	代謝産物 - 1286	61	0.0369	0.1781	1.01	0.79	28%
1638	アルギニン	61	0.0374	0.1781	1.49	0.81	84%
63	コレステロール	50	0.0378	0.1781	1.11	0.93	19%
15529	代謝産物 - 3951	61	0.0386	0.1781	0.98	0.84	17%
15278	代謝産物 - 3843	61	0.0403	0.181	1.17	0.8	46%
27275	代謝産物 - 10507	50	0.0417	0.181	0.6	0.78	-23%
22159	デヒドロイソアンドロステロン-3-スルフェート	61	0.0422	0.181	0.8	1.11	-28%
19397	代謝産物 - 6326	50	0.0427	0.181	1.12	0.9	24%
12609	代謝産物 - 2986	50	0.044	0.1812	0.88	0.7	26%
10087	代謝産物 - 2249	61	0.0468	0.1812	1.21	0.84	44%
19377	代謝産物 - 6272	50	0.0472	0.1812	1.24	0.95	31%
1604	尿酸	61	0.0485	0.1812	1.12	0.96	17%
54	トリプトファン	61	0.0501	0.1812	0.98	0.82	20%
15140	L-キヌレニン	61	0.0507	0.1812	1.11	0.85	31%

10

20

30

40

【表 1 4 - 3】

12666	代謝産物-3033-ス レオニン誘導体の 可能性-	50	0.051	0.1812	0.82	0.95	-14%
21127	モノパルミチン	50	0.0517	0.1812	1.31	0.82	60%
10629	代謝産物 - 2386	61	0.0529	0.1812	1.08	0.82	32%
1125	イソロイシン	50	0.0533	0.1812	1.57	1.05	50%
12035	ノナネート	50	0.0542	0.1812	0.75	0.58	29%
60	ロイシン	50	0.0543	0.1812	1.36	1	36%
12751	代謝産物 - 3073	50	0.0549	0.1812	0.74	0.64	16%
12781	代謝産物 - 3099	50	0.0549	0.1812	0.52	0.75	-31%
12774	代謝産物 - 3094	50	0.0566	0.1828	1.11	0.89	25%
24076	代謝産物 - 9726	50	0.059	0.1828	1.09	0.9	21%
6571	代謝産物 - 1397	61	0.0593	0.1828	1.18	0.94	26%
10499	代謝産物 - 2073	61	0.0594	0.1828	1.22	0.96	27%
27278	代謝産物 - 10510	50	0.0598	0.1828	1.05	0.82	28%
513	クレアチニン	61	0.0623	0.1875	1.15	0.93	24%
18665	代謝産物 - 5728	61	0.0632	0.1878	0.97	0.85	14%
18369	γ -glu-leu	61	0.0679	0.1978	1.96	1.02	92%
19370	代謝産物 - 6268	50	0.0685	0.1978	0.79	0.97	-19%
20699	メソ-エリスリトール	50	0.0697	0.1986	1.15	0.89	29%
9130	代謝産物 - 2139	61	0.0709	0.1991	1.31	0.92	42%
18392	テオブロミン	61	0.0727	0.2015	1.24	0.69	80%
1649	バリン	50	0.074	0.2015	1.5	1.08	39%
18882	タウロデオキシコ ール酸	61	0.0747	0.2015	2.13	1.13	88%
27718	クレアチン	61	0.0798	0.2098	1.28	0.94	36%
27513	インドール-3-酢酸	61	0.0815	0.2098	1.17	0.84	39%
9216	代謝産物 - 2168	61	0.0832	0.2098	1.02	0.84	21%
9905	代謝産物 - 2231	61	0.0833	0.2098	1.08	0.86	26%
19414	代謝産物 - 6350	50	0.0838	0.2098	1.33	1.08	23%
20092	代謝産物 - 7050	61	0.0844	0.2098	0.59	0.84	-30%
6435	代謝産物 - 1348	61	0.0848	0.2098	2.07	0.99	109%
1648	セリン	50	0.09	0.22	0.91	1.09	-17%
13214	代謝産物 - 3183- γ - -L-グルタミル-L-フ ェニルアラニンの 可能性	61	0.0918	0.2214	1.4	0.97	44%
22649	代謝産物 - 9108	50	0.0927	0.2214	0.93	1.17	-21%
30689	代謝産物 - 10790	61	0.0939	0.2217	0.97	1.07	-9%

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 4】

22548	代謝産物 - 9026	50	0.0989	0.2309	2.37	0.98	142%
1358	オクタデカン酸	50	0.1003	0.2317	1.04	0.89	17%
16512	代謝産物 - 4275	50	0.1067	0.2438	0.71	0.93	-24%
21069	フタル酸ジオクチル	50	0.1079	0.2438	1.34	0.88	52%
12960	代謝産物 - 3134	61	0.1094	0.2446	1.27	1.05	21%
22609	代謝産物 - 9047	50	0.1248	0.272	0.89	0.42	112%
1898	プロリン	61	0.1257	0.272	1.12	0.88	27%
1642	デカン酸	50	0.1266	0.272	0.85	0.74	15%
12726	代謝産物 - 3058	50	0.1269	0.272	0.81	0.97	-16%
11974	代謝産物 - 2827	61	0.1311	0.2779	1.03	1.24	-17%
20842	代謝産物 - 7765	61	0.1349	0.2833	1.61	0.97	66%
17304	代謝産物 - 4759	61	0.1386	0.2872	1.47	0.92	60%
15737	ヒドロキシ酢酸	50	0.1396	0.2872	2.37	0.81	193%
18010	代謝産物 - 5231	61	0.1433	0.2919	1.16	0.83	40%
59	ヒスチジン	50	0.1489	0.2956	0.87	1.03	-16%
16665	代謝産物 - 4364	50	0.1496	0.2956	0.78	0.93	-16%
12757	代謝産物 - 3078	50	0.15	0.2956	0.67	0.89	-25%
1640	アスコルビン酸	50	0.1509	0.2956	1.02	1.65	-38%
21418	同重体-56-DL-ピペ コリン酸-1-アミノ -1-シクロペンタン カルボン酸を含む	61	0.1522	0.2956	1.17	0.74	58%
10327	代謝産物 - 2281	61	0.1573	0.3028	1.44	0.85	69%
10700	代謝産物 - 2393	61	0.1613	0.3032	1	0.8	25%
10961	代謝産物 - 2561	61	0.1674	0.3032	0.91	0.72	26%
2734	γ-L-グルタミル-L- チロシン	61	0.1684	0.3032	1.26	0.85	48%
27409	オレアミド	50	0.169	0.3032	2.13	1.09	95%
6847	代謝産物 - 1496	61	0.169	0.3032	1.27	1	27%
18705	代謝産物 - 5768	61	0.1693	0.3032	0.68	0.97	-30%
27742	アコニテート	61	0.1696	0.3032	1.92	1.06	81%
19368	代謝産物 - 6267	50	0.1697	0.3032	0.71	0.8	-11%
30265	代謝産物 - 10732	50	0.1716	0.3032	0.65	0.85	-24%
542	3-ヒドロキシブタ ン酸	50	0.1728	0.3032	0.91	1.24	-27%
21128	1-オクタデカノール	50	0.174	0.3032	1.93	0.91	112%
1126	アラニン	50	0.175	0.3032	1.28	1.11	15%
9165	代謝産物 - 2150	61	0.1811	0.3111	0.7	0.95	-26%

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 5】

8098	代謝産物 - 1867	61	0.1854	0.3159	1.15	0.93	24%
20299	代謝産物 - 7266	50	0.1953	0.3285	0.92	1.04	-12%
12129	β -ヒドロキシイソ 吉草酸	50	0.196	0.3285	0.75	0.67	12%
12626	代謝産物 - 3003	50	0.1999	0.3315	0.94	1.04	-10%
18476	グリココール酸	61	0.201	0.3315	1.75	1.57	11%
12222	代謝産物 - 2374	50	0.2083	0.3378	1.04	0.91	14%
1361	ペンタデカン酸	50	0.2083	0.3378	2.3	0.96	140%
53	グルタミン	50	0.2096	0.3378	1.02	1.23	-17%
22026	1-メチルグアニジン	50	0.2146	0.3408	1.01	0.92	10%
7127	代謝産物 - 1616	61	0.2149	0.3408	1.02	1.28	-20%
10746	同重体-6-バリン-ベ タインを含む	61	0.217	0.3408	0.88	0.49	80%
5426	代謝産物 - 1004	61	0.2181	0.3408	1.97	1.02	93%
1302	メチオニン	61	0.2235	0.3428	0.91	0.83	10%
1121	ヘプタデカン酸	50	0.2248	0.3428	1.5	0.94	60%
6373	代謝産物 - 1304	61	0.2252	0.3428	0.77	1.32	-42%
25602	代謝産物 - 10432	50	0.226	0.3428	0.64	0.8	-20%
22145	アセチル-L-カルニ チン	61	0.2282	0.343	1.07	1.24	-14%
18232	代謝産物 - 5403	50	0.2307	0.343	1.02	0.93	10%
1365	テトラデカン酸	50	0.231	0.343	1.31	0.86	52%
10750	同重体-8-アントラ ニル酸-サリチルア ミドを含む	61	0.2353	0.346	0.93	0.81	15%
24233	代謝産物 - 9855	61	0.238	0.346	1.27	0.75	69%
6305	代謝産物 - 1254	61	0.2381	0.346	2.42	1.05	130%
30555	代謝産物 - 10781	61	0.2409	0.3476	0.45	0.67	-33%
569	カフェイン	61	0.2479	0.3553	1.57	0.79	99%
12162	代謝産物 - 2339	50	0.2496	0.3554	1.41	1.48	-5%
16829	代謝産物 - 4503	50	0.2514	0.3554	0.83	0.96	-14%
15113	代謝産物 - 3783	61	0.2569	0.3592	1.97	1.34	47%
13211	代謝産物 - 3182	61	0.2592	0.3592	1.63	1.05	55%
8336	代謝産物 - 2005	61	0.261	0.3592	1.07	0.89	20%
17330	代謝産物 - 4769	50	0.261	0.3592	0.79	0.91	-13%
12645	代謝産物 - 3017	50	0.2635	0.3603	0.81	0.91	-11%
21047	3-メチル-2-オキシ ブチリック-	61	0.2676	0.3635	1	0.86	16%
5733	代謝産物 - 1127	61	0.2766	0.3705	0.84	0.92	-9%

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 6】

1670	尿素	50	0.2793	0.3705	0.99	0.89	11%
1572	グリセリン酸	50	0.2799	0.3705	0.9	0.69	30%
1507	パルミトレイン酸	50	0.2804	0.3705	0.86	1.07	-20%
1110	アラキドン酸	50	0.2843	0.3716	1.03	0.91	13%
1561	α -トコフェロール	50	0.2874	0.3733	1.07	0.8	34%
19364	代謝産物 - 6246	50	0.2912	0.3759	0.91	0.79	15%
5765	代謝産物 - 1142	61	0.2932	0.3761	0.99	0.86	15%
6405	代謝産物 - 1338	61	0.3015	0.3844	2.63	0.96	174%
16071	代謝産物 - 4020	50	0.3073	0.3884	0.92	1	-8%
16496	代謝産物 - 4251	50	0.3085	0.3884	1.54	1.24	24%
12533	代謝産物 - 2915	50	0.3102	0.3884	1.1	1.01	9%
10286	代謝産物 - 2272	61	0.316	0.3933	1.45	1	45%
8469	代謝産物 -2036-Hemeの可能性	61	0.3184	0.3939	0.88	0.55	60%
10065	代謝産物 - 2244	61	0.325	0.3991	1.02	0.95	7%
19623	代謝産物 - 6671	50	0.3265	0.3991	2.43	2.77	-12%
27411	代謝産物 - 10547	61	0.3324	0.4023	0.52	0.68	-24%
12777	代謝産物 - 3097	50	0.3329	0.4023	0.53	0.7	-24%
18394	テオフィリン	61	0.3355	0.4031	0.97	0.71	37%
2761	チロキシン	61	0.3418	0.4082	0.86	0.93	-8%
18254	パラキサンチン	61	0.3437	0.4082	0.97	0.58	67%
7933	代謝産物 - 1911	61	0.3458	0.4083	1.13	0.77	47%
15996	アスパラギン酸	50	0.3567	0.417	0.63	0.49	29%
7601	代謝産物 - 1819	61	0.3571	0.417	0.77	0.72	7%
1336	n-ヘキサデカン酸	50	0.3594	0.4174	1.07	0.92	16%
10147	代謝産物 - 2036	61	0.3626	0.4186	0.9	0.99	-9%
5618	代謝産物 - 1085	61	0.3702	0.4251	1.35	1.06	27%
15500	カルニチン	61	0.377	0.429	1.07	0.97	10%
6413	代謝産物 - 1342-フェニルアセチルグルタミンの可能性-	61	0.3778	0.429	1.1	0.94	17%
27738	トレオン酸	50	0.3822	0.4317	0.89	0.96	-7%
22132	DL- α -ヒドロキシ イソカプロン酸	61	0.3947	0.4428	1	0.88	14%
17306	代謝産物 - 4760	61	0.3968	0.4428	0.74	1.09	-32%
20267	代謝産物 - 7187	61	0.399	0.4428	2.07	1.37	51%
14368	代謝産物 - 3489	61	0.4005	0.4428	0.84	0.94	-11%
10825	代謝産物 - 2546	61	0.405	0.4454	1.13	1.02	11%
6546	代謝産物 - 1391	61	0.4074	0.4456	1.12	1.02	10%

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 7】

27675	4-ニトロフェノール	61	0.4103	0.4465	0.96	0.88	9%
17064	代謝産物 - 4624	50	0.4189	0.4534	0.88	0.92	-4%
20489	D-グルコース	50	0.4214	0.4538	0.93	0.95	-2%
20676	マレイン酸	61	0.4265	0.4553	1.18	1.33	-11%
13557	代謝産物 - 3323	61	0.4306	0.4553	1.3	1.02	27%
10551	代謝産物 - 2347	61	0.4307	0.4553	1.97	1.41	40%
15990	L- α -グリセロホス ホリルコリン	61	0.4316	0.4553	0.71	0.58	22%
6517	代謝産物 - 1338	61	0.4377	0.4591	0.86	0.8	8%
19097	代謝産物 - 5969	61	0.4396	0.4591	0.98	1.08	-9%
22803	同重体-66-グリコケ ノデオキシコール 酸-グリコデオキシ コール酸を含む	61	0.442	0.4593	1.63	1.38	18%
1410	1-ヘキサデカノール	50	0.4484	0.4635	2.68	1.01	165%
15765	エチルマロン酸	61	0.4505	0.4635	0.95	0.81	17%
5280	ビリベルジン	61	0.4559	0.4663	0.86	1.01	-15%
1284	スレオニン	50	0.4577	0.4663	1.14	1.24	-8%
30273	代謝産物 - 10736	50	0.4611	0.4675	0.89	1	-11%
16518	代謝産物 - 4276	50	0.4687	0.4717	0.86	0.72	19%
12756	代謝産物 - 3077	50	0.4698	0.4717	0.73	0.68	7%
12639	代謝産物 - 3012	50	0.4752	0.4748	0.79	0.73	8%
12650	代謝産物 - 3022	50	0.4937	0.4894	0.84	0.77	9%
10544	代謝産物 - 2329	61	0.4945	0.4894	1.05	1.4	-25%
22337	代謝産物 - 8893	61	0.5005	0.493	1.07	1.14	-6%
18524	6-ヒドロキシドー パミン	50	0.5075	0.4953	1.13	1.2	-6%
13065	代謝産物 - 3146	61	0.5076	0.4953	1.01	0.97	4%
15506	コリン	61	0.5148	0.5	1.02	0.75	36%
14988	代謝産物 - 3756	61	0.5198	0.5007	0.68	0.74	-8%
12894	代謝産物 - 2456	61	0.5228	0.5007	0.9	0.94	-4%
22880	代謝産物 - 9286	50	0.5255	0.5007	1.33	1.25	6%
7171	代謝産物 - 1643	61	0.5279	0.5007	2.54	2.05	24%
14715	代謝産物 - 3653	61	0.5332	0.5007	1.92	1.07	79%
15000	代謝産物 - 3758	61	0.5332	0.5007	0.96	0.91	5%
29817	代謝産物 - 10683	50	0.5335	0.5007	0.84	0.79	6%
19372	代謝産物 - 6269	50	0.535	0.5007	1.09	1.13	-4%
18091	代謝産物 - 5306	61	0.5372	0.5007	1.06	0.96	10%

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 8】

15676	3-メチル-2-オキシ 吉草酸	61	0.554	0.5065	0.93	0.89	4%
16468	代謝産物 - 4236	61	0.5544	0.5065	1.1	0.98	12%
22053	3-ヒドロキシデカ ノン酸	61	0.5575	0.5065	0.92	1.07	-14%
10781	代謝産物 - 2469	61	0.5584	0.5065	0.8	1	-20%
17568	代謝産物 - 4931	61	0.5585	0.5065	0.89	1.05	-15%
12625	代謝産物 - 3002	50	0.5605	0.5065	1.74	1.78	-2%
1643	フマル酸	50	0.5626	0.5065	0.88	0.96	-8%
27272	代謝産物 - 10505	50	0.5629	0.5065	0.72	0.74	-3%
19363	代謝産物 - 6227	50	0.5725	0.5111	0.83	0.79	5%
10655	代謝産物 - 2388	61	0.5733	0.5111	0.93	1	-7%
58	グリシン	50	0.5779	0.5111	0.9	0.98	-8%
15128	DL-ホモシステイン	61	0.5816	0.5111	1.27	1.36	-7%
17068	代謝産物 - 4627	61	0.5821	0.5111	1.35	0.76	78%
1494	5-オキソプロリン	50	0.5828	0.5111	0.99	0.86	15%
6531	代謝産物 - 1385	61	0.5892	0.5145	1.09	1.14	-4%
19282	代謝産物 - 6126	61	0.605	0.5238	1.38	1.03	34%
22130	DL-3-フェニル乳酸	61	0.6056	0.5238	2.23	1.36	64%
1301	リシン	50	0.6074	0.5238	1.53	1.32	16%
6851	代謝産物 - 1497	61	0.616	0.5277	1.55	1.46	6%
6398	代謝産物 - 1335	61	0.6169	0.5277	1.34	1.56	-14%
27256	代謝産物 - 10500	50	0.6227	0.5304	1.1	1.05	5%
21841	代謝産物 - 8577	61	0.6366	0.54	1.08	0.99	9%
5687	代謝産物 - 1110	61	0.6394	0.5402	0.96	0.94	2%
12306	代謝産物 - 2869	61	0.6482	0.5455	2.58	1.89	37%
12767	代謝産物 - 3087	50	0.6549	0.5488	1.44	1.18	22%
12638	代謝産物 - 3011	50	0.6612	0.5519	0.91	0.99	-8%
5489	代謝産物 - 1057	61	0.6673	0.5547	1.03	1.05	-2%
19462	代謝産物 - 6446	50	0.6727	0.5556	1.08	1.04	4%
10604	代謝産物 - 2370	61	0.676	0.5556	0.86	0.88	-2%
15121	代謝産物 - 3786	61	0.6764	0.5556	0.86	0.89	-3%
10092	代謝産物 - 2250	61	0.6803	0.5561	1.63	0.76	114%
22320	代謝産物 - 8889	50	0.6822	0.5561	1.69	1.77	-5%
1645	n-ドデカノエート	50	0.6858	0.5567	0.82	0.79	4%
527	乳酸	50	0.6911	0.5589	0.99	0.91	9%
3127	ヒポキサンチン	61	0.7003	0.5629	0.54	0.51	6%
24077	代謝産物 - 9727	50	0.7015	0.5629	0.92	0.97	-5%
1366	トランス-4-ヒドロ キシプロリン	50	0.7106	0.568	1.14	1.08	6%

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 9】

11499	代謝産物 - 2753	61	0.7138	0.5684	1.31	0.8	64%
18349	DL-インドール-3-乳酸	61	0.7229	0.5722	0.91	0.86	6%
7644	代謝産物 - 1831-	61	0.7346	0.5751	0.88	0.89	-1%
5531	代謝産物 - 1095	61	0.7348	0.5751	1.34	1.34	0%
12768	代謝産物 - 3088	50	0.736	0.5751	0.65	0.68	-4%
1431	p-ヒドロキシフェニル乳酸	50	0.7405	0.5764	1.19	0.91	31%
12673	代謝産物 - 3040	50	0.7654	0.5878	0.75	0.82	-9%
2132	シトルリン	50	0.7659	0.5878	3.41	3.29	4%
22309	代謝産物 - 8887	61	0.7694	0.5878	0.58	0.54	7%
30282	代謝産物 - 10744	50	0.7699	0.5878	0.89	0.87	2%
14672	代謝産物 - 3615	61	0.7721	0.5878	0.82	0.89	-8%
25607	代謝産物 - 10437	50	0.7765	0.589	0.76	0.87	-13%
6820	代謝産物 - 1554	61	0.7865	0.5944	1.06	1	6%
14239	代謝産物 - 3474	61	0.7901	0.5949	1	0.9	11%
20248	代謝産物 - 7177	61	0.7984	0.5973	1.04	1.02	2%
27326	代謝産物 - 10527	50	0.799	0.5973	1.16	1.12	4%
25402	代謝産物 - 10360	50	0.8093	0.6029	1.29	1.3	-1%
19934	イノシトール	50	0.8135	0.6038	0.68	0.68	0%
12593	代謝産物 - 2973	50	0.8339	0.6152	1.66	1.66	0%
23462	代謝産物 - 9693	61	0.8348	0.6152	1.15	1.15	0%
16819	代謝産物 - 4496	50	0.8463	0.6215	0.88	0.85	4%
16138	代謝産物 - 4080	50	0.8667	0.6297	0.53	0.51	4%
25609	代謝産物 - 10439	50	0.8668	0.6297	0.72	0.66	9%
584	マンノース	50	0.87	0.6297	0.93	0.84	11%
15122	グリセロール	50	0.8737	0.6297	0.93	0.89	4%
22570	代謝産物 - 9033	50	0.875	0.6297	1.52	1.51	1%
20888	代謝産物 - 7806	61	0.8756	0.6297	0.97	0.99	-2%
13038	代謝産物 - 3143	61	0.8833	0.6316	1.32	1.14	16%
16509	代謝産物 - 4273	50	0.8851	0.6316	0.69	0.7	-1%
16511	代謝産物 - 4274	50	0.8873	0.6316	1.1	1.08	2%
13589	代謝産物 - 3327	61	0.8935	0.6338	1.19	1.06	12%
5628	代謝産物 - 1086	61	0.9002	0.6364	1.73	1.6	8%
10245	代謝産物 - 2269-	61	0.9081	0.6398	1.08	0.87	24%
6362	代謝産物-1323-p-クレゾール-スルフェートの可能性	61	0.9178	0.6429	1.08	1.02	6%
5632	代謝産物 - 1138	61	0.9201	0.6429	1.03	1.05	-2%

10

20

30

40

50

【表 14-10】

15365	sn-グリセロール-3-リン酸	50	0.9265	0.6429	0.82	0.82	0%
10304	代謝産物 - 2276	61	0.9274	0.6429	1.36	1.77	-23%
10156	代謝産物 - 2259	61	0.9281	0.6429	1.06	1.03	3%
27719	ガラクトン酸	50	0.9386	0.6449	1.13	1.1	3%
22895	代謝産物 - 9299	50	0.9394	0.6449	1.05	1.05	0%
15253	代謝産物 - 3832	61	0.9468	0.6449	1.48	1.41	5%
1105	リノール酸	50	0.9483	0.6449	0.95	0.94	1%
12780	代謝産物 - 3098	50	0.9494	0.6449	0.87	0.83	5%
10441	代謝産物 - 2308	61	0.9506	0.6449	0.92	0.88	5%
27672	3-インドキシル硫酸	61	0.9527	0.6449	0.98	0.95	3%
22133	DL-ヘキサノイル-カルニチン	61	0.9585	0.646	1.36	1.35	1%
16070	代謝産物 - 4019	50	0.9631	0.646	0.85	0.85	0%
12720	代謝産物 - 3056	61	0.9635	0.646	0.9	0.92	-2%
24074	代謝産物 - 9706	50	0.9711	0.6479	1.12	1.11	1%
13545	代謝産物 - 3322	61	0.9736	0.6479	1.49	1.34	11%
1564	クエン酸	50	0.9794	0.6479	3.72	3.73	0%
17327	代謝産物 - 4767	50	0.9803	0.6479	1.32	1.03	28%
20950	代謝産物 - 7846	50	0.982	0.6479	0.93	0.97	-4%
14837	代謝産物 - 3707	61	0.99	0.6511	2.12	1.66	28%

【0167】

血漿及び血清バイオマーカーのランダムフォレストが作製された。血清バイオマーカーのモデルは、81.5%の対象を、健常であるか、メタボリックシンドロームを有するのいずれかとして正しく分類し、健常対象の83%が正しく分類され、メタボリックシンドロームを有する対象の77%が正しく分類された。血漿由来のバイオマーカーに基づいたモデルについては、89%の対象が、健常であるか、メタボリックシンドロームを有するのいずれかとして正しく分類され、健常対象の100%が正しく分類され、メタボリックシンドロームを有する対象の77%が正しく分類された。最も重要なバイオマーカーは、図8（血清）及び図9（血漿）における重要度プロットにおいて示されている。

【0168】

3B：アテローム性動脈硬化症のバイオマーカー

（1）アテローム性動脈硬化症の対象及び健常対象から取り出した血漿、大動脈及び肝臓試料を分析して、試料中の代謝産物のレベルを決定するステップと、次いで、（2）結果を統計的に分析して、2群において異なった形で存在する代謝産物を決定するステップとによって、バイオマーカーを発見した。

【0169】

分析に使用した試料は、それぞれ、野生型及びトランスジェニックマウス、C57BL/6及びLDLbから得たものであった。トランスジェニックLDLbマウスは、ヒト対象におけるアテローム性動脈硬化症のモデルを提供する。これまでの研究によって、C57BL/6バックグラウンドのLDLbトランスジェニックマウスは、C57BL/6野生型マウスよりも、約5倍高い血漿コレステロール及びトリグリセリドレベルを有し、約3カ月齢でアテローム性動脈硬化性病変が発生し始めることがわかっている。2、5又は8カ月

のマウスの各群から得た、血漿、上行大動脈及び下行大動脈組織及び肝臓組織を、メタボノミクス分析に付した。これらの採取時点は、トランスジェニックモデルにおけるアテローム性動脈硬化症の初期（開始）、中期及び後期段階に相当する。

【0170】

t 検定を用いて、2 集団（即ち、LD b 対 C 5 7 B L / 6）間の代謝産物の平均レベルの相違を決定した。再帰分割及びランダムフォレスト解析を用いて分類分析を実施し、2 群のマウスを最良に区別できるバイオマーカーを明らかにした。再帰分割は、「従属」変数（Y）を、独立（「予測因子」）変数（X）の収集物と関連付けて、分かりにくい関連性を明らかにする—又は簡単に理解する、 $Y = f(X)$ 。JMP プログラム（SAS）を用いて実施し、決定木を作製した。p 値をコンピュータで算出することによって、データの「分割」の統計的有意性は、より定量的なものになり得、これによって分割の性質は偶発的な事象に対して区別される。木の節又は枝へのデータの「分割」の有意水準を、p 値としてコンピュータで算出し、これによって、分割の性質は偶発的な事象に対して区別される。未加工 p 値の負の $\log_{10}$ である Log Worth として与えた。統計分析は、ワールドワイドウェブでウェブサイト cran.r-project.org で利用可能なプログラム「R」を用いて実施した。

10

【0171】

ランダムフォレストは、2 つの集団の未知の平均が異なっているか否かを検定する t 検定とは対照的に、新規データセット中の個々のものを各群に、どの程度上手く分類できるかについて推定値を与える。ランダムフォレストは、実験単位及び化合物の連続サンプリングに基づいて一連の分類木を作製する。次いで、各観察結果が、すべての分類木からの多数決に基づいて分類される。統計分析は、ワールドワイドウェブでウェブサイト cran.r-project.org で利用可能なプログラム「R」を用いて実施した。

20

【0172】

バイオマーカー：

表 1 4、1 5 及び 1 6 において以下で列挙されるように、LD b（アテローム性動脈硬化性の）対象及び C 5 7 B L / 6（健常）対象から得た試料間で異なった形で存在するバイオマーカーを発見した。

【0173】

表 1 4、1 5 及び 1 6 は、列挙されたバイオマーカー各々について、バイオマーカーに関するデータの統計分析において決定された p 値及び q 値並びに血漿（表 1 4）、大動脈（表 1 5）及び肝臓（表 1 6）における、健常平均レベルと比較したアテローム性動脈硬化性平均レベルの相違パーセンテージを示すものを含む。表中に使用される場合、用語「同重体」は、分析に使用した分析プラットフォームでは互いに区別できない化合物を示す（即ち、同重体中の化合物は、ほぼ同じ時間に溶出し、同様の（全く同一である場合もある）定量イオンを有し、従って、区別できない）。Comp_ID とは、社内化学データベース中のその化合物の主キーとして用いられる化合物識別番号を指す。ライブラリーは、化合物を同定するために使用した化学ライブラリーを示す。数値 5 0 とは、GC ライブラリーを指し、数値 6 1 とは、LC ライブラリーを指す。

30

表 1 4 血漿におけるアテローム性動脈硬化症の代謝産物バイオマーカー

40

【表 15 - 1】

化合物ID	化合物	ライブラリーID	p値	q値	LDbの変化%
21415	代謝産物 - 8209	50	4.25E-07	2.40E-06	497%
21012	代謝産物 - 7889	50	1.12E-22	6.95E-21	494%
21011	代謝産物 - 7888	50	8.87E-24	8.25E-22	482%
25649	代謝産物 - 10450	50	4.17E-15	7.76E-14	442%
18619	代謝産物 - 5669	61	5.95E-06	2.84E-05	423%
27279	代謝産物 - 10511	50	1.81E-19	6.74E-18	404%
63	コレステロール	50	1.56E-24	2.90E-22	400%
8469	代謝産物-2036-Hemeの可能性	61	1.00E-04	4.00E-04	371%
27278	代謝産物 - 10510	50	5.00E-19	1.33E-17	351%
22993	代謝産物 - 9448	50	4.73E-15	8.00E-14	350%
25366	代謝産物 - 10286	61	1.65E-05	1.00E-04	339%
21631	代謝産物 - 8403	50	9.85E-21	4.58E-19	306%
27414	β -シトステロール	50	1.11E-12	1.29E-11	302%
21013	代謝産物 - 7890	50	6.00E-14	7.73E-13	237%
12785	代謝産物 - 3103	50	0.0011	0.0026	236%
16831	代謝産物 - 4504	50	2.00E-04	5.00E-04	234%
18155	代謝産物 - 5386	61	2.55E-05	1.00E-04	223%
8159	代謝産物 - 1971	61	0.0026	0.0054	213%
27256	代謝産物 - 10500	50	2.49E-19	7.72E-18	209%
21127	モノパルミチン	50	6.23E-14	7.73E-13	204%
21184	1-オレオイル-rac-グリセロール	50	6.14E-08	4.17E-07	196%
6380	代謝産物 - 1330	61	0.0963	0.0914	177%
21188	1-ステアロイル-rac-グリセロール	50	5.43E-12	5.94E-11	177%
22032	代謝産物 - 8766	50	1.79E-14	2.78E-13	163%
1561	α -トコフェロール	50	4.00E-04	0.001	161%
6266	代謝産物 - 1286	61	6.00E-04	0.0015	130%
19323	ドコサヘキサエン酸	50	2.43E-17	5.65E-16	126%
27890	代謝産物 - 10611	50	2.81E-09	2.26E-08	126%
6130	代謝産物 - 1208	61	1.04E-05	4.62E-05	124%

10

20

30

40

【表 15 - 2】

6362	p-クレゾール-スルフェート	61	2.77E-05	1.00E-04	123%
9172	代謝産物 - 2000	61	1.43E-15	2.96E-14	121%
15991	L- α -グリセロホスホリルコリン	61	0.0014	0.0032	117%
9905	代謝産物 - 2231	61	1.00E-04	2.00E-04	116%
15611	代謝産物 - 3971	61	3.71E-06	1.82E-05	115%
24205	代謝産物 - 9841	61	1.98E-06	1.02E-05	111%
12604	代謝産物 - 2981	50	6.77E-09	5.04E-08	111%
27888	代謝産物 - 10609	50	0.0116	0.0181	110%
27728	グリセロール-2-リン酸	50	8.04E-06	3.65E-05	107%
12035	ノナネート	50	3.95E-05	2.00E-04	104%
17251	代謝産物 - 4732	61	0.0089	0.0147	103%
23079	代謝産物 - 9647	61	1.18E-05	1.00E-04	101%
1110	アラキドン酸	50	0.0015	0.0032	100%
15753	馬尿酸	61	1.00E-04	2.00E-04	97%
17800	コルトドキソン	61	1.00E-04	4.00E-04	92%
27773	同重体-71 ^[1]	61	0.0301	0.0379	92%
1359	オレイン酸	50	0.0669	0.0711	90%
1358	オクタデカン酸	50	4.62E-14	6.61E-13	88%
12774	代謝産物 - 3094	50	2.92E-09	2.26E-08	86%
12767	代謝産物 - 3087	50	0.007	0.0124	85%
24330	代謝産物 - 10126	61	1.00E-09	8.46E-09	84%
21150	シナピン酸	61	1.10E-10	9.75E-10	84%
20136	代謝産物 - 7062	61	3.65E-05	1.00E-04	80%
10782	代謝産物 - 2486	61	0.0854	0.0837	80%
6171	代謝産物 - 1244	61	0.003	0.0059	78%
16138	代謝産物 - 4080	50	3.02E-07	1.76E-06	77%
21418	同重体-56 ^[2]	61	6.28E-08	4.17E-07	77%
1105	リノール酸	50	3.36E-11	3.29E-10	75%
1336	n-ヘキサデカン酸	50	3.99E-11	3.71E-10	73%
12112	代謝産物 - 2314	61	1.47E-06	7.82E-06	72%
57	グルタミン酸	50	0.0083	0.0141	71%
22586	代謝産物 - 9039	61	1.00E-04	3.00E-04	70%
21828	代謝産物 - 8574	61	0.0027	0.0055	68%
26444	代謝産物 - 10465	61	2.89E-11	2.99E-10	66%
5475	代謝産物 - 1033	61	1.01E-07	6.06E-07	63%
10700	代謝産物 - 2393	61	0.0101	0.0162	61%

10

20

30

40

50

【表 15 - 3】

22259	同重体-59 ^[3]	61	0.0013	0.003	58%
16992	代謝産物 - 4603	61	0.0237	0.031	57%
18691	代謝産物 - 5749	61	0.0854	0.0837	57%
19934	イノシトール	50	0.0067	0.012	55%
12609	代謝産物 - 2986	50	0.0013	0.0029	55%
15365	sn-グリセロール-3-リン酸	50	8.00E-04	0.0018	53%
11499	代謝産物 - 2753	61	0.0071	0.0125	51%
16074	代謝産物 - 2758	50	6.00E-04	0.0016	49%
15670	2-メチル馬尿酸	61	6.00E-04	0.0016	49%
8210	代謝産物 - 1981	61	0.017	0.0238	47%
1121	ヘプタデカン酸	50	8.42E-09	6.03E-08	46%
17488	代謝産物 - 4887	61	2.00E-04	6.00E-04	45%
1493	オルニチン	50	0.0482	0.0557	42%
6851	代謝産物 - 1497	61	0.0676	0.0711	42%
22895	代謝産物 - 9299	50	0.0133	0.0195	39%
13038	代謝産物 - 3143	61	0.0117	0.0181	39%
5699	代謝産物 - 1157	61	0.0036	0.0068	37%
18015	代謝産物 - 3113	61	1.00E-04	4.00E-04	36%
24076	代謝産物 - 9726	50	3.00E-04	0.001	36%
20031	代謝産物 - 7007	61	0.0011	0.0026	36%
20488	D-グルコース	50	2.00E-04	7.00E-04	34%
10401	代謝産物 - 2058	61	0.0015	0.0032	34%
1507	パルミトレイン酸	50	0.0168	0.0236	34%
1670	尿素	50	4.00E-04	0.001	34%
15948	S-アデノシル-1-ホモシステイン	61	0.023	0.0303	33%
5465	代謝産物 - 1029	61	8.00E-04	0.002	33%
2849	グアノシン-5-ーリン酸	61	0.0418	0.0499	33%
1494	5-オキソプロリン	50	0.0039	0.0073	32%
11923	代謝産物 - 2821	61	0.0089	0.0147	32%
18969	代謝産物 - 5920	61	0.0033	0.0063	32%
20830	代謝産物 - 7762	61	0.056	0.0621	31%
2832	アデノシン-5-ーリン酸	61	0.0137	0.0199	30%
17083	代謝産物 - 4634	50	0.0718	0.0742	28%
15996	アスパラギン酸	50	0.1053	0.0995	27%
14639	代謝産物 - 3603	61	0.0225	0.0302	26%
25514	代謝産物 - 10404	61	0.0747	0.0768	26%

10

20

30

40

50

【表 15 - 4】

17747	D-スフィンゴシン	50	0.0239	0.0311	26%
27137	代謝産物 - 10498	50	0.0511	0.0576	26%
30128	代謝産物 - 10687	61	1.00E-04	4.00E-04	25%
16244	同重体-21 ^[4]	61	0.0038	0.0072	25%
15053	ソルビトール	50	0.0718	0.0742	25%
15122	グリセロール	50	0.0019	0.004	25%
14387	代謝産物 - 3490	61	0.0754	0.0771	23%
1642	デカン酸	50	0.0455	0.0536	23%
20675	1,5-アンヒドロ-D-グルシ トール	50	0.1081	0.1016	22%
11438	リン酸	50	0.0022	0.0045	21%
584	マンノース	50	0.0128	0.0191	19%
2129	L-5-ヒドロキシトリプト ファン	61	0.0809	0.0806	19%
9491	代謝産物 - 2185	61	0.0162	0.023	18%
605	ウラシル	50	0.0468	0.0544	18%
10655	代謝産物 - 2388	61	0.0112	0.0177	18%
17665	p-ヒドロキシベンズアル デヒド	61	0.0121	0.0186	18%
10746	同重体-6 ^[5]	61	0.0564	0.0621	16%
19372	代謝産物 - 6269	50	0.0117	0.0181	16%
9216	代謝産物 - 2168	61	0.0464	0.0543	15%
15113	代謝産物 - 3783	61	0.0126	0.019	14%
27718	クレアチン	61	0.0245	0.0312	14%
1113	イソクエン酸	61	0.0132	0.0195	14%
18232	代謝産物 - 5403	50	0.0493	0.0562	14%
10737	同重体-1 ^[6]	61	0.0229	0.0303	13%
7175	代謝産物 - 1655	61	0.0099	0.016	13%
19402	代謝産物 - 6346	50	0.0411	0.0496	10%
15677	3-メチル-L-ヒスチジン	61	0.0795	0.0799	-8%
9324	代謝産物 - 2173	61	0.0842	0.0834	-9%
54	トリプトファン	61	0.0808	0.0806	-11%
17007	代謝産物 - 4609	61	0.0957	0.0914	-11%
1574	ヒスタミン	61	0.0574	0.0629	-12%
5765	代謝産物 - 1142	61	0.0951	0.0913	-14%
27672	3-インドキシル硫酸	61	0.0514	0.0576	-15%
10667	代謝産物 - 2389	61	0.0939	0.0906	-15%
15765	エチルマロン酸	61	0.0241	0.0311	-17%

10

20

30

40

50

【表 15 - 5】

16705	代謝産物 - 4428	61	0.0153	0.0219	-17%
15529	代謝産物 - 3951	61	0.0125	0.019	-18%
11053	代謝産物 - 2567	61	0.0053	0.0098	-18%
24213	代謝産物 - 9845	61	0.0189	0.0261	-19%
20950	代謝産物 - 7846	50	0.0915	0.0887	-19%
13065	代謝産物 - 3146	61	0.0021	0.0045	-20%
1643	フマル酸	50	0.0485	0.0558	-20%
1512	ピコリン酸	50	0.0322	0.0396	-21%
24197	代謝産物 - 9838	61	0.0675	0.0711	-22%
12724	代謝産物 - 3057	61	0.0174	0.0241	-22%
27130	代謝産物 - 10493	61	0.0087	0.0146	-22%
15676	3-メチル-2-オキソ吉草酸	61	0.0716	0.0742	-23%
18871	代謝産物 - 5848	61	0.0385	0.0468	-24%
13328	代謝産物 - 3238	61	0.0194	0.0266	-24%
6253	代謝産物 - 1283	61	0.0595	0.0644	-25%
10347	代謝産物 - 2285	61	0.0015	0.0032	-25%
16712	代謝産物 - 4432	61	0.0081	0.0139	-26%
14786	代謝産物 - 3697	61	0.0795	0.0799	-27%
15683	4-メチル-2-オキソペンタン酸	61	0.0128	0.0191	-28%
8644	代謝産物 - 2051	61	0.0413	0.0496	-28%
7650	代謝産物 - 1834	61	7.29E-08	4.52E-07	-28%
6398	代謝産物 - 1335	61	0.0617	0.0664	-29%
1412	2'-デオキシウリジン	61	4.00E-04	0.001	-30%
19405	代謝産物 - 6347	50	0.0877	0.0855	-31%
22130	DL-3-フェニル乳酸	61	0.0441	0.0522	-34%
26449	代謝産物 - 10467	61	0.0777	0.079	-34%
25584	代謝産物 - 10425	50	0.0078	0.0136	-34%
18929	代謝産物 - 5907	50	0.0253	0.032	-35%
28059	代謝産物 - 10650	50	1.00E-04	5.00E-04	-36%
5466	代謝産物 - 1030	61	0.0098	0.016	-37%
20169	代謝産物 - 7092	61	0.0582	0.0633	-37%
25459	代謝産物 - 10395	50	0.0542	0.0604	-38%
17091	代謝産物 - 4641	61	8.22E-07	4.50E-06	-38%
19968	代謝産物 - 6930	50	0.0318	0.0395	-39%
11299	代謝産物 - 2706	61	6.83E-08	4.38E-07	-39%
25505	代謝産物 - 10402	61	4.00E-04	0.0012	-39%
16653	代謝産物 - 4361	50	0.0032	0.0063	-41%

10

20

30

40

50

【表 15 - 6】

18968	代謝産物 - 5919	61	4.00E-04	0.0011	-41%
11292	代謝産物 - 2703	61	0.0059	0.0107	-41%
13534	代謝産物 - 3320	61	0.0055	0.01	-43%
6297	代謝産物 - 1304	61	0.0334	0.0409	-43%
19367	代謝産物 - 6266	50	0.0035	0.0068	-44%
16071	代謝産物 - 4020	50	1.00E-04	4.00E-04	-45%
24206	代謝産物 - 9842	61	0.0142	0.0204	-47%
25602	代謝産物 - 10432	50	8.00E-04	0.0018	-52%
25598	代謝産物 - 10428	50	0.0665	0.0711	-58%
25597	代謝産物 - 10427	50	0.0028	0.0056	-58%
25599	代謝産物 - 10429	50	0.0319	0.0395	-59%
22548	代謝産物 - 9026	50	0.0202	0.0274	-61%
19362	代謝産物 - 6226	50	0.0243	0.0312	-65%
16650	代謝産物 - 4360	50	0.008	0.0138	-66%
25538	代謝産物 - 10415	61	0.0495	0.0562	-66%
25546	代謝産物 - 10418	61	0.0018	0.0038	-73%
25527	代謝産物 - 10410	61	2.00E-04	5.00E-04	-78%
22566	代謝産物 - 9029	61	2.00E-04	6.00E-04	-80%
25529	代謝産物 - 10411	61	3.00E-04	0.001	-81%
25517	代謝産物 - 10406	61	6.00E-04	0.0016	-83%
10148	代謝産物 - 2257	61	1.00E-04	5.00E-04	-84%
21651	代謝産物 - 8410	61	6.66E-06	3.10E-05	-87%
25541	代謝産物 - 10417	61	2.84E-05	1.00E-04	-91%
25539	代謝産物 - 10416	61	3.59E-06	1.81E-05	-93%

〔1〕同重体 71 は、コンデュリトール-β-エポキシド-3-デオキシグルコソンを含む

〔2〕同重体 56 は、D L-ピペコリン酸-1-アミノ-1-シクロペンタンカルボン酸を含む

〔3〕同重体 59 は、N-6-トリメチル-L-リシン-H-ホモarg-OHを含む

〔4〕同重体 21 は、γ-アミノブチリル-L-ヒスチジン-L-アンセリンを含む

〔5〕同重体 6 は、バリン-ベタインを含む

〔6〕同重体 1 は、マンノース、フルクトース、グルコース、ガラクトース、α-L-ソルボピラノース、イノシトール、D-アロース、D-アルトロース、D-プシコン (psicone)、L-グロース、アロイノシトールを含む

表 15 大動脈におけるアテローム性動脈硬化症の代謝産物バイオマーカー

10

20

30

40

【表 16-1】

化合物 ID	化合物	ライブラリー ID	p値	q値	LDbの変化%
63	コレステロール	50	7.16E-07	8.78E-06	569%
22993	代謝産物 - 9448	50	1.06E-05	1.00E-04	565%
10655	代謝産物 - 2388	61	2.34E-07	4.83E-06	287%
25548	代謝産物 - 10419	50	1.00E-04	3.00E-04	277%
22320	代謝産物 - 8889	50	0.0015	0.0018	244%
15991	L- α -グリセロホスホリルコリン	61	0.0174	0.0135	227%
27256	代謝産物 - 10500	50	6.36E-07	8.78E-06	190%
19383	代謝産物 - 6286	50	6.00E-04	0.001	125%
9137	代謝産物 - 2141	61	0.0026	0.0028	121%
16028	代謝産物 - 3998	50	0.0012	0.0015	110%
10739	代謝産物 - 2407	61	0.0057	0.0053	94%
17987	代謝産物 - 5228	50	0.0087	0.0078	92%
22675	代謝産物 - 9126	61	9.00E-04	0.0013	89%
1481	イノシトール-1-リン酸	50	0.0149	0.0117	78%
30173	代謝産物 - 10701	61	0.002	0.0022	70%
12774	代謝産物 - 3094	50	0.0252	0.0186	66%
21421	代謝産物 - 8214	50	0.0482	0.0321	63%
22032	代謝産物 - 8766	50	0.0017	0.0019	62%
12604	代謝産物 - 2981	50	0.0027	0.0028	54%
16002	代謝産物 - 3992 [1]	61	1.71E-05	1.00E-04	37%
20360	代謝産物 - 7326	61	0.0352	0.0243	-14%
7601	代謝産物 - 1819	61	0.0351	0.0243	-14%
18829	フェニルアラニン	61	0.0303	0.0216	-16%
1604	尿酸	50	0.0331	0.0234	-17%
13505	代謝産物 - 3313	61	0.0337	0.0237	-17%
19787	代謝産物 - 6746	61	0.0143	0.0115	-18%
16235	同重体-19 ^[2]	61	0.0433	0.0292	-18%
10743	同重体-4 ^[3]	61	0.0428	0.0292	-18%
54	トリプトファン	61	0.0217	0.0164	-19%
3147	キサントシン	61	0.0234	0.0175	-19%
27570	代謝産物 - 10569	61	0.0177	0.0135	-20%
15529	代謝産物 - 3951	61	0.0468	0.0313	-20%

10

20

30

40

【表 16-2】

1125	イソロイシン	50	0.0109	0.0092	-22%
1648	セリン	50	0.0071	0.0065	-23%
605	ウラシル	50	0.0416	0.0286	-23%
7029	代謝産物 - 1597	61	0.0045	0.0043	-24%
1299	チロシン	61	0.008	0.0073	-24%
1592	N-アセチルノイラミン酸	61	0.0087	0.0078	-24%
1508	パントテン酸	61	0.0105	0.0089	-24%
13810	代謝産物 - 3379	61	0.0146	0.0116	-24%
24076	代謝産物 - 9726	50	1.00E-04	3.00E-04	-26%
8336	代謝産物 - 2005	61	0.0019	0.0021	-26%
22258	同重体-58 ^[4]	61	0.0292	0.0211	-26%
60	ロイシン	50	0.0045	0.0043	-28%
30128	代謝産物 - 10687	61	0.0114	0.0095	-28%
17048	代謝産物 - 4617	61	0.0014	0.0017	-29%
17960	代謝産物 - 5207	50	0.0015	0.0018	-29%
15677	3-メチル-L-ヒスチジン	61	5.00E-04	0.001	-30%
1431	(p-ヒドロキシフェニル)乳酸	50	0.001	0.0013	-30%
1649	バリン	50	0.0039	0.004	-30%
1898	プロリン	50	0.0042	0.0042	-30%
1284	スレオニン	50	0.0047	0.0045	-31%
15948	S-アデノシル-1-ホモシステイン	61	0.0101	0.0088	-31%
26456	代謝産物 - 10470	61	0.0134	0.011	-31%
1302	メチオニン	61	0.0161	0.0125	-31%
22185	n-アセチル-1-アスパラギン酸	61	9.00E-04	0.0013	-32%
1414	3-ホスホ-d-グリセリン酸	61	0.002	0.0022	-32%
1643	フマル酸	50	0.0042	0.0042	-33%
10890	代謝産物 - 2554	61	0.0029	0.003	-34%
10746	同重体-6 ^[5]	61	0.0283	0.0208	-35%
15253	代謝産物 - 3832-フェノール硫酸の可能性	61	0.0292	0.0211	-35%
5821	3-ホスホ-1-セリン	61	7.00E-04	0.0012	-36%
12102	o-ホスホエタノールアミン	50	0.0014	0.0018	-36%
8404	代謝産物 - 2027	61	0.0019	0.0021	-36%
1123	イノシン	61	2.00E-04	5.00E-04	-37%
3127	ヒポキサンチン	61	8.00E-04	0.0012	-37%

10

20

30

40

50

【表 16-3】

6771	代謝産物 - 1460	61	0.0015	0.0018	-37%
14311	代謝産物 - 3481	61	0.0198	0.015	-37%
16233	同重体-13 ^[6]	61	6.00E-04	0.001	-38%
11222	代謝産物 - 2688	61	5.00E-04	0.001	-38%
1638	アルギニン	61	8.00E-04	0.0012	-38%
15497	アルギニノスクシネート	61	0.0012	0.0015	-38%
15506	コリン	61	2.00E-04	5.00E-04	-39%
16705	代謝産物 - 4428	61	0.0012	0.0016	-39%
8991	代謝産物 - 2105	61	0.0096	0.0085	-39%
514	シチジン	61	5.00E-04	9.00E-04	-40%
13018	代謝産物 - 3138	61	5.00E-04	0.001	-40%
527	乳酸	50	7.00E-04	0.0012	-40%
23051	代謝産物 - 9566	61	0.001	0.0014	-40%
28131	代謝産物 - 10670	61	4.00E-04	8.00E-04	-41%
1494	5-オキソプロリン	50	9.00E-04	0.0013	-41%
606	ウリジン	61	5.00E-04	0.001	-42%
18374	メチオニン-スルホキシド	61	1.00E-04	4.00E-04	-43%
57	グルタミン酸	50	6.00E-04	0.001	-44%
15996	アスパラギン酸	50	8.00E-04	0.0012	-44%
20489	D-グルコース	50	0.0051	0.0048	-44%
18348	3-ヒドロキシ-3メチルグル タリル-コエンザイム-A	61	0.01	0.0087	-44%
27718	クレアチン	61	2.00E-04	5.00E-04	-45%
1303	リンゴ酸	61	7.00E-04	0.0011	-45%
1412	2'-デオキシウリジン	61	1.02E-06	1.09E-05	-46%
21430	代謝産物 - 8266	61	2.00E-04	6.00E-04	-47%
11544	代謝産物 - 2766	61	0.0013	0.0016	-47%
19372	代謝産物 - 6269	50	0.0027	0.0028	-47%
22145	アセチル-L-カルニチン	61	2.00E-04	5.00E-04	-48%
10737	同重体-1 ^[7]	61	3.00E-04	6.00E-04	-48%
14247	代謝産物 - 3475	61	0.0146	0.0116	-48%
19110	代謝産物 - 5978	50	3.00E-04	7.00E-04	-49%
22730	代謝産物 - 9186	61	8.00E-04	0.0012	-49%
11777	グリシン	50	5.00E-04	0.001	-50%
16228	同重体-22 ^[8]	61	1.00E-04	3.00E-04	-51%
16843	代謝産物 - 4510	50	1.00E-04	3.00E-04	-51%
53	グルタミン	50	2.00E-04	6.00E-04	-51%
19708	代謝産物 - 6711	61	0.0124	0.0103	-51%

10

20

30

40

50

【表 16-4】

1416	GABA	50	1.38E-08	1.18E-06	-52%
15500	カルニチン	61	5.00E-04	9.00E-04	-52%
2125	タウリン	61	0.0017	0.002	-52%
22475	代謝産物 - 8986	61	0.0044	0.0043	-52%
28059	代謝産物 - 10650	50	1.87E-05	1.00E-04	-54%
20361	代謝産物 - 7327	61	3.32E-05	2.00E-04	-54%
17971	代謝産物 - 5210	50	1.00E-04	3.00E-04	-54%
22494	代謝産物 - 8994	50	4.00E-04	9.00E-04	-54%
7650	代謝産物 - 1834	61	2.06E-07	4.83E-06	-55%
27738	トレオン酸	50	1.00E-04	3.00E-04	-55%
27678	代謝産物 - 10584	50	3.00E-04	7.00E-04	-55%
12459	同重体-10 ^[9]	61	3.43E-05	2.00E-04	-56%
15125	(2-アミノエチル)ホスホナート	61	1.00E-04	3.00E-04	-56%
19934	イノシトール	50	3.00E-04	7.00E-04	-56%
16860	代謝産物 - 4517	50	1.00E-04	3.00E-04	-57%
17064	代謝産物 - 4624	50	1.00E-04	4.00E-04	-57%
1107	アラントイン	50	5.00E-04	0.001	-57%
1573	グアノシン	61	4.00E-06	3.69E-05	-58%
1670	尿素	50	1.00E-04	3.00E-04	-58%
27727	酸化型グルタチオン	61	1.00E-04	4.00E-04	-61%
1519	スクロース	50	0.0104	0.0089	-62%
22702	代謝産物 - 9127	61	4.30E-06	3.69E-05	-63%
15336	酒石酸	61	6.92E-08	2.97E-06	-66%
6172	代謝産物 - 1245	61	2.82E-07	4.83E-06	-70%
17975	代謝産物 - 5211	50	1.04E-05	1.00E-04	-70%
27773	同重体-71 ^[10]	61	3.00E-04	7.00E-04	-71%

〔1〕 おそらくはギ酸塩二量体のC1-付加物

〔2〕 同重体19は、1, 5-無水-D-グルシトール、2'-デオキシ-D-ガラクトース、2'-デオキシ-D-グルコース、L-フコース、L-ラムノースを含む

〔3〕 同重体4は、グルコン酸、DL-アラビノース、D-リボース、L-キシロース、DL-リキソース、D-キシルロース、ガラクトン酸を含む

〔4〕 同重体58は、ビシン、2-メチルアミノメチルタルトロン酸を含む

〔5〕 同重体6は、バリニンベタインを含む

〔6〕 同重体13は、5-ケト-D-グルコン酸、2-ケト-L-グロン酸、D-グルクロン酸、D-ガラクトツロン酸を含む

〔7〕 同重体1は、マンノース、フルクトース、グルコース、ガラクトース、α-L-ソルボピラノース、イノシトール、D-アロース、D-アルトロース、D-プシコン (psicone)、L-グロース、アロイノシトールを含む

[8] 同重体 2 2 は、グルタミン酸－O－アセチル－L－セリンを含む

[9] 同重体 1 0 は、グルタミン－H－ β －ala－gly－OH－1－メチルグアニン－H－Gly－Sar－OH－リシンを含む

[1 0] 同重体 7 1 は、コンデュリトール－ β －エポキシド－3－デオキシグルコソンを含む

表 1 6 肝臓におけるアテローム性動脈硬化症の代謝産物バイオマーカー

【表 17-1】

化合物ID	化合物	ライブラリーID	p値	q値	LDbの変化%
19788	代謝産物 - 6747	61	6.49E-06	0.001	895%
1564	クエン酸	50	0.0069	0.0454	399%
9117	代謝産物 - 2135	61	0.0173	0.0851	206%
25626	代謝産物 - 10443	61	0.021	0.0964	180%
19597	代謝産物 - 6648	50	0.0055	0.0452	162%
15685	5-ヒドロキシリシン	61	0.0049	0.0452	159%
16655	代謝産物 - 4362	50	0.0064	0.0454	131%
21418	同重体-56 ^[1]	61	1.36E-05	0.0011	129%
22475	代謝産物 - 8986	61	0.0012	0.0191	129%
15803	マルトース	50	0.0224	0.0992	128%
18344	D-キシウロース(xyulose)	50	1.00E-04	0.0071	126%
27678	代謝産物 - 10584	50	0.0083	0.049	126%
22020	代謝産物 - 8749	50	6.00E-04	0.0168	124%
30204	代謝産物 - 10713	61	0.0138	0.0703	122%
30203	代謝産物 - 10712	61	9.00E-04	0.0186	113%
15053	ソルビトール	50	0.0048	0.0452	105%
1640	アスコルビン酸	50	0.0032	0.0375	104%
19753	代謝産物 - 6718	61	0.0073	0.046	97%
21650	代謝産物 - 8409	61	0.0185	0.0866	91%
1516	サルコシン	50	0.0124	0.0659	85%
22309	代謝産物 - 8887	61	0.001	0.0191	85%
27299	代謝産物 - 10520	61	4.00E-04	0.0136	83%
1118	エイコサン酸	50	0.0015	0.0191	78%
25429	代謝産物 - 10369	50	0.0045	0.0452	72%
8669	代謝産物 - 2055	61	0.0087	0.0498	69%
8210	代謝産物 - 1981	61	0.023	0.0992	65%
20488	D-グルコース	50	0.0073	0.046	55%
15606	代謝産物 - 3968	61	0.0069	0.0454	51%
11379	代謝産物 - 2725	61	0.0224	0.0992	50%
11484	代謝産物 - 2752	61	7.00E-04	0.0168	50%
11292	代謝産物 - 2703	61	0.0133	0.0694	49%
8457	代謝産物 - 2035 [2]	61	0.0066	0.0454	47%
16859	代謝産物 - 4516	50	0.0066	0.0454	44%

10

20

30

40

【表 17-2】

554	アデニン	50	0.0076	0.0463	44%
7081	代謝産物 - 1609	61	0.0039	0.0412	41%
20795	代謝産物 - 7747	61	0.0033	0.0375	40%
16229	同重体-24 ^[3]	61	0.0055	0.0452	39%
18388	代謝産物 - 5491	50	0.0057	0.0452	39%
24360	代謝産物 - 10206	50	0.0178	0.086	38%
12080	D-リボース	50	0.0104	0.0575	37%
22993	代謝産物 - 9448	50	0.0156	0.0782	36%
10737	同重体-1 ^[4]	61	0.0084	0.049	36%
16060	代謝産物 - 4014	50	0.0181	0.0862	36%
24285	代謝産物 - 10026	61	0.0229	0.0992	23%
63	コレステロール	50	0.0104	0.0575	15%
22414	代謝産物 - 8933	61	0.0037	0.0406	-29%
1827	リボフラビン	61	0.0052	0.0452	-29%
22320	代謝産物 - 8889	50	0.0056	0.0452	-29%
9002	代謝産物 - 2107	61	0.0012	0.0191	-31%
3138	リン酸ピリドキサミン	61	0.0054	0.0452	-34%
15964	D-アラビトール	50	2.00E-04	0.0098	-34%
7432	代謝産物 - 1735	61	0.0014	0.0191	-35%
22185	n-アセチル-1-アスパラギン酸	61	0.0068	0.0454	-36%
23024	代謝産物 - 9458	61	0.0011	0.0191	-37%
21296	グルコサミン-6-スルフェート	61	0.0014	0.0191	-39%
7650	代謝産物 - 1834	61	7.40E-06	0.001	-41%
9468	代謝産物 - 2183	61	8.00E-04	0.0182	-46%
6530	代謝産物 - 1384	61	0.0115	0.0621	-57%
25561	代謝産物 - 10421	61	0.0069	0.0454	-58%
597	ホスホエノールピルビン酸	61	0.0014	0.0191	-59%
1414	3-ホスホ-d-グリセリン酸	50	1.57E-05	0.0011	-60%
10148	代謝産物 - 2257	61	0.003	0.037	-68%
27794	代謝産物 - 10587	61	4.00E-04	0.0127	-69%
6146	α -アミノ-アジピン酸	50	2.00E-04	0.0098	-73%

〔1〕 同重体 56 は、DL-ピペコリン酸-1-アミノ-1-シクロペンタンカルボン酸を含む

〔2〕 5-メチル-デオキシシチジン-リン酸の可能性

〔3〕 同重体 24 は、L-アラビトール、アドニトール、キシリトールを含む

〔4〕 同重体 1 は、マンノース、フルクトース、グルコース、ガラクトース、 α -L-ソ

ルボピラノース、イノシトール、D-アロース、D-アルトロース、D-プシコン（psicone）、L-グロース、アロイノシトールを含む

【0174】

アテローム性動脈硬化症の開始及び／又は進行を示す血漿バイオマーカーの同定は、この疾患を有するヒト患者の診断及び治療に役立つであろう。血漿代謝産物の再帰分割によって、予想通り、LD_b及びC57BL/6マウスを完全に区別できるバイオマーカーとしてコレステロールが同定された。3種の他の代謝産物も、LD_b及びC57BL/6マウスを区別するために再帰分割することによって同定された（表17）。これらの代謝産物の血漿レベルは、血漿コレステロールのように、2カ月齢であってもLD_bマウスにおいて高く、その後、6カ月間、一貫して高いままであり、このことは、これらの代謝産物の初期構築が、アテローム性動脈硬化症の発症に関与している可能性が高く、進行のバイオマーカーを提供することを示唆する（図13、14、15及び16）。

表17 血漿中の、アテローム性動脈硬化症対象（LD_b）及び健常対照対象（C57BL/6マウス）をエラーなく区別するアテローム性動脈硬化症バイオマーカー

【表18】

化合物ID	化合物	アテローム性動脈硬化レベル	対照レベル	R二乗	対数値
19323	ドコサヘキサエン酸	≥528666	<528666	1.000	21.11
21011	代謝産物 - 7888	≥2523794	<2523794	1.000	21.11
21631	代謝産物 - 8403	≥238349	<238349	1.000	21.11

【0175】

代謝産物-1834は、2カ月齢マウスにおいてLD_b及びC57BL/6群を分離しなかったが、5カ月齢を分離し始め、8カ月齢を完全に分離した（図17）。この代謝産物は、アテローム性動脈硬化症進行のバイオマーカーの1種である。

【0176】

数種の代謝産物（p-クレゾールスルフェート、代謝産物-4887、代謝産物-5386）が、対象を、2カ月齢でLD_b又はC57BL/6と極めて良好に分類したが、区別力はマウスが高齢になるにつれて減少し、8カ月齢マウスでは分離しなかった（図18及び19）。これらの代謝産物は、アテローム性動脈硬化症開始のバイオマーカーである。

【0177】

ランダムフォレスト結果は、試料は、バイオマーカーを用い、種々の正確性の程度で正しく分類され得ることを示す。混同行列は、LD_b対象は、血漿（表18）、大動脈（表19）及び肝臓（表20）試料を用いてC57BL/6対象と区別され得ることを実証する。「Out-of-Bag」（OOB）エラー率は、ランダムフォレストモデルを用いて、どの程度正確に新規観察結果が予測され得るか（例えば、試料が、アテローム性動脈硬化症を有する対象又は対照対象に由来するかどうか）について推定値を与える。

表18 血漿におけるアテローム性動脈硬化症のランダムフォレスト混同行列

【表 1 9】

血漿			
採取した年齢	2カ月		
	対照	アテローム性動脈硬化	エラー
対照	10	0	0
アテローム性動脈硬化	0	10	0
OOB エラー	0	0%	
採取した年齢	5カ月		
	対照	アテローム性動脈硬化	エラー
対照	10	0	0
アテローム性動脈硬化	2	9	0
OOB エラー	0	0%	
採取した年齢	8カ月		
	対照	アテローム性動脈硬化	エラー
対照	8	0	0
アテローム性動脈硬化	0	8	0
OOB エラー	0	0%	
全て			
	対照	アテローム性動脈硬化	エラー
対照	28	0	0
アテローム性動脈硬化	0	27	0
OOB エラー	0	0%	

表 1 9 大動脈組織におけるアテローム性動脈硬化症のランダムフォレスト混同行列

【表 2 0】

大動脈組織			
採取した齢	2カ月		
	対照	アテローム性動脈硬化	エラー
対照	6	1	0.14
アテローム性動脈硬化	2	2	0.5
OOB エラー	3/11=0.27	27%	
採取した齢	5カ月		
	対照	アテローム性動脈硬化	エラー
対照	7	0	0
アテローム性動脈硬化	2	4	0.33
OOB エラー	2/13=0.15	15%	
採取した齢	8カ月		
	対照	アテローム性動脈硬化	エラー
対照	6	0	0
アテローム性動脈硬化	0	4	0
OOB エラー	0/10=0.00	0%	
全て			
	対照	アテローム性動脈硬化	エラー
対照	18	2	0.1
アテローム性動脈硬化	3	11	0.21
OOB エラー	5/34=0.15	15%	

表 2 0 肝臓におけるアテローム性動脈硬化症のランダムフォレスト混同行列

【表 2 1】

肝臓			
採取した齢	2カ月		
	対照	アテローム性動脈硬化	エラー
対照	7	1	0.13
アテローム性動脈硬化	1	3	0.25
OOB エラー	2/12=0.17	17%	
採取した齢	5カ月		
	対照	アテローム性動脈硬化	エラー
対照	3	1	0.25
アテローム性動脈硬化	3	3	0.5
OOB エラー	4/10=0.4	40%	
採取した齢	8カ月		
	対照	アテローム性動脈硬化	エラー
対照	5	0	0
アテローム性動脈硬化	1	5	0.17
OOB エラー	1/11=0.09	9%	
全て			
	対照	アテローム性動脈硬化	エラー
対照	15	2	0.12
アテローム性動脈硬化	3	13	0.19
OOB エラー	5/33=0.15	15%	

【0178】

さらに、アテローム性動脈硬化症（ $n = 15$ ）又は健常対象（ $n = 14$ ）を患うヒト対象で研究を実施した。バイオマーカー3-メチルヒスチジン、p-クレゾールスルフェート、マンノース、グルコース及びグルコン酸は、ヒト血漿において、疾患対健常対象へ、マウスモデルにおいて見られたものと同様の変化を示した。したがって、これらの化合物を、アテローム性動脈硬化症を有する個体を健常対象と区別するのに有用な重要なバイオマーカーと同定した。

【0179】

3C：心筋症のバイオマーカー

（1）種々の群のマウス対象から得た心組織試料（表21）又は血漿試料（表22）を分析して、試料中の代謝産物のレベルを決定するステップと、次いで、（2）結果を統計的に分析して、2群において異なった形で存在していた代謝産物を決定するステップとによって、バイオマーカーを発見した。これらの対象は、ヒトDCMの動物（マウス）モデ

ルを提供した。

【0180】

2群の対象を使用した。一方の群は、心エコー検査法によって調べられるような、心拡大及び左室収縮能の低下（0.40未満の駆出率）を示す8匹の対象からなる（cTnT-W141トランスジェニックマウス）。13匹の齢及び性別を対応させた対象（非トランスジェニック（野生型バックグラウンド系統）マウス）を対照として使用した。すべてのマウスが、7～19カ月齢であり、23～40gの体重であった。

【0181】

t検定を用いて、2つの集団（即ち、拡張型心筋症、DCM対健常対照）間で代謝産物の平均レベルの相違を決定した。再帰分割及びランダムフォレスト解析を用いて分類分析を実施し、2群を最良に区別できるバイオマーカーを明らかにした。再帰分割は、「従属」変数（Y）を、独立（「予測因子」）変数（X）の収集物と関連付けて、分かりにくい関連性を明らかにする—又は簡単に理解する、 $Y = f(X)$ 。JMP program（SAS）を用い実施し、決定木を作製した。p値をコンピュータで算出することによって、データの「分割」の統計的有意性は、より定量的なものになり得、これによって分割の性質は偶発的な事象に対して区別される。木の節又は枝へのデータの各「分割」の有意水準を、p値としてコンピュータで算出し、これによって、分割の性質は偶発的な事象に対して区別される。未加工p値の負の $\log_{10}$ であるLog Worthとして与えた。

【0182】

バイオマーカー：

表21及び22において以下で列挙されるように、拡張型心筋症対象及び健常対象から採取した、心組織及び血漿試料それぞれの間で異なった形で存在していたバイオマーカーを発見した。

【0183】

表21及び22は、列挙されたバイオマーカー各々について、バイオマーカーに関するデータの統計分析において決定されたp値及びq値並びに心組織（表21）又は血漿（表22）における、健常平均レベルと比較した拡張型心筋症平均レベルの相違パーセンテージを示すものを含む。表中に使用される場合、用語「同重体」は、分析に使用した分析プラットフォームでは互いに区別できない化合物を示す（即ち、同重体中の化合物は、ほぼ同じ時間に溶出し、同様の（全く同一である場合もある）定量イオンを有し、従って、区別できない）。Comp_IDとは、社内化学データベース中のその化合物の主キーとして用いられる化合物識別番号を指す。ライブラリーは、化合物を同定するために使用した化学ライブラリーを示す。数値50とは、GCライブラリーを指し、数値61とは、LCライブラリーを指す。

表21 心組織における拡張型心筋症（DCM）の代謝産物バイオマーカー

10

20

30

【表 2 2 - 1】

化合物 ID	化合物	ライ ブラ リー ID	p値	q値	DCMの 変化%
22185	n-アセチル-1-アスパラギン酸	61	0.0044	0.0144	100%
15996	アスパラギン酸	50	0.0002	0.0022	64%
1414	3-ホスホ-d-グリセリン酸	50	0.0742	0.0888	52%
1898	プロリン	61	3.64E-05	0.0007	52%
1648	セリン	50	0.0009	0.0057	49%
1299	チロシン	61	3.36E-05	0.0007	39%
1284	スレオニン	50	0.0054	0.0173	28%
54	トリプトファン	61	0.0383	0.0571	20%
1649	バリン	50	0.0081	0.0227	19%
1125	イソロイシン	50	0.0041	0.014	16%
11777	グリシン	50	0.0109	0.0255	15%
13179	クレアチン	61	0.0011	0.0061	-17%
590	ヒポタウリン	61	0.0728	0.0879	-21%
5278	β -ニコリンアミドアデニンジ ヌクレオチド	61	0.0092	0.0239	-27%
15500	カルニチン	61	0.0331	0.0509	-32%
2127	グルタチオン、還元型	61	0.0033	0.0125	-62%
12080	D-リボース	50	0.0033	0.0125	39%
15122	グリセロール	50	0.0663	0.0819	-16%
19934	イノシトール	50	0.0225	0.0417	-22%
18882	タウロデオキシコール酸	61	0.0584	0.0754	72%
15365	sn-グリセロール 3-リン酸	50	0.0109	0.0255	41%
63	コレステロール	50	0.011	0.0255	14%
1121	ヘプタデカン酸	50	0.0594	0.0761	-15%
21127	モノパルミチン	50	0.0149	0.0324	-23%
1336	n-ヘキサデカン酸	50	0.0014	0.0072	-24%
19323	ドコサヘキサエン酸	50	0.0009	0.0057	-24%
1600	α -ホスホエタノールアミン	50	0.0253	0.0435	-30%
1365	テトラデカン酸	50	0.0516	0.0691	-31%
1570	オレイン酸	50	0.0269	0.0446	-31%
1105	リノール酸	50	0.0014	0.0072	-32%
1518	スクアレン	50	0.0013	0.0072	-43%

10

20

30

40

【表 2 2 - 2】

15504	ホスホパンテイン	61	0.0186	0.0367	-49%
1827	リボフラビン	61	0.0037	0.0129	85%
594	ナイアシンアミド	50	0.0091	0.0239	-17%
3138	リン酸ピリドキサミン	61	0.0047	0.0153	-19%
1508	パントテン酸	61	0.0093	0.0239	-32%
3127	ヒポキサンチン	50	0.0112	0.0255	92%
606	ウリジン	61	0.0262	0.0445	56%
1107	アラントイン	50	0.0207	0.0398	39%
514	シチジン	61	0.0034	0.0126	33%
1573	グアノシン	61	0.0326	0.0507	32%
605	ウラシル	50	0.0291	0.0457	27%
21031	ヒドロキシ尿素	61	0.0069	0.0204	-47%
2856	ウリジン5'-ーリン酸	61	0.0005	0.004	-68%
18360	アデニロコハク酸	61	9.02E-06	0.0004	-85%
555	アデノシン	61	0.0007	0.0051	-87%
2832	アデノシン5'-ーリン酸	61	4.53E-06	0.0004	-90%
2849	グアノシン5'-ーリン酸	61	2.06E-05	0.0006	-94%
20701	マリトール	50	0.0167	0.0343	-32%
8469	代謝産物 - 2036	61	0.0144	0.0319	525%
10781	代謝産物 - 2469	61	0.007	0.0204	355%
10604	代謝産物 - 2370	61	0.0089	0.0239	213%
10401	代謝産物 - 2058	61	0.0006	0.0048	203%
5597	代謝産物 - 1073	61	0.0178	0.0357	203%
14639	代謝産物 - 3603	61	5.89E-05	0.001	194%
16019	代謝産物 - 3995	61	0.0001	0.0017	156%
22480	代謝産物 - 8987	50	1.78E-05	0.0006	150%
6130	代謝産物 - 1208	61	0.0277	0.0454	144%
9137	代謝産物 - 2141	61	0.0174	0.0353	127%
21418	同重体-56 ^[1]	61	0.0015	0.0072	122%
18015	代謝産物 - 3113	61	0.0015	0.0072	122%
22414	代謝産物 - 8933	61	0.0003	0.0028	108%
6122	代謝産物 - 1206[2]	61	0.0414	0.058	104%
9024	代謝産物 - 2111	61	0.0241	0.0432	104%
18073	代謝産物 - 5270	61	0.0159	0.0337	92%
12711	代謝産物 - 3053	61	0.0574	0.0752	89%
13512	代謝産物 - 3315	61	0.028	0.0454	89%
16471	代謝産物 - 4238	61	0.046	0.0627	89%
5618	代謝産物 - 1085[3]	61	0.0371	0.0558	85%

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 3】

7654	代謝産物 - 1836	61	0.002	0.0085	82%
16860	代謝産物 - 4517	50	0.0027	0.011	79%
14715	代謝産物 - 3653[4]	61	0.0037	0.0129	72%
21410	同重体-52 ^[5]	61	0.0018	0.008	69%
17885	代謝産物 - 5147	61	0.0155	0.0332	56%
22494	代謝産物 - 8994	50	0.0003	0.003	56%
10850	代謝産物 - 2548[6]	61	0.0668	0.0819	52%
15213	代謝産物 - 3808	61	5.92E-06	0.0004	52%
21415	代謝産物 - 8209	50	0.011	0.0255	52%
6266	代謝産物 - 1286	61	9.64E-05	0.0013	49%
7127	代謝産物 - 1616	61	0.0019	0.0084	49%
7272	代謝産物 - 1679	61	0.0562	0.0746	45%
8509	代謝産物 - 2041	61	0.0104	0.0255	45%
9313	代謝産物 - 2172	61	0.0246	0.0432	45%
9905	代謝産物 - 2231	61	0.0167	0.0343	43%
16071	代謝産物 - 4020	50	0.002	0.0085	41%
22441	代謝産物 - 8950	61	0.0798	0.0925	39%
19273	代謝産物 - 6108	61	0.0405	0.058	37%
16233	同重体-13 ^[7]	61	0.0126	0.0282	33%
9324	代謝産物 - 2173	61	0.0577	0.0752	33%
19787	代謝産物 - 6746	61	0.0244	0.0432	30%
20299	代謝産物 - 7266	50	0.0212	0.0402	30%
9122	代謝産物 - 2137	61	0.0836	0.0961	28%
21404	同重体-48 ^[8]	61	0.0487	0.0658	27%
21011	代謝産物 - 7888	50	0.0031	0.012	27%
13142	代謝産物 - 3165	61	0.0412	0.058	18%
19372	代謝産物 - 6269	50	0.0192	0.0374	16%
16285	代謝産物 - 2798	50	0.045	0.062	15%
13505	代謝産物 - 3313	61	0.0338	0.0514	11%
17064	代謝産物 - 4624	50	0.0619	0.0779	-15%
19599	代謝産物 - 6649	50	0.0287	0.0457	-18%
16074	代謝産物 - 2758	50	0.0417	0.058	-19%
20361	代謝産物 - 7327	61	0.0008	0.0056	-20%
7081	代謝産物 - 1609	61	0.0604	0.0767	-21%
17919	代謝産物 - 5187	61	0.0072	0.0208	-22%
17978	代謝産物 - 5213	50	0.0689	0.0838	-23%
18273	代謝産物 - 5420	50	0.0784	0.0916	-23%

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 4】

16984	代謝産物 - 4599	50	0.0624	0.0779	-24%
11545	代謝産物 - 2767	61	0.0412	0.058	-25%
22509	代謝産物 - 9011	61	0.0063	0.0191	-29%
12856	代謝産物 - 3123	61	0.0768	0.0904	-32%
16060	代謝産物 - 4014	50	0.0253	0.0435	-32%
16843	代謝産物 - 4510	50	0.0289	0.0457	-34%
17960	代謝産物 - 5207	50	0.0003	0.003	-35%
16116	代謝産物 - 4051	50	0.0226	0.0417	-36%
14595	代謝産物 - 3576	61	0.0106	0.0255	-36%
8176	代謝産物 - 1974	61	0.0008	0.0056	-37%
15085	代謝産物 - 3776	61	0.0093	0.0239	-39%
16705	代謝産物 - 4428	61	0.0059	0.0182	-40%
19505	代謝産物 - 6547	61	0.0267	0.0446	-41%
11056	代謝産物 - 2568	61	0.075	0.0891	-43%
22507	代謝産物 - 9010	50	0.0396	0.0578	-46%
9130	代謝産物 - 2139	61	0.001	0.006	-48%
22381	代謝産物 - 8908	61	0.0389	0.0574	-50%
18702	代謝産物 - 5767	61	0.0234	0.0428	-56%
11379	代謝産物 - 2725	61	6.71E-05	0.001	-69%
22501	代謝産物 - 9007	61	0.0007	0.0052	-79%
22534	代謝産物 - 9016	61	2.36E-05	0.0006	-86%

〔 1 〕 同重体 5 6 は、D L - ピペコリン酸、1 - アミノ - 1 - シクロペンタンカルボン酸を含む。

〔 2 〕 メチルテストステロン及びその他の可能性。

〔 3 〕 イソロビニン (isolobinine) 又は 4 - アミノエストラー 1, 3, 5 (10) - トリエン - 3, 17 β - ジオールの可能性。

〔 4 〕 スタキドリンの可能性。

〔 5 〕 同重体 - 5 2 は、イミノ二酢酸、L - アスパラギン酸を含む。

〔 6 〕 尿酸の C 1 付加物の可能性。

〔 7 〕 同重体 1 3 は、5 - ケト - D - グルコン酸、2 - ケト - L - グロン酸、D - グルクロン酸、D (+) - ガラクツロン酸を含む。

〔 8 〕 同重体 4 8 は、セリン - 2, 2 - アミノ - 2 - メチル - 1, 3 - プロパンジオール, ジエタノールアミンを含む。

表 2 2 血漿における、拡張型心筋症 (DCM) の代謝産物バイオマーカー

【表 2 3 - 1】

化合物ID	化合物	ライブラリーID	p値	q値	DCMの変化%	TG/NTG
17007	代謝産物 - 4609	61	0.0003	0.0895	83%	1.83
1299	チロシン	61	0.0005	0.0895	83%	1.83
20161	代謝産物 - 7088	61	0.0008	0.0895	239%	3.39
19787	代謝産物 - 6746	61	0.0010	0.0895	62%	1.62
20699	メソ-エリスリトール	50	0.0013	0.0895	46%	1.46
18968	代謝産物 - 5919	61	0.0014	0.0895	100%	2.00
1107	アラントイン	50	0.0017	0.0901	54%	1.54
1431	(p-ヒドロキシフェニル)乳酸	61	0.0028	0.1283	114%	2.14
584	マンノース	50	0.0034	0.1411	-41%	0.59
15632	代謝産物 - 3980	61	0.0054	0.1997	64%	1.64
396	グルタル酸	61	0.0069	0.2328	181%	2.81
11292	代謝産物 - 2703	61	0.0080	0.2473	124%	2.24
18829	フェニルアラニン	61	0.0098	0.2547	39%	1.39
15286	代謝産物 - 3848	61	0.0103	0.2547	92%	1.92
13575	代謝産物 - 3324	61	0.0112	0.2547	250%	3.50
14786	代謝産物 - 3697	61	0.0121	0.2547	52%	1.52
22597	代謝産物 - 9041	61	0.0130	0.2547	-70%	0.30
15611	代謝産物 - 3971	61	0.0132	0.2547	66%	1.66
11813	代謝産物 - 2809	61	0.0137	0.2547	-28%	0.72
6571	代謝産物 - 1397	61	0.0139	0.2547	75%	1.75
21418	同重体56は、DL-ピペコリン酸、1-アミノ-1-シクロペンタンカルボン酸を含む	61	0.0151	0.2547	38%	1.38
11299	代謝産物 - 2706	61	0.0159	0.2547	65%	1.65
6305	代謝産物 - A-1254	61	0.0163	0.2547	64%	1.64
19857	代謝産物 - 6783	61	0.0165	0.2547	135%	2.35
21044	(s)-2-ヒドロキシ酪酸	50	0.0186	0.2722	105%	2.05
16016	代謝産物 - 3994	61	0.0209	0.2722	92%	1.92
5440	代謝産物 - A-1014	61	0.0221	0.2722	41%	1.41
22555	代謝産物 - 9027	50	0.0223	0.2722	-53%	0.47

10

20

30

40

【表 2 3 - 2】

10737	同重体1は、マンノース、フルクトース、グルコース、ガラクトース- α -L-ソルボピラノース、イノシトール、D-アロース、D-(+)アルトロース、D-プシコン、L-(+)グルコース、アロ-イノシトールを含む	61	0.0227	0.2722	-33%	0.67
20830	代謝産物 - 7762	61	0.0231	0.2722	48%	1.48
14961	代謝産物 - 3752	61	0.0234	0.2722	-46%	0.54
15670	2-メチル馬尿酸	61	0.0234	0.2722	53%	1.53
13142	代謝産物 - 3165	61	0.0285	0.3038	37%	1.37
605	ウラシル	50	0.0286	0.3038	217%	3.17
21011	代謝産物 - 7888	50	0.0298	0.3038	37%	1.37
8959	代謝産物 - 2100	61	0.0305	0.3038	-29%	0.71
20169	代謝産物 - 7092	61	0.0320	0.3038	88%	1.88
5776	代謝産物 - A-1194	61	0.0322	0.3038	89%	1.89
6126	代謝産物 - 1207	61	0.0326	0.3038	52%	1.52
12459	同重体10は、グルタミン、H- β -ala-gly-OH、1-メチルグアニン、H-Gly-Sar-OHリシンを含む	61	0.0327	0.3038	-31%	0.69
3155	3-ウレイドプロピオン酸	61	0.0351	0.3093	60%	1.60
15541	代謝産物 - 3957	61	0.0360	0.3093	43%	1.43
1303	リンゴ酸	50	0.0388	0.3093	108%	2.08
15737	ヒドロキシ酢酸	50	0.0392	0.3093	38%	1.38
527	乳酸	50	0.0399	0.3093	65%	1.65
1670	尿素	50	0.0410	0.3093	23%	1.23
15949	2'-デオキシシチジン	61	0.0413	0.3093	24%	1.24
7272	代謝産物 - 1679	61	0.0415	0.3093	251%	3.51
12011	代謝産物 - 2848	61	0.0425	0.3093	53%	1.53
1643	フマル酸	50	0.0437	0.3093	70%	1.70
1574	ヒスタミン	61	0.0452	0.3093	74%	1.74
22566	代謝産物 - 9029	61	0.0458	0.3093	-63%	0.37
15140	L-キヌレニン	61	0.0458	0.3093	49%	1.49
22026	塩酸1-メチルグアニジン	50	0.0462	0.3093	19%	1.19
7127	代謝産物 - 1616	61	0.0473	0.3093	-38%	0.62
1604	尿酸	50	0.0478	0.3093	146%	2.46
7429	代謝産物 - 1733	61	0.0492	0.3093	37%	1.37
12626	代謝産物 - 3003	50	0.0500	0.3093	51%	1.51

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 3】

2849	グアノシン5'-ーリン酸	61	0.0509	0.3093	-58%	0.42
16327	代謝産物 - 4161	61	0.0514	0.3093	35%	1.35
14715	代謝産物 - 3653 - スタキ ドリンの可能性	61	0.0521	0.3093	29%	1.29
1507	パルミトレイン酸	50	0.0522	0.3093	-54%	0.46
9491	代謝産物 - 2185	61	0.0525	0.3093	97%	1.97
2734	γ -L-グルタミル-L-チロシ ン	61	0.0541	0.3112	34%	1.34
11235	代謝産物 - 2690	61	0.0548	0.3112	-34%	0.66
13775	代謝産物 - 3370	61	0.0561	0.3112	38%	1.38
17960	代謝産物 - 5207	50	0.0569	0.3112	-32%	0.68
1587	N-アセチル-L-ロイシン	61	0.0577	0.3112	75%	1.75
20798	代謝産物 - 7748	61	0.0581	0.3112	-41%	0.59
2832	アデノシン5'-ーリン酸	61	0.0589	0.3112	-80%	0.20
19294	代謝産物 - 6134	61	0.0596	0.3112	31%	1.31
15278	代謝産物 - 3843	61	0.0603	0.3112	-31%	0.69
15255	代謝産物 - 3833	61	0.0614	0.3127	74%	1.74
16468	代謝産物 - 4236	61	0.0644	0.3224	-31%	0.69
10309	代謝産物 - 2277	61	0.0651	0.3224	35%	1.35
1302	メチオニン	61	0.0705	0.3425	21%	1.21
17885	代謝産物 - 5147	61	0.0710	0.3425	76%	1.76
13038	代謝産物 - 3143	61	0.0726	0.3440	53%	1.53
11411	代謝産物 - 2746	61	0.0732	0.3440	79%	1.79
6373	代謝産物 - A-1304	61	0.0749	0.3454	-25%	0.75
22259	同重体59は、N(6)トリメチ ル-L-リシン、H-ホモ arg-OHを含む	61	0.0756	0.3454	-29%	0.71
7081	代謝産物 - 1609	61	0.0762	0.3454	67%	1.67
2856	ウリジン5'-ーリン酸	61	0.0807	0.3484	-54%	0.46
16983	代謝産物 - 4598	50	0.0813	0.3484	34%	1.34
20092	代謝産物 - 7050	61	0.0818	0.3484	-22%	0.78
14439	代謝産物 - 3498	61	0.0833	0.3484	26%	1.26
12682	代謝産物 - 3044	61	0.0841	0.3484	77%	1.77
18281	2-ヒドロキシ馬尿酸	61	0.0843	0.3484	21%	1.21
12129	β -ヒドロキシイソ吉草酸	50	0.0864	0.3484	17%	1.17
14117	代謝産物 - 3441	61	0.0867	0.3484	-20%	0.80
20488	D-グルコース	50	0.0874	0.3484	-25%	0.75
9216	代謝産物 - 2168	61	0.0884	0.3484	-21%	0.79
19596	代謝産物 - 6647	50	0.0885	0.3484	28%	1.28
16819	代謝産物 - 4496	50	0.0909	0.3484	19%	1.19

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 4】

22584	代謝産物 - 9038	61	0.0910	0.3484	-55%	0.45
21650	代謝産物 - 8409	61	0.0910	0.3484	-38%	0.62
22598	代謝産物 - 9042	61	0.0920	0.3484	-65%	0.35
54	トリプトファン	61	0.0927	0.3484	19%	1.19
16655	代謝産物 - 4362	50	0.0946	0.3484	-37%	0.63
19402	代謝産物 - 6346	50	0.0969	0.3484	-21%	0.79
11661	インドール-3-ピルビン酸	61	0.0972	0.3484	60%	1.60
1561	α -トコフェロール	50	0.0974	0.3484	38%	1.38
8180	代謝産物 - 1975	61	0.0982	0.3484	35%	1.35
16666	代謝産物 - 4365	50	0.0983	0.3484	-28%	0.72
2132	シトルリン	50	0.0985	0.3484	51%	1.51
1508	パントテン酸	61	0.1014	0.3489	37%	1.37
1572	グリセリン酸	50	0.1017	0.3489	14%	1.14
21732	代謝産物 - 8475	61	0.1020	0.3489	-38%	0.62
9130	代謝産物 - 2139	61	0.1024	0.3489	105%	2.05
21654	代謝産物 - 8413	61	0.1043	0.3522	-25%	0.75
10461	代謝産物 - 2313	61	0.1057	0.3534	-27%	0.73
16511	代謝産物 - 4274	50	0.1072	0.3534	69%	1.69
1638	アルギニン	50	0.1075	0.3534	128%	2.28
13345	代謝産物 - 3244	61	0.1087	0.3543	24%	1.24
1493	オルニチン	50	0.1183	0.3823	105%	2.05
5809	3-インドキシル硫酸	61	0.1251	0.3991	80%	1.80
1648	セリン	50	0.1261	0.3991	73%	1.73
1826	葉酸	61	0.1268	0.3991	-66%	0.34
512	アスパラギン	50	0.1357	0.4181	64%	1.64
514	シチジン	61	0.1358	0.4181	69%	1.69
16244	同重体21は、 γ -アミノブチ リル-L-ヒスチジン、L-アン セリンを含む	61	0.1365	0.4181	-31%	0.69
1598	N-チグロイルグリシン	61	0.1373	0.4181	16%	1.16
17091	代謝産物 - 4641	61	0.1396	0.4217	40%	1.40
17665	p-ヒドロキシベンズアルデ ヒド	61	0.1424	0.4242	18%	1.18
1494	5-オキソプロリン	50	0.1430	0.4242	24%	1.24
8336	代謝産物 - 2005	61	0.1439	0.4242	82%	1.82
13214	代謝産物 - 3183 - γ -L-グ ルタミル-L-フェニアラ ニンの可能性	61	0.1516	0.4351	28%	1.28
1336	n-ヘキサデカン酸	50	0.1518	0.4351	-14%	0.86
21701	代謝産物 - 8454	61	0.1537	0.4351	-34%	0.66

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 5】

10141	代謝産物 - A-2035	61	0.1540	0.4351	-15%	0.85
17028	代謝産物 - 4611	50	0.1542	0.4351	19%	1.19
1432	α ヒドロキシベンゼン酢酸	61	0.1546	0.4351	-27%	0.73
6771	代謝産物 - 1460	61	0.1581	0.4415	-25%	0.75
12774	代謝産物 - 3094	50	0.1632	0.4513	-13%	0.87
20084	代謝産物 - 7047	61	0.1656	0.4513	17%	1.17
1651	ピリドキサル	61	0.1692	0.4513	24%	1.24
12924	代謝産物 - 3131	61	0.1702	0.4513	20%	1.20
8072	代謝産物 - 1958	61	0.1703	0.4513	17%	1.17
1126	アラニン	50	0.1714	0.4513	61%	1.61
22567	代謝産物 - 9030	61	0.1721	0.4513	-51%	0.49
6413	代謝産物 - 1342 - フェニ ルアセチルグルタミン又は ホルミル-N-アセチル-5-メ トキシキヌレナミンの可能 性	61	0.1724	0.4513	29%	1.29
9137	代謝産物 - 2141	61	0.1725	0.4513	23%	1.23
18232	代謝産物 - 5403	50	0.1746	0.4537	16%	1.16
19372	代謝産物 - 6269	50	0.1776	0.4565	19%	1.19
542	3-ヒドロキシブタン酸	50	0.1785	0.4565	50%	1.50
11323	代謝産物 - 2711	61	0.1806	0.4565	72%	1.72
606	ウリジン	61	0.1806	0.4565	93%	1.93
21631	代謝産物 - 8403	50	0.1955	0.4908	24%	1.24
15118	代謝産物 - 3784	61	0.2010	0.4996	22%	1.22
22572	代謝産物 - 9034	50	0.2035	0.4996	28%	1.28
15121	代謝産物 - 3786	61	0.2050	0.4996	-53%	0.47
20950	代謝産物 - 7846	50	0.2054	0.4996	-19%	0.81
1649	バリン	50	0.2076	0.4996	55%	1.55
1284	スレオニン	50	0.2098	0.4996	61%	1.61
16992	代謝産物 - 4603	61	0.2133	0.4996	38%	1.38
7650	代謝産物 - 1834	61	0.2138	0.4996	-19%	0.81
14753	代謝産物 - 3663	61	0.2148	0.4996	19%	1.19
17627	代謝産物 - 4986	50	0.2153	0.4996	41%	1.41
19919	代謝産物 - 6832	61	0.2160	0.4996	-34%	0.66
18969	代謝産物 - 5920	61	0.2161	0.4996	46%	1.46
22320	代謝産物 - 8889	50	0.2165	0.4996	38%	1.38
12907	cGMP	61	0.2214	0.5078	27%	1.27
14759	代謝産物 - 3667	61	0.2265	0.5163	10%	1.10
6379	代謝産物 - 1329	61	0.2343	0.5308	28%	1.28
15872	マロン酸	61	0.2395	0.5345	46%	1.46

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 6】

10825	代謝産物 - 2546	61	0.2406	0.5345	-7%	0.93
14988	代謝産物 - 3756	61	0.2407	0.5345	-10%	0.90
15990	L- α -グリセロホスホリル コリン	61	0.2436	0.5345	-35%	0.65
12780	代謝産物 - 3098	50	0.2443	0.5345	72%	1.72
9002	代謝産物 - 2107	61	0.2446	0.5345	-33%	0.67
16044	代謝産物 - 4005	50	0.2553	0.5546	58%	1.58
60	ロイシン	50	0.2579	0.5570	47%	1.47
1827	リボフラビン	61	0.2609	0.5573	44%	1.44
22032	代謝産物 - 8766	50	0.2610	0.5573	-13%	0.87
16070	代謝産物 - 4019	50	0.2653	0.5613	-15%	0.85
1301	リシン	50	0.2661	0.5613	72%	1.72
6253	代謝産物 - 1283	61	0.2689	0.5613	58%	1.58
14043	代謝産物 - 3428	61	0.2689	0.5613	-26%	0.74
19513	代謝産物 - 6552	61	0.2776	0.5731	-31%	0.69
1708	7,8-ジヒドロ葉酸	61	0.2791	0.5731	-32%	0.68
8649	代謝産物 - 2053	61	0.2796	0.5731	-15%	0.85
15753	馬尿酸	61	0.2839	0.5731	29%	1.29
16232	同重体17は、アルギニン、 N- α -アセチル-オルニチン を含む	61	0.2839	0.5731	21%	1.21
1591	N-アセチル-L-バリン	61	0.2857	0.5731	42%	1.42
19374	代謝産物 - 6270	50	0.2867	0.5731	-20%	0.80
15122	グリセロール	50	0.2870	0.5731	26%	1.26
15412	代謝産物 - 3910	61	0.2889	0.5739	-34%	0.66
2342	セロトニン	61	0.2920	0.5770	-54%	0.46
13512	代謝産物 - 3315	61	0.2938	0.5776	22%	1.22
22590	代謝産物 - 9040	61	0.2957	0.5782	-55%	0.45
12789	代謝産物 - 3107	50	0.3012	0.5859	39%	1.39
16138	代謝産物 - 4080	50	0.3045	0.5893	-18%	0.82
15681	4-グアニジノブタン酸	61	0.3070	0.5908	36%	1.36
1125	イソロイシン	50	0.3094	0.5908	43%	1.43
14502	代謝産物 - 3539	61	0.3109	0.5908	46%	1.46
14406	代謝産物 - 3493	61	0.3119	0.5908	-16%	0.84
1898	プロリン	61	0.3133	0.5908	10%	1.10
2129	オキシトリプタン	61	0.3172	0.5952	-17%	0.83
15125	(2-アミノエチル)ホスホナ ート	61	0.3212	0.5961	-23%	0.77

10

20

30

40

【表 2 3 - 7】

16226	同重体28は、L-スレオニン、 L-アロスレオニン、L-ホモ セリン、(S)-(-)-4-アミノ-2- ヒドロキシ酪酸を含む	61	0.3213	0.5961	-15%	0.85
6104	トリプタミン	50	0.3225	0.5961	26%	1.26
12719	代謝産物 - 3055 - 馬尿酸 のNH3付加物の可能性	61	0.3251	0.5980	32%	1.32
15113	代謝産物 - 3783	61	0.3303	0.6045	-17%	0.83
16821	代謝産物 - 4498	50	0.3358	0.6098	11%	1.11
15743	N,N-ジメチルアルギニン	61	0.3377	0.6098	72%	1.72
12782	代謝産物 - 3100	50	0.3397	0.6098	57%	1.57
22570	代謝産物 - 9033	50	0.3430	0.6098	-24%	0.76
10147	代謝産物 - A-2036	61	0.3459	0.6098	-12%	0.88
21046	ジガラクトン酸	61	0.3472	0.6098	-25%	0.75
12773	代謝産物 - 3093	50	0.3483	0.6098	24%	1.24
18330	5-メチルテトラヒドロ葉酸	61	0.3499	0.6098	-21%	0.79
20035	代謝産物 - 7008	61	0.3521	0.6098	-13%	0.87
22154	ブラジキニン	61	0.3530	0.6098	-45%	0.55
22133	DL-ヘキサノイル-カルニチ ン	61	0.3547	0.6098	50%	1.50
5628	代謝産物 - 1086	61	0.3567	0.6098	-33%	0.67
10743	同重体4は、グルコン酸、 DL-アラビノース、D-リボ ース、L-キシロース、ガ ラクトン酸を含む	61	0.3597	0.6098	13%	1.13
16985	代謝産物 - 4600	61	0.3606	0.6098	32%	1.32
1476	グルカル酸	50	0.3609	0.6098	18%	1.18
17860	代謝産物 - 5127	61	0.3632	0.6098	28%	1.28
5466	代謝産物 - A-1030	61	0.3635	0.6098	23%	1.23
17845	代謝産物 - 5108	61	0.3684	0.6098	17%	1.17
20308	代謝産物 - 7270	61	0.3690	0.6098	19%	1.19
18761	代謝産物 - 5793	61	0.3694	0.6098	57%	1.57
10476	代謝産物 - 2316	61	0.3710	0.6098	-15%	0.85
15382	代謝産物 - 3898	61	0.3722	0.6098	17%	1.17
18467	シス-5,8,11,14,17-エイコ サペンタエン酸	61	0.3728	0.6098	32%	1.32
15529	代謝産物 - 3951	61	0.3733	0.6098	14%	1.14
15336	酒石酸	61	0.3743	0.6098	16%	1.16
21012	代謝産物 - 7889	50	0.3786	0.6098	16%	1.16
12533	代謝産物 - 2915	50	0.3809	0.6098	-14%	0.86

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 8】

10700	代謝産物 - 2393	61	0.3831	0.6098	26%	1.26
12753	代謝産物 - 3074	50	0.3842	0.6098	15%	1.15
10357	代謝産物 - A-2055	61	0.3856	0.6098	-24%	0.76
21763	代謝産物 - 8507	61	0.3862	0.6098	-10%	0.90
15074	代謝産物 - 3774	61	0.3893	0.6098	18%	1.18
10286	代謝産物 - 2272	61	0.3909	0.6098	47%	1.47
14480	代謝産物 - 3521	61	0.3909	0.6098	-42%	0.58
13872	代謝産物 - 3393	61	0.3933	0.6098	52%	1.52
8300	代謝産物 - 1988	61	0.3934	0.6098	-13%	0.87
22586	代謝産物 - 9039	61	0.3939	0.6098	-48%	0.52
13920	代謝産物 - 3404	61	0.3967	0.6107	16%	1.16
12645	代謝産物 - 3017	50	0.3978	0.6107	24%	1.24
18369	γ -glu-leu	61	0.3997	0.6111	11%	1.11
19368	代謝産物 - 6267	50	0.4016	0.6115	29%	1.29
19613	代謝産物 - 6670	61	0.4043	0.6131	-20%	0.80
12756	代謝産物 - 3077	50	0.4130	0.6237	25%	1.25
7644	代謝産物 - 1831	61	0.4185	0.6289	18%	1.18
12639	代謝産物 - 3012	50	0.4198	0.6289	46%	1.46
6130	代謝産物 - 1208	61	0.4239	0.6324	-41%	0.59
11053	代謝産物 - 2567	61	0.4256	0.6324	10%	1.10
17390	代謝産物 - 4806	50	0.4286	0.6335	-7%	0.93
14247	代謝産物 - 3475	61	0.4319	0.6335	14%	1.14
20234	代謝産物 - 7170	61	0.4326	0.6335	25%	1.25
17327	代謝産物 - 4767	50	0.4364	0.6335	13%	1.13
17359	代謝産物 - 4791	50	0.4383	0.6335	-21%	0.79
22163	EDTA	50	0.4387	0.6335	47%	1.47
8176	代謝産物 - 1974	61	0.4407	0.6335	-16%	0.84
1647	グルタミン	50	0.4446	0.6335	44%	1.44
17614	代謝産物 - 4966	50	0.4467	0.6335	-29%	0.71
5430	代謝産物 - A-1008	61	0.4497	0.6335	-5%	0.95
19462	代謝産物 - 6446	50	0.4509	0.6335	-9%	0.91
6398	代謝産物 - 1335	61	0.4510	0.6335	-19%	0.81
15639	代謝産物 - 3984	61	0.4520	0.6335	54%	1.54
12777	代謝産物 - 3097	50	0.4558	0.6335	25%	1.25
15805	マルトース	50	0.4590	0.6335	25%	1.25
1366	トランス-4-ヒドロキシブ ロリン	50	0.4603	0.6335	31%	1.31
4966	キシリトール	50	0.4612	0.6335	10%	1.10
1419	5'-s-メチル-5'-チオアデノ シン	61	0.4617	0.6335	18%	1.18

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 9】

11777	グリシン	50	0.4623	0.6335	36%	1.36
22020	代謝産物 - 8749	50	0.4627	0.6335	9%	1.09
21047	3-メチル-2-オキソブチリック	61	0.4640	0.6335	-12%	0.88
16290	代謝産物 - 4133	50	0.4655	0.6335	-7%	0.93
12803	代謝産物 - A-2441	50	0.4671	0.6335	-12%	0.88
8527	代謝産物 - A-1931	61	0.4700	0.6335	-3%	0.97
19013	代謝産物 - 5931	61	0.4701	0.6335	7%	1.07
22568	代謝産物 - 9031	61	0.4758	0.6335	-43%	0.57
12783	代謝産物 - 3101	50	0.4760	0.6335	27%	1.27
5533	代謝産物 - A-1096	61	0.4762	0.6335	29%	1.29
16805	代謝産物 - 4488	61	0.4772	0.6335	21%	1.21
22132	DL- α -ヒドロキシイソカプロン酸	61	0.4774	0.6335	15%	1.15
16071	代謝産物 - 4020	50	0.4818	0.6360	7%	1.07
22439	代謝産物 - 8949	61	0.4839	0.6360	17%	1.17
5765	代謝産物 - 1142-5-ヒドロキシペンタノエート又は β -ヒドロキシイソ吉草酸の可能性	61	0.4877	0.6360	-13%	0.87
1481	イノシトール 1-リン酸	50	0.4879	0.6360	-13%	0.87
13217	代謝産物 - 3184	61	0.4913	0.6360	15%	1.15
5689	代謝産物 - 1111-メチルニトロニトロソグアニジン又はエチル1チオカルバモイルアセテートの可能性	61	0.4925	0.6360	-19%	0.81
22166	glu-glu	61	0.4985	0.6360	29%	1.29
21127	モノパルミチン	50	0.4987	0.6360	-10%	0.90
22601	代謝産物 - 9044	50	0.4990	0.6360	25%	1.25
18384	代謝産物 - 5487	50	0.5030	0.6360	-12%	0.88
18943	代謝産物 - 5912	61	0.5031	0.6360	-13%	0.87
22145	アセチル-L-カルニチン	61	0.5078	0.6360	20%	1.20
17486	代謝産物 - 4886	61	0.5102	0.6360	-14%	0.86
14639	代謝産物 - 3603	61	0.5123	0.6360	16%	1.16
12785	代謝産物 - 3103	50	0.5144	0.6360	38%	1.38
9016	代謝産物 - 2109	61	0.5147	0.6360	-6%	0.94
10136	代謝産物 - A-2034	61	0.5160	0.6360	4%	1.04
1417	キヌレン酸	61	0.5187	0.6360	12%	1.12
16893	代謝産物 - 4530	61	0.5188	0.6360	107%	2.07
1564	クエン酸	50	0.5189	0.6360	12%	1.12

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 1 0】

22001	3-ヒドロキシオクタン酸	61	0.5214	0.6360	19%	1.19
18349	DL-インドール-3-乳酸	61	0.5214	0.6360	13%	1.13
16080	代謝産物 - 4026	61	0.5228	0.6360	-26%	0.74
15197	1-メチルニコチンアミド-1	61	0.5243	0.6360	24%	1.24
18172	代謝産物 - 5391	61	0.5247	0.6360	-13%	0.87
2240	ホモゲンチジン酸	61	0.5248	0.6360	-6%	0.94
15063	代謝産物 - 3772	61	0.5263	0.6360	17%	1.17
5618	代謝産物 - 1085-イソロビン ニン(isolobinine)又は4-ア ミノエストラ-1,3,5(10)-ト リエン-3,17 β -ジオールの 可能性	61	0.5287	0.6360	-8%	0.92
59	ヒスチジン	61	0.5290	0.6360	-8%	0.92
5478	代謝産物 - A-1036	61	0.5339	0.6394	-7%	0.93
21013	代謝産物 - 7890	50	0.5363	0.6394	-15%	0.85
22262	同重体61は、4-メチル-2- オキソ吉草酸、3-メチル-2- オキソ吉草酸を含む	61	0.5381	0.6394	-10%	0.90
10850	代謝産物 - 2548-尿酸のCl 付加物の可能性	61	0.5398	0.6394	21%	1.21
22360	代謝産物 - 8901	61	0.5414	0.6394	16%	1.16
5475	代謝産物 - A-1033	61	0.5423	0.6394	12%	1.12
8509	代謝産物 - 2041	61	0.5445	0.6394	7%	1.07
20694	シュウ酸	61	0.5456	0.6394	-7%	0.93
18010	代謝産物 - 5231	61	0.5487	0.6411	33%	1.33
2183	チミジン	61	0.5516	0.6423	10%	1.10
2150	ピリドキサミン	61	0.5544	0.6432	-4%	0.96
19708	代謝産物 - 6711	61	0.5558	0.6432	-9%	0.91
22130	DL-3-フェニル乳酸	61	0.5598	0.6457	-16%	0.84
16711	代謝産物 - 4431	61	0.5614	0.6457	-15%	0.85
20391	代謝産物 - 7334	61	0.5785	0.6615	-13%	0.87
16189	代謝産物 - 4097	61	0.5787	0.6615	9%	1.09
7177	代謝産物 - 1656	61	0.5817	0.6623	36%	1.36
10655	代謝産物 - 2388	61	0.5830	0.6623	11%	1.11
16506	代謝産物 - 4271	50	0.5872	0.6651	26%	1.26
18146	代謝産物 - 5366	50	0.5890	0.6651	-14%	0.86
19494	代謝産物 - 6506	50	0.6032	0.6752	-11%	0.89
18109	イソクエン酸	61	0.6041	0.6752	20%	1.20
1110	アラキドン酸	50	0.6062	0.6752	8%	1.08
17283	代謝産物 - 4750	61	0.6064	0.6752	-15%	0.85

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 1 1】

13211	代謝産物 - 3182	61	0.6084	0.6752	-13%	0.87
12726	代謝産物 - 3058	50	0.6104	0.6752	25%	1.25
15996	アスパラギン酸	50	0.6134	0.6752	27%	1.27
16705	代謝産物 - 4428	61	0.6135	0.6752	13%	1.13
16865	代謝産物 - 4522	50	0.6143	0.6752	6%	1.06
12648	代謝産物 - 3020	50	0.6166	0.6755	-6%	0.94
6266	代謝産物 - 1286	61	0.6183	0.6755	6%	1.06
1105	リノール酸	50	0.6208	0.6755	-6%	0.94
15730	スベリン酸	61	0.6219	0.6755	19%	1.19
12650	代謝産物 - 3022	50	0.6242	0.6761	24%	1.24
20031	代謝産物 - 7007	61	0.6307	0.6811	-10%	0.90
16860	代謝産物 - 4517	50	0.6346	0.6815	-9%	0.91
17064	代謝産物 - 4624	50	0.6349	0.6815	19%	1.19
19934	イノシトール	50	0.6365	0.6815	11%	1.11
12663	代謝産物 - 3030	50	0.6414	0.6836	29%	1.29
20866	代謝産物 - 7786	61	0.6422	0.6836	4%	1.04
22602	代謝産物 - 9045	50	0.6447	0.6843	-13%	0.87
12593	代謝産物 - 2973	50	0.6526	0.6907	3%	1.03
15500	カルニチン	61	0.6619	0.6957	-5%	0.95
7595	代謝産物 - 1817	61	0.6633	0.6957	5%	1.05
19364	代謝産物 - 6246	50	0.6655	0.6957	13%	1.13
20248	代謝産物 - 7177	61	0.6667	0.6957	10%	1.10
14054	代謝産物 - 3430-gly-leu、 アセチル-lys、ala-valの可能性	61	0.6670	0.6957	4%	1.04
11438	リン酸	50	0.6686	0.6957	5%	1.05
19511	代謝産物 - 6551	61	0.6777	0.7032	6%	1.06
20192	代謝産物 - 7146	61	0.6833	0.7061	-9%	0.91
16949	代謝産物 - 4592	61	0.6842	0.7061	-7%	0.93
2137	ビリベルジン	61	0.6893	0.7093	-18%	0.82
19961	代謝産物 - 6913	50	0.6913	0.7093	2%	1.02
7107	代謝産物 - A-1664	61	0.6945	0.7093	-22%	0.78
18756	代謝産物 - 5791	61	0.6950	0.7093	-8%	0.92
12768	代謝産物 - 3088	50	0.7007	0.7125	14%	1.14
19362	代謝産物 - 6226	50	0.7030	0.7125	-10%	0.90
12791	代謝産物 - 3109	50	0.7038	0.7125	18%	1.18
528	α -ケト-グルタル酸	61	0.7155	0.7217	17%	1.17
10746	同重体6は、パリン、ベタ インを含む	61	0.7178	0.7217	10%	1.10
10304	代謝産物 - 2276	61	0.7191	0.7217	24%	1.24

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 1 2】

19377	代謝産物 - 6272	50	0.7207	0.7217	9%	1.09
18929	代謝産物 - 5907	50	0.7249	0.7239	-9%	0.91
9060	代謝産物 - A-1994	61	0.7284	0.7248	16%	1.16
22577	代謝産物 - 9035	50	0.7323	0.7248	17%	1.17
1121	ヘプタデカン酸	50	0.7328	0.7248	4%	1.04
14840	代謝産物 - 3708	61	0.7359	0.7248	5%	1.05
16712	代謝産物 - 4432	61	0.7373	0.7248	-3%	0.97
16285	代謝産物 - A-2798	50	0.7393	0.7248	-11%	0.89
1584	メチルインドール-3-酢酸	61	0.7401	0.7248	-13%	0.87
18868	代謝産物 - 5847	50	0.7421	0.7248	13%	1.13
16843	代謝産物 - 4510	50	0.7452	0.7248	15%	1.15
19800	代謝産物 - 6750	61	0.7544	0.7248	24%	1.24
12457	代謝産物 - 2892	61	0.7565	0.7248	-9%	0.91
15677	3-メチル-L-ヒスチジン	61	0.7568	0.7248	-4%	0.96
57	グルタミン酸	50	0.7577	0.7248	18%	1.18
21762	代謝産物 - 8506	61	0.7591	0.7248	7%	1.07
12770	代謝産物 - 3090	50	0.7605	0.7248	7%	1.07
19367	代謝産物 - 6266	50	0.7620	0.7248	-6%	0.94
11770	代謝産物 - 2806	61	0.7646	0.7248	5%	1.05
10148	代謝産物 - 2257	61	0.7649	0.7248	13%	1.13
10570	代謝産物 - 2366	61	0.7663	0.7248	-6%	0.94
20267	代謝産物 - 7187	61	0.7675	0.7248	14%	1.14
577	フルクトース	50	0.7684	0.7248	-7%	0.93
16308	代謝産物 - 4147	50	0.7687	0.7248	7%	1.07
6362	代謝産物 - 1323 -p-クレゾールスルフェートの可能性	61	0.7707	0.7249	22%	1.22
12112	代謝産物 - A-2314	61	0.7740	0.7261	6%	1.06
12647	代謝産物 - 3019	50	0.7767	0.7268	18%	1.18
13104	代謝産物 - 3160	61	0.7839	0.7295	-5%	0.95
17060	代謝産物 - 4622	61	0.7853	0.7295	7%	1.07
1365	テトラデカン酸	50	0.7859	0.7295	-5%	0.95
1512	ピコリン酸	50	0.7875	0.7295	-5%	0.95
12673	代謝産物 - 3040	50	0.7915	0.7315	7%	1.07
12876	代謝産物 - 3125	61	0.7960	0.7338	-8%	0.92
18892	代謝産物 - 5866	61	0.8003	0.7360	-5%	0.95
12035	ノナネート	50	0.8032	0.7368	5%	1.05
18678	代謝産物 - 5730	61	0.8065	0.7371	-7%	0.93
19955	代謝産物 - 6907	50	0.8075	0.7371	7%	1.07
19323	ドコサヘキサエン酸	50	0.8175	0.7428	3%	1.03
12656	代謝産物 - 3025	50	0.8225	0.7428	13%	1.13

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 1 3】

12751	代謝産物 - 3073	50	0.8227	0.7428	-10%	0.90
18706	代謝産物 - 5769	61	0.8236	0.7428	-6%	0.94
15064	代謝産物 - 3773	61	0.8252	0.7428	10%	1.10
12666	代謝産物 - 3033 -スレオニン誘導体の可能性	50	0.8278	0.7428	10%	1.10
16829	代謝産物 - 4503	50	0.8286	0.7428	-3%	0.97
12771	代謝産物 - 3091	50	0.8298	0.7428	7%	1.07
21188	1-ステアロイル-rac-グリセロール	50	0.8452	0.7498	3%	1.03
16509	代謝産物 - 4273	50	0.8458	0.7498	-8%	0.92
10544	代謝産物 - 2329	61	0.8460	0.7498	-9%	0.91
15625	代謝産物 - 3976	61	0.8476	0.7498	3%	1.03
6461	代謝産物 - A-1329	61	0.8499	0.7498	7%	1.07
17207	代謝産物 - 4707	61	0.8507	0.7498	4%	1.04
12008	代謝産物 - 2847	61	0.8532	0.7498	6%	1.06
17389	代謝産物 - 4796	50	0.8537	0.7498	-14%	0.86
597	ホスホエノールピルビン酸	61	0.8558	0.7499	-4%	0.96
10111	代謝産物 - A-2033	61	0.8587	0.7506	-5%	0.95
8796	代謝産物 - 2074	61	0.8687	0.7575	5%	1.05
7029	代謝産物 - 1597	61	0.8755	0.7601	2%	1.02
15253	代謝産物 - 3832 -フェノール硫酸の可能性	61	0.8757	0.7601	6%	1.06
20194	代謝産物 - 7147	61	0.8787	0.7607	-2%	0.98
15535	代謝産物 - 3955	61	0.8805	0.7607	6%	1.06
15129	D-アラニル-D-アラニン	50	0.8826	0.7608	3%	1.03
12658	代謝産物 - 3026	50	0.8933	0.7650	8%	1.08
10604	代謝産物 - 2370	61	0.8961	0.7650	-4%	0.96
13179	クレアチン	61	0.8973	0.7650	-4%	0.96
10781	代謝産物 - 2469	61	0.8992	0.7650	5%	1.05
1358	オクタデカン酸	50	0.9002	0.7650	1%	1.01
15365	sn-グリセロール 3-リン酸	50	0.9018	0.7650	3%	1.03
9172	代謝産物 - A-2000	61	0.9060	0.7650	-1%	0.99
15227	トランス-アコニット酸-1	61	0.9063	0.7650	3%	1.03
5702	コリン	61	0.9074	0.7650	-4%	0.96
12625	代謝産物 - 3002	50	0.9081	0.7650	2%	1.02
19860	代謝産物 - 6784	61	0.9194	0.7716	1%	1.01
12781	代謝産物 - 3099	50	0.9201	0.7716	4%	1.04
13273	代謝産物 - 3224	61	0.9344	0.7759	3%	1.03
21025	イミノジ酢酸	50	0.9345	0.7759	2%	1.02
12912	代謝産物 - 3129	61	0.9367	0.7759	-1%	0.99

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 1 4】

6131	代謝産物 - 1209	61	0.9387	0.7759	-3%	0.97
6380	代謝産物 - 1330	61	0.9399	0.7759	-2%	0.98
2125	タウリン	61	0.9400	0.7759	-3%	0.97
18118	代謝産物 - 5346	50	0.9423	0.7759	-3%	0.97
19291	代謝産物 - 6132	61	0.9430	0.7759	-2%	0.98
12667	代謝産物 - 3034	50	0.9440	0.7759	1%	1.01
20927	代謝産物 - 7815	61	0.9519	0.7796	-1%	0.99
16665	代謝産物 - 4364	50	0.9529	0.7796	-2%	0.98
20228	代謝産物 - 7169	61	0.9548	0.7796	-2%	0.98
15600	代謝産物 - 3964	61	0.9639	0.7799	-1%	0.99
9905	代謝産物 - 2231	61	0.9664	0.7799	0%	1.00
16496	代謝産物 - 4251	50	0.9670	0.7799	1%	1.01
513	クレアチニン	61	0.9687	0.7799	-1%	0.99
22581	代謝産物 - 9037	61	0.9712	0.7799	2%	1.02
18882	タウロデオキシコール酸	61	0.9715	0.7799	2%	1.02
12754	代謝産物 - 3075	50	0.9801	0.7799	1%	1.01
13018	代謝産物 - 3138	61	0.9829	0.7799	1%	1.01
8196	代謝産物 - 1979 -同重体19 のCl付加物	61	0.9833	0.7799	0%	1.00
19397	代謝産物 - 6326	50	0.9846	0.7799	-1%	0.99
13288	代謝産物 - 3228	61	0.9860	0.7799	0%	1.00
19490	代謝産物 - 6488	50	0.9863	0.7799	1%	1.01
12757	代謝産物 - 3078	50	0.9867	0.7799	-1%	0.99
12790	代謝産物 - 3108	50	0.9880	0.7799	1%	1.01
16512	代謝産物 - 4275	50	0.9908	0.7799	0%	1.00
17330	代謝産物 - 4769	50	0.9910	0.7799	0%	1.00
19363	代謝産物 - 6227	50	0.9929	0.7799	0%	1.00
63	コレステロール	50	0.9929	0.7799	0%	1.00
10782	代謝産物 - 2486	61	0.9967	0.7812	0%	1.00
22548	代謝産物 - 9026	50	0.9988	0.7812	0%	1.00

【0184】

正常及びDCM対象間で心組織において、すべての代謝産物の再帰分割統計分析によって、代謝産物-3808（代謝産物-3808）が、対象の両群を完全に分離した化合物として同定された（Log Worth = 6.61）。具体的には、DCM表現型を有するすべての対象は、629275のカットオフ値を上回る代謝産物-3808のレベルを有していたが、正常表現型を有するすべての対象は、カットオフ値を下回る代謝産物-3808のレベルを有していた（図20）。図20中のグラフ中のカットオフ値は、破線によって示される。

【0185】

DCMのマウスモデルにおいて発見されたバイオマーカーを評価するために、ヒト対象の分析を実施した。（1）種々の群のヒト対象から得た血漿試料を分析し、試料中の代謝産物のレベルを決定するステップと、次いで、（2）結果を統計的に分析して、2群にお

いて異なった形で存在していた代謝産物を決定するステップとによって、バイオマーカーを発見した。

【0186】

2群の対象を使用した。一方の群は、拡張型心筋症（DCM）の39人の対象（18人の男性、21人の女性）からなる。第2の群は、31人の健常対照対象（14人の男性、17人の女性）からなる。対象は、年齢及び性別についてバランスをとり、対照女性の平均年齢は、50.1+/-10.1であり、DCM女性は、50.0+/-11.3であり、一方で、対照男性の平均年齢は42.7+/-11.3であり、DCM男性は、45.8+/-10.9であった。

【0187】

t検定（表23）を用いて、2つの集団（即ち、拡張型心筋症、DCM対健常対照）間で代謝産物の平均レベルの相違を決定した。ランダムフォレスト解析を用いて分類分析を実施し、2群を最良に区別できるバイオマーカーを明らかにした。ランダムフォレスト解析の結果は表24に示されており、対象を健常又はDCMと分類するのに有用な、最も重要なバイオマーカーが、表25に列挙されている。

【0188】

バイオマーカー：

表23において以下で列挙されるように、拡張型心筋症対象及び健常対象から採取した血漿試料間で異なった形で存在していたバイオマーカーを発見した。

【0189】

表23は、列挙されたバイオマーカー各々について、バイオマーカーに関するデータの統計分析において決定されたp値及びq値並びに血漿における、健常平均レベルと比較した拡張型心筋症平均レベルの相違パーセンテージを示すものを含む。「ID」とは、社内化学データベース中のその化合物の主キーとして用いられる化合物識別番号を指す。「ライブラリー」は、化合物を同定するために使用した化学ライブラリーを示す。数値50とは、GCライブラリーを指し、数値200及び201は、LCライブラリーを指す。「マウス」は、DCMのマウスモデルにおいて発見されたバイオマーカーでもあった化合物を示す。

表23 DCMのバイオマーカー

10

20

【表 2 4 - 1】

ID	ライブラリー	化合物	p値	q値	DCMの変 化%	マウス
32873	201	代謝産物 - 11556	5.943E-0 7	0.0001	-10%	
1558	200	4-アセトアミドブタン酸	6.339E-0 6	0.0005	7%	
32709	200	代謝産物 - 03056	1.925E-0 5	0.001	73%	
33510	200	代謝産物 - 12095	2.318E-0 5	0.001	-9%	
33442	200	シュドウリジン	3.734E-0 5	0.0012	1%	
32425	201	硫酸デヒドロイソandroステロン (DHEA-S)	0.0001	0.0012	4%	
32519	200	代謝産物 - 11205	0.0001	0.0012	14%	
32637	201	代謝産物 - 11320	0.0001	0.0012	6%	
16866	50	代謝産物 - 04523	0.0001	0.0015	9%	
1114	201	デオキシコール酸	0.0001	0.0017	11%	
1284	200	スレオニン	0.0001	0.0017	1%	Yes
32675	200	代謝産物 - 03951	0.0001	0.0017	12%	
15506	200	コリン	0.0002	0.002	29%	Yes
32652	200	代謝産物 - 11335	0.0002	0.0029	-31%	
32197	201	3-(4-ヒドロキシフェニル)酢酸	0.0003	0.0035	-4%	Yes
33515	200	代謝産物 - 12100	0.0003	0.0036	31%	
18929	50	代謝産物 - 05907	0.0004	0.004	-3%	
32405	200	3-インドールプロピオン酸	0.0004	0.004	-13%	
19934	50	ミオ-イノシトール	0.0006	0.0051	17%	Yes
33453	50	α -ケトグルタル酸	0.0006	0.0055	2%	
1712	200	コルチゾール	0.0007	0.006	-53%	
32807	201	代謝産物 - 11490	0.0012	0.0094	-12%	
25607	50	代謝産物 - 10437	0.0013	0.0097	4%	
25459	50	代謝産物 - 10395	0.0015	0.0104	-3%	
33477	50	エリスロネート*	0.0016	0.0106	-25%	
32635	201	代謝産物 - 11318	0.0018	0.0117	17%	
57	50	グルタミン酸	0.002	0.0126	-5%	Yes
18254	200	パラキサンチン	0.0021	0.0126	-3%	
33973	201	硫酸エピandroステロン	0.0021	0.0126	51%	
32560	201	代謝産物 - 07765	0.0025	0.0142	-4%	

10

20

30

40

【表 2 4 - 2】

20699	50	エリスリトール	0.0026	0.0144	-19%	Yes
32590	201	代謝産物 - 11273	0.003	0.0154	-18%	
32619	201	代謝産物 - 11302	0.003	0.0154	-11%	
22602	50	代謝産物 - 09045	0.0033	0.0161	-6%	
32829	200	代謝産物 - 03653	0.0033	0.0161	-4%	
32910	201	代謝産物 - 11593	0.0035	0.0168	-8%	
32599	201	代謝産物 - 11282	0.0037	0.017	3%	
16653	50	代謝産物 - 04361	0.004	0.0176	2%	
18232	50	代謝産物 - 05403	0.004	0.0176	30%	
15677	201	3-メチルヒスチジン	0.0048	0.0206	120%	Yes
12770	50	代謝産物 - 03090	0.0055	0.0225	13%	
31591	201	硫酸アンドロステロン	0.0055	0.0225	-78%	
584	50	マンノース	0.0063	0.0248	16%	Yes
15140	200	キヌレニン	0.0067	0.0258	22%	Yes
33206	201	代謝産物 - 11861	0.0068	0.0258	-17%	
33144	200	代謝産物 - 11799	0.007	0.026	-13%	
33507	200	代謝産物 - 12092	0.0076	0.0278	-3%	
32740	201	代謝産物 - 11423	0.0078	0.0278	-27%	
33652	201	代謝産物 - 12230	0.008	0.0279	-3%	
53	200	グルタミン	0.0082	0.028	2%	Yes
32808	201	代謝産物 - 11491	0.0087	0.0289	39%	
33516	200	代謝産物 - 12101	0.0089	0.0289	80%	
3147	50	キサントニン	0.009	0.0289	20%	
12753	50	代謝産物 - 03074	0.0099	0.0309	-5%	
1303	50	リンゴ酸	0.0101	0.0309	3%	Yes
32762	201	代謝産物 - 11445	0.0101	0.0309	4%	
2734	200	γ -グルタミルチロシン	0.0115	0.0339	-4%	Yes
32718	200	代謝産物 - 01342	0.0116	0.0339	26%	
32644	200	代謝産物 - 11327	0.0117	0.0339	-25%	
32654	200	代謝産物 - 11337	0.012	0.0341	9%	
33937	201	α -ヒドロキシイソ吉草酸	0.0127	0.0355	38%	
12017	200	3-メトキシチロシン	0.0134	0.0369	7%	
32753	201	代謝産物 - 09789	0.0154	0.0418	-9%	
32587	201	代謝産物 - 02249	0.016	0.0427	44%	
59	201	ヒスチジン	0.0179	0.047	-1%	Yes
22548	50	代謝産物 - 09026	0.0188	0.0486	28%	
16959	50	代謝産物 - 04595	0.0191	0.0488	21%	
33422	200	γ -グルタミルフェニルアラニン	0.0197	0.0494	30%	
64	200	フェニルアラニン	0.0211	0.0522	-4%	Yes

10

20

30

40

【表 2 4 - 3】

32110	50	代謝産物 - 11086	0.0227	0.055	8%	
33132	200	代謝産物 - 11787	0.0229	0.055	132%	
32859	200	代謝産物 - 11542	0.0236	0.0557	-19%	
32672	200	代謝産物 - 02546	0.024	0.0557	-5%	
21044	50	2-ヒドロキシ酪酸 (AHB)	0.0244	0.0557	3%	Yes
1356	201	ノナデカノエート (19:0)	0.025	0.0557	-1%	
32198	200	アセチルカルニチン	0.025	0.0557	-44%	Yes
32830	200	代謝産物 - 11513	0.0251	0.0557	1%	
599	50	ピルビン酸	0.0261	0.0571	-7%	
1358	201	ステアリン酸 (18:0)	0.0269	0.0576	-13%	Yes
32701	200	尿酸*	0.027	0.0576	-2%	Yes
32393	200	グルタミルバリン	0.0276	0.0576	11%	
24077	50	代謝産物 - 09727	0.0277	0.0576	-12%	
24076	50	代謝産物 - 09726	0.0285	0.0586	-31%	
1299	200	チロシン	0.0288	0.0587	-3%	Yes
27718	200	クレアチン	0.0294	0.059	-29%	Yes
12757	50	代謝産物 - 03078	0.0299	0.0594	19%	
1769	200	コルチゾン	0.0308	0.0604	33%	
32836	200	HWESASXX*	0.0315	0.0612	11%	
33028	200	代謝産物 - 01497	0.0325	0.0624	-8%	
33961	200	1-ステアロイルグリセロホスホコリン	0.0329	0.0624	4%	
33157	200	代謝産物 - 11812	0.0334	0.0624	27%	
32606	201	ビリルビン*	0.0336	0.0624	2%	
33939	201	N-アセチルスレオニン	0.0358	0.0659	7%	
25609	50	代謝産物 - 10439	0.0363	0.066	75%	
19368	50	代謝産物 - 06267	0.0367	0.066	-7%	
12789	50	代謝産物 - 03107	0.0384	0.0683	17%	Yes
33441	200	イソブチリルカルニチン	0.0391	0.0684	-13%	
34035	201	リノレン酸[α 又は γ ; (18:3(n-3又は6))]	0.0394	0.0684	-2%	
33363	200	γ -グルタミルメチオニン*	0.0396	0.0684	-17%	
30257	50	代謝産物 - 10729	0.0417	0.0712	3%	
33821	200	代謝産物 - 12393	0.0431	0.0724	0%	
33389	201	代謝産物 - 12038	0.0432	0.0724	3%	
21047	201	3-メチル-2-オキソ酪酸	0.0464	0.077	15%	Yes
18349	200	インドール乳酸	0.0472	0.0775	-55%	Yes
12110	200	イソクエン酸	0.0478	0.0775	11%	
33405	200	代謝産物 - 12053	0.0481	0.0775	0%	
32497	201	10c-ウンデカン酸	0.0496	0.0792	17%	
33738	201	代謝産物 - 12316	0.0502	0.0794	-14%	

10

20

30

40

【表 2 4 - 4】

19402	50	代謝産物 - 06346	0.0518	0.0812	53%	
33964	200	[H]HWESASLLR[OH]	0.0523	0.0813	26%	
12795	50	代謝産物 - 03113	0.0535	0.0824	6%	
32754	201	代謝産物 - 11437	0.0542	0.0827	-13%	
18497	201	タウロコール酸	0.055	0.0831	-9%	
1508	200	バントテン酸	0.0565	0.0847	25%	Yes
32625	201	代謝産物 - 11308	0.0609	0.0904	-50%	
32729	200	代謝産物 - 11412	0.0621	0.0915	-26%	
31555	201	ピリドキサート	0.0648	0.0946	18%	
33960	200	1-オレオイルグリセロホスホコリン	0.0664	0.0961	9%	
1642	201	カプリン酸 (10:0)	0.068	0.0976	-5%	
31454	50	システイン	0.0697	0.0985	-11%	
18477	200	グリコデオキシコール酸	0.07	0.0985	-44%	
32850	201	代謝産物 - 11533	0.0711	0.0985	155%	
22895	50	代謝産物 - 09299	0.0717	0.0985	-15%	
31618	50	代謝産物 - 10964	0.0718	0.0985	-25%	
34007	50	代謝産物 - 12502	0.072	0.0985	-12%	
1638	200	アルギニン	0.0748	0.1014	-14%	Yes
33852	200	代謝産物 - 12424	0.0767	0.1031	-20%	
33420	50	γ -トコフェロール*	0.0798	0.1058	-17%	
32398	200	セバシン酸	0.0799	0.1058	-9%	
33403	200	代謝産物 - 12051	0.082	0.1077	-10%	
33957	200	1-ヘプタデカノイルグリセロホスホコリン	0.0838	0.1085	-1%	
32518	200	代謝産物 - 11204	0.0849	0.1091	27%	
1361	201	ペンタデカン酸 (15:0)	0.0887	0.1131	69%	
1645	201	ラウリン酸 (12:0)	0.0906	0.1141	10%	
32620	201	代謝産物 - 11303	0.0908	0.1141	3%	
15990	200	グリセロホスホリルコリン (GPC)	0.0928	0.1158	-9%	Yes
27531	201	ヒオデオキシコール酸	0.0956	0.1184	2%	
1105	201	リノール酸 (18:2(n-6))	0.0969	0.1184	66%	Yes
33140	200	代謝産物 - 11795	0.097	0.1184	-1%	
16308	50	代謝産物 - 04147	0.099	0.1193	38%	
33927	200	代謝産物 - 12481	0.0994	0.1193	18%	
19363	50	代謝産物 - 06227	0.0998	0.1193	16%	
31509	50	代謝産物 - 10931	0.1008	0.1196	31%	
32561	201	代謝産物 - 11244	0.1052	0.1239	-11%	
32846	201	代謝産物 - 11529	0.1091	0.1257	253%	
21630	50	代謝産物 - 08402	0.1098	0.1257	2%	
32550	201	代謝産物 - 02272	0.1102	0.1257	21%	

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 5】

1107	50	アラントイン	0.1104	0.1257	-13%	Yes
32867	201	代謝産物 - 11550	0.1104	0.1257	5%	
32549	201	代謝産物 - 02269	0.1157	0.1309	8%	
32786	200	代謝産物 - 11469	0.1181	0.1321	8%	
32501	201	ジホモ- α -リノレン酸 (20:3(n-3))	0.1188	0.1321	24%	
21128	50	オクタデカノール	0.1191	0.1321	11%	
16819	50	代謝産物 - 04496	0.12	0.1323	-7%	
33209	201	代謝産物 - 11864	0.121	0.1324	-21%	
32778	200	代謝産物 - 11461	0.1216	0.1324	-6%	
32839	201	代謝産物 - 11522	0.1284	0.1389	20%	
32868	201	グリココール酸*	0.1304	0.1401	-28%	
33969	201	ステアリドン酸 (18:4(n-3))	0.1388	0.146	89%	
12783	50	代謝産物 - 03101	0.1405	0.146	21%	
31453	50	システイン	0.141	0.146	16%	
33103	50	代謝産物 - 11758	0.1417	0.146	26%	
32758	201	代謝産物 - 11441	0.1421	0.146	24%	
33935	200	ピペリン	0.1422	0.146	-26%	
33472	200	代謝産物 - 12085	0.1426	0.146	3%	
32978	200	代謝産物 - 11656	0.1427	0.146	-26%	
32504	201	n-3 DPA (22:5(n-3))	0.1448	0.1463	-3%	
32877	201	代謝産物 - 11560	0.1463	0.1463	47%	
27273	50	代謝産物 - 10506	0.1465	0.1463	36%	
19370	50	代謝産物 - 06268	0.149	0.1472	2%	
1572	50	グリセリン酸	0.1506	0.1472	1%	Yes
32346	201	グリコケノデオキシコール酸	0.1506	0.1472	13%	
32769	201	代謝産物 - 11452	0.1513	0.1472	-17%	
11777	50	グリシン	0.1564	0.1508	-3%	Yes
32759	201	代謝産物 - 11442	0.1572	0.1508	79%	
513	200	クレアチニン	0.161	0.1537	-2%	Yes
32452	200	プロピオニルカルニチン	0.163	0.1547	9%	
20675	201	1,5-アンヒドログルシトール (1,5-AG)	0.1674	0.1573	5%	
22600	50	代謝産物 - 09043	0.1677	0.1573	56%	
33380	201	代謝産物 - 12029	0.1692	0.1573	-5%	
25532	50	代謝産物 - 10413	0.1695	0.1573	-7%	
15335	50	マンニトール	0.173	0.1598	2%	
32952	201	代謝産物 - 02277	0.1747	0.1605	-13%	
27275	50	代謝産物 - 10507	0.1777	0.1617	-8%	
25522	50	代謝産物 - 10407	0.178	0.1617	37%	
18335	50	キナ酸	0.1831	0.1648	17%	

10

20

30

40

【表 2 4 - 6】

1670	50	尿素	0.1833	0.1648	-2%	Yes
31266	50	フルクトース	0.1853	0.1652	11%	
32401	200	トリゴネリン(N'-メチルニコチン酸)	0.1856	0.1652	30%	
33228	200	代謝産物 - 11883	0.1941	0.1718	-4%	
32776	200	代謝産物 - 11459	0.1997	0.1754	-13%	
1121	201	マルガリン酸 (17:0)	0.2008	0.1754	12%	Yes
33955	200	1-パルミトイルグリセロホスホコリン	0.2012	0.1754	-25%	
11438	50	リン酸	0.2028	0.1759	-7%	Yes
32756	201	代謝産物 - 02276	0.205	0.1769	-23%	
21127	50	1-パルミトイルグリセロール(1-モノパ ルミチン)	0.212	0.182	-40%	Yes
1359	201	オレイン酸(18:1(n-9))	0.2134	0.1823	-20%	
16665	50	代謝産物 - 04364	0.2221	0.1888	63%	
33662	200	代謝産物 - 12240	0.2242	0.1896	17%	
32572	200	代謝産物 - 11255	0.2263	0.1899	12%	
32814	201	代謝産物 - 11497	0.2274	0.1899	16%	
12774	50	代謝産物 - 03094	0.2288	0.1899	-11%	
33774	201	代謝産物 - 12349	0.2289	0.1899	33%	
33386	50	代謝産物 - 12035	0.233	0.1905	10%	
33415	201	代謝産物 - 12063	0.2331	0.1905	21%	
33846	200	インドール酢酸*	0.2365	0.1909	-16%	
21049	50	1,6-アンヒドログルコース	0.2368	0.1909	-27%	
16650	50	代謝産物 - 04360	0.2369	0.1909	-40%	
15365	50	グリセロール 3-リン酸 (G3P)	0.2384	0.1913	12%	Yes
22189	200	パルミトイルカルニチン	0.2412	0.1926	22%	
30821	50	代謝産物 - 10812	0.2425	0.1927	-47%	
33620	200	代謝産物 - 12199	0.2445	0.1934	16%	
12129	200	β -ヒドロキシイソ吉草酸	0.2499	0.1967	-3%	Yes
33408	200	代謝産物 - 12056	0.2568	0.1992	7%	
31373	50	代謝産物 - 10878	0.2571	0.1992	-10%	
32792	201	代謝産物 - 11475	0.2573	0.1992	-17%	
18392	200	テオブロミン	0.2577	0.1992	-10%	
19323	201	ドコサヘキサエン酸 (DHA; 22:6(n-3))	0.2666	0.2052	-14%	Yes
18394	201	テオフィリン	0.2846	0.218	-6%	
32795	201	代謝産物 - 11478	0.2895	0.2208	-10%	
32698	200	代謝産物 - 11381	0.2935	0.2219	-26%	
32412	200	ブチリルカルニチン	0.2945	0.2219	0%	
32800	201	代謝産物 - 11483	0.296	0.2219	0%	
33198	201	代謝産物 - 11853	0.2979	0.2219	-50%	
33254	201	代謝産物 - 11909	0.2988	0.2219	-26%	

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 7】

22842	200	コール酸	0.2993	0.2219	38%	
33390	201	代謝産物 - 12039	0.3001	0.2219	-22%	
12626	50	代謝産物 - 03003	0.3038	0.2237	13%	
12261	201	タウロデオキシコール酸	0.3087	0.2264	-46%	
32578	200	代謝産物 - 11261	0.3152	0.2301	-18%	
18868	50	代謝産物 - 05847	0.3218	0.2328	-1%	
32735	200	代謝産物 - 01911	0.3229	0.2328	-12%	
27719	50	ガラクトン酸	0.3253	0.233	-14%	
15122	50	グリセロール	0.3269	0.233	16%	Yes
33204	201	代謝産物 - 11859	0.3274	0.233	3%	
32328	200	ヘキサノイルカルニチン	0.3294	0.2334	-17%	
1898	200	プロリン	0.3309	0.2334	-41%	Yes
21421	50	代謝産物 - 08214	0.3322	0.2334	2%	
32813	201	代謝産物 - 11496	0.335	0.2334	-4%	
32697	200	代謝産物 - 11380	0.3352	0.2334	74%	
22320	50	代謝産物 - 08889	0.3383	0.2334	48%	
32634	201	代謝産物 - 11317	0.3387	0.2334	41%	
33194	201	代謝産物 - 11849	0.3388	0.2334	-34%	
527	50	乳酸	0.3402	0.2335	95%	Yes
33154	200	代謝産物 - 11809	0.3458	0.2356	-18%	
32492	201	カプリル酸 (8:0)	0.3467	0.2356	4%	
32838	200	代謝産物 - 11521	0.3511	0.2371	-6%	
32616	201	代謝産物 - 11299	0.3571	0.2402	-26%	
22154	200	ブラジキニン	0.3614	0.2422	-4%	Yes
32875	200	代謝産物 - 11558	0.3753	0.2495	-33%	
32971	200	代謝産物 - 11654	0.3753	0.2495	-11%	
16634	50	代謝産物 - 04357	0.3868	0.2551	2%	
19576	50	代謝産物 - 06627	0.3898	0.2562	-1%	
33570	200	代謝産物 - 12154	0.3919	0.2565	99%	
2137	200	ビリベルジン	0.3952	0.2577	27%	Yes
32854	200	代謝産物 - 11537	0.4062	0.2638	-3%	
17747	200	スフィンゴシン	0.4125	0.2669	-20%	
1365	201	ミリスチン酸 (14:0)	0.4169	0.2683	66%	Yes
32511	201	EDTA*	0.4192	0.2683	63%	
32767	201	代謝産物 - 11450	0.4192	0.2683	7%	
32847	201	代謝産物 - 11530	0.4303	0.2743	10%	
17805	201	ジホモリノレン酸 (20:2(n-6))	0.4331	0.2743	15%	
32793	200	代謝産物 - 11476	0.4346	0.2743	88%	
12781	50	代謝産物 - 03099	0.4351	0.2743	64%	

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 8】

1648	50	セリン	0.4384	0.2753	-10%	Yes
32557	201	代謝産物 - 06126	0.4398	0.2753	-3%	
1301	50	リシン	0.4438	0.2767	24%	Yes
1126	50	アラニン	0.4497	0.2786	2%	Yes
569	200	カフェイン	0.4501	0.2786	25%	
32732	201	代謝産物 - 11415	0.4532	0.2788	-2%	
33089	50	代謝産物 - 11744	0.4537	0.2788	64%	
21184	200	オレオイルグリセロール(モノオレイン)	0.4564	0.2795	150%	
22481	50	代謝産物 - 08988	0.4648	0.2828	-24%	
18369	200	γ -グルタミルロイシン	0.4651	0.2828	-9%	Yes
20299	50	代謝産物 - 07266	0.4717	0.2858	14%	
33882	201	代謝産物 - 12440	0.4802	0.2895	13%	
1336	201	パルミチン酸 (16:0)	0.4822	0.2895	6%	Yes
20489	50	グルコース	0.4829	0.2895	46%	
12764	50	代謝産物 - 03084	0.4883	0.2907	-66%	
1493	200	オルニチン	0.4906	0.2911	-6%	Yes
32595	200	代謝産物 - 08893	0.4954	0.2929	40%	
33968	201	5-ドデセン酸 (12:1(n-7))	0.4994	0.2942	-1%	
12761	50	代謝産物 - 03081	0.5076	0.298	20%	
19374	50	代謝産物 - 06270	0.5136	0.2988	14%	
22116	201	4-メチル-2-オキソペンタン酸	0.5162	0.2988	-52%	
33447	201	パルミトレイン酸 (16:1(n-7))	0.5171	0.2988	-12%	
32656	201	代謝産物 - 11339	0.5186	0.2988	-3%	
32669	200	代謝産物 - 11352	0.5188	0.2988	-11%	
542	200	3-ヒドロキシ酪酸 (BHBA)	0.5194	0.2988	1%	Yes
31401	50	代謝産物 - 10892	0.5325	0.3049	16%	
32319	50	トランス-4-ヒドロキシプロリン	0.5336	0.3049	137%	
1302	200	メチオニン	0.5401	0.3068	142%	Yes
32855	201	代謝産物 - 11538	0.543	0.3068	10%	
12785	50	代謝産物 - 03103	0.5441	0.3068	18%	
32553	201	代謝産物 - 03832	0.5469	0.3073	0%	
32869	200	代謝産物 - 11552	0.5508	0.308	103%	
12782	50	代謝産物 - 03100	0.553	0.308	38%	
2730	200	γ -グルタミルグルタミン	0.5534	0.308	71%	
1564	50	クエン酸	0.5579	0.3089	18%	Yes
32761	201	代謝産物 - 11444	0.5587	0.3089	15%	
32632	200	代謝産物 - 11315	0.561	0.3092	37%	
1605	201	ウルソデオキシコール酸	0.5703	0.3124	2%	
12593	50	代謝産物 - 02973	0.5707	0.3124	44%	

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 9】

32885	200	代謝産物 - 11568	0.5732	0.3124	-4%	
32564	201	代謝産物 - 11247	0.5743	0.3124	-9%	
3127	200	ヒポキサンチン	0.5759	0.3124	28%	
1444	200	ピペコール酸	0.5811	0.3138	-7%	
1644	201	ヘプタン酸	0.5823	0.3138	-11%	
33227	201	代謝産物 - 11882	0.5902	0.3171	13%	
54	200	トリプトファン	0.598	0.3203	-7%	Yes
32418	201	ミリストレイン酸 (14:1(n-5))	0.6043	0.3215	95%	
15753	201	馬尿酸	0.6049	0.3215	0%	Yes
32774	200	代謝産物 - 11457	0.6122	0.3215	-49%	
32648	201	代謝産物 - 11331	0.6136	0.3215	-4%	
27710	50	N-アセチルグリシン	0.615	0.3215	-19%	
606	201	ウリジン	0.6154	0.3215	-4%	Yes
32797	201	代謝産物 - 11480	0.6159	0.3215	35%	
31787	201	3-カルボキシ-4-メチル-5-プロピル-2-フ ラノプロパン酸 (CMPF)	0.6206	0.3215	-60%	
32586	200	代謝産物 - 01327	0.6213	0.3215	-1%	
32348	200	2-アミノ酪酸	0.6217	0.3215	17%	
31489	50	代謝産物 - 10914	0.6229	0.3215	8%	
32748	201	代謝産物 - 11431	0.6286	0.3235	-21%	
32815	201	代謝産物 - 11498	0.6324	0.3235	-9%	
33138	200	代謝産物 - 11793	0.6362	0.3245	32%	
12790	50	代謝産物 - 03108	0.6404	0.3249	-8%	
12035	201	ペラルゴン酸 (9:0)	0.6409	0.3249	28%	Yes
27722	50	エリトロース	0.6483	0.3277	-6%	
33901	201	代謝産物 - 12456	0.6545	0.3298	-12%	
15500	200	カルニチン	0.6744	0.3389	136%	Yes
33195	201	代謝産物 - 11850	0.6796	0.3405	-9%	
594	201	ニコチンアミド	0.6834	0.3406	-26%	
33638	201	代謝産物 - 12217	0.6867	0.3406	31%	
32593	200	代謝産物 - 02036	0.6873	0.3406	-13%	
16511	50	代謝産物 - 04274	0.6879	0.3406	-1%	
17627	50	代謝産物 - 04986	0.6934	0.3409	-3%	
12767	50	代謝産物 - 03087	0.696	0.3409	-5%	
20694	50	シュウ酸(エタンジオエート)	0.6974	0.3409	-8%	Yes
27672	201	3-インドキシル硫酸	0.6979	0.3409	82%	
15676	201	3-メチル-2-オキソ吉草酸	0.6983	0.3409	-9%	
1561	50	α -トコフェロール	0.7092	0.3442	-6%	Yes
32458	200	オレアミド	0.7112	0.3442	8%	
32342	200	アデノシン5'-ーリン酸 (AMP)	0.7171	0.3458	-12%	

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 1 0】

33131	200	代謝産物 - 11786	0.7186	0.3458	4%	
33941	200	デカノイルカルニチン	0.7205	0.3458	19%	
27278	50	代謝産物 - 10510	0.7254	0.3472	3%	
32970	201	代謝産物 - 11653	0.7333	0.35	-12%	
32562	201	代謝産物 - 11245	0.736	0.3503	27%	
21631	50	代謝産物 - 08403	0.7389	0.3507	-20%	
33230	200	代謝産物 - 11885	0.7422	0.3513	-24%	
587	50	グルコン酸	0.7493	0.3526	-38%	
16508	50	代謝産物 - 04272	0.7548	0.3526	-8%	
33587	201	エイコセン酸 [9又は11、シス又はトランス]	0.7575	0.3526	1446%	
24074	50	代謝産物 - 09706	0.7579	0.3526	45%	
15737	50	グリコール酸(ヒドロキシ酢酸)	0.7599	0.3526	15%	Yes
32489	201	カプロン酸 (6:0)	0.7624	0.3526	-24%	
32636	201	代謝産物 - 11319	0.7652	0.3526	24%	
33833	201	代謝産物 - 12405	0.7667	0.3526	52%	
32863	201	代謝産物 - 11546	0.77	0.3526	55%	
27738	50	スレオネート	0.7742	0.3526	23%	
63	50	コレステロール	0.7753	0.3526	104%	Yes
33402	200	代謝産物 - 12050	0.7784	0.3526	40%	
32651	200	代謝産物 - 11334	0.7794	0.3526	37%	
33265	200	代謝産物 - 11920	0.7797	0.3526	1%	
32757	201	代謝産物 - 11440	0.78	0.3526	71%	
512	50	アスパラギン	0.7878	0.3551	65%	Yes
32857	200	代謝産物 - 11540	0.7901	0.3552	54%	
31617	50	代謝産物 - 10963	0.7929	0.3555	61%	
32738	200	代謝産物 - 11421	0.8008	0.3571	-28%	
27256	50	代謝産物 - 10500	0.8059	0.3571	-4%	
32558	201	p-クレゾール-スルフェート*	0.8079	0.3571	2%	
27447	201	リノレオイルグリセロール(モノリノレイン)	0.808	0.3571	20%	
1125	200	イソロイシン	0.8081	0.3571	-11%	Yes
16837	50	代謝産物 - 04507	0.8101	0.3571	-42%	
60	200	ロイシン	0.8141	0.3572	-5%	Yes
1494	200	5-オキソプロリン	0.8154	0.3572	31%	Yes
33520	200	代謝産物 - 12105	0.819	0.3579	-2%	
1110	201	アラキドン酸 (20:4(n-6))	0.8245	0.3594	-14%	Yes
33972	201	10-ノナデセン酸 (19:1(n-9))	0.8354	0.3613	17%	
16666	50	代謝産物 - 04365	0.8692	0.3741	5%	
33971	201	10-ヘプタデセン酸 (17:1(n-7))	0.8763	0.3761	-16%	

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 1 1】

27264	50	代謝産物 - 10503	0.8865	0.3786	-14%	
22570	50	代謝産物 - 09033	0.8891	0.3788	2%	
12771	50	代謝産物 - 03091	0.8928	0.3794	74%	
19490	50	代謝産物 - 06488	0.8965	0.3801	108%	
32548	201	代謝産物 - 11231	0.9079	0.383	2%	
21188	50	ステアロイルグリセロール (モノステアリン)	0.909	0.383	49%	Yes
33488	50	ラソステロール	0.9118	0.383	24%	
15630	200	N-アセチルオルニチン	0.9125	0.383	-5%	
21011	50	代謝産物 - 07888	0.9175	0.3837	-5%	
32848	201	代謝産物 - 11531	0.9202	0.3837	-11%	
33163	200	代謝産物 - 11818	0.9209	0.3837	-11%	
15996	50	アスパラギン酸	0.9274	0.3855	-15%	Yes
1649	200	バリン	0.9428	0.391	61%	Yes
2132	200	シトルリン	0.9557	0.3939	31%	Yes
25602	50	代謝産物 - 10432	0.9562	0.3939	-21%	
32760	201	代謝産物 - 11443	0.9578	0.3939	9%	
33936	200	オクタノイルカルニチン	0.9591	0.3939	-2%	
33369	50	代謝産物 - 12023	0.9705	0.3976	-35%	
3141	200	ベタイン	0.9845	0.4022	-18%	
32520	200	代謝産物 - 11206	0.9863	0.4022	-21%	

【0190】

経路傾向分析は、エネルギー及び脂質経路においてDCM患者の強力な区別を示し、このことは、TCA回路障害、糖原性アミノ酸動員及び β -酸化増大を示唆する。DCM患者では、一般的ストレスと一致して、アドレナリン作動性のステロイド（コルチゾール、コルチゾン）が増大し、アンドロゲン代謝産物（DHEA-S）が大きく減少し、DCM男性の明らかな代謝「女性化」をもたらした。

【0191】

これまでのトランスジェニックマウスDCMモデル血漿研究との比較によって、両研究において、尿酸、リンゴ酸、チロシン、フェニルアラニン、エリトリトール及びその他のものをはじめとする8種の化合物が、同様の応答を示し、大きく有意であることが示された。ヒト研究において大きく有意であった別の16種は、マウス研究においてと同様の傾向があった。これらは、 α -ケトグルタル酸、イソクエン酸、パントテン酸、ミオイノシトール及びグルタミン酸を含んでいた。データによって、血漿のメタボロミクスプロファイルが、ヒトDCM患者における病状を反映すること及びトランスジェニックマウスモデルが、ヒト疾患と関連する多数のバイオマーカー変化を共有することが確認される。

【0192】

t検定を用いて、集団平均が異なっているかどうかを決定したが、個体の観察結果については教えられなかった。ランダムフォレスト解析は、群を区別する化合物を同定するための多変量技術である。ランダムフォレストは、個体を分類するために使用される。ランダムフォレストは、多数の決定木というコンセンサスに基づいており、極めて効果的な多変量技術であり、異常値に抵抗性があり、標準化の方法に対して反応しにくく、新規試料に対して高い予測力を有する。対象を「健常」又は「DCM」として分類するために表2

3 に列挙されるバイオマーカーを用いた結果が、表 2 4 に示されている。対象は、8 1 % の確率で健常（対照）と正しく分類され、7 2 % の確率で D C M を有すると正しく分類されている。対象は、全体で > 7 5 % の正確度で正しく分類されている。

表 2 4 D C M 及び健常対象のランダムフォレスト分類

【表 2 5】

	対照	DCM	エラー
対照	25	6	19%
DCM	11	28	28%
エラー率のOOB推定:24.29%			

10

【0 1 9 3】

対象を正しく分類するために最も重要であるバイオマーカーが、表 2 5 に示されており、重要度プロットが図 # に示されている。

表 2 5 重要な D C M バイオマーカー

【表 2 6】

代謝産物 - 11556	
4-アセトアミドブタン酸	
代謝産物 - 03951	
コリン	
代謝産物 - 03056	
代謝産物 - 11335	
代謝産物 - 4523	10
エリスロネート	
代謝産物 - 11593	
シュードウリジン	
代謝産物 - 10395	
代謝産物 - 12095	
ミオ-イノシトール	
3-インドールプロピオン	
酸	
デオキシコール酸	20
代謝産物 - 11320	
代謝産物 - 3090	
代謝産物 - 5907	
3-(4-ヒドロキシフェニル)	
酢酸	
代謝産物 - 11490	
パラキサンチン	
代謝産物 - 11542	
コルチゾール	30
代謝産物 - 4361	
クレアチン	
代謝産物 - 03653	
代謝産物 - 11282	
キヌレニン	

【0194】

3 D：肥満症のバイオマーカー；肥満対象と比較して痩せた対象において異なった形で存在する代謝産物

40

（１）種々の群のヒト対象から取り出した血液試料を分析し、試料中の代謝産物のレベルを決定するステップと、次いで、（２）結果を統計的に分析して、２群において異なった形で存在していた代謝産物を決定するステップとによって、バイオマーカーを発見した。

【0195】

分析に使用した血漿試料は、年齢及び性別を対応させておいた、４０人の痩せた対象（BMI < 25）及び４０人の肥満対象（BMI > 30）から得たものであった。代謝産物のレベルを決定した後、データを一変量t検定（即ち、ウエルチt検定）を用いて分析した。

【0196】

50

t 検定を用いて、2つの集団（即ち、肥満対痩せ）間で代謝産物の平均レベルの相違を決定した。

【0197】

バイオマーカー：

表26において以下で列挙されるように、肥満対象及び痩せた対象から得た試料間で異なった形で存在していたバイオマーカーを発見した。

【0198】

表26は、列挙されたバイオマーカー各々について、バイオマーカーに関するデータの統計分析において決定されたp値及びq値及び肥満平均レベル、痩せ平均レベルを示すもの及び痩せ平均レベルに対する肥満平均レベルの割合を含む（表26）。表中に使用される場合、用語「同重体」は、分析に使用した分析プラットフォームでは互いに区別できない化合物を示す（即ち、同重体中の化合物は、ほぼ同じ時間に溶出し、同様の（全く同一である場合もある）定量イオンを有し、従って、区別できない）。Comp IDとは、社内化学データベース中のその化合物の主キーとして用いられる化合物識別番号を指す。ライブラリーは、化合物を同定するために使用した化学ライブラリーを示す。数値50とは、GCライブラリーを指し、数値61とは、LCライブラリーを指す。

表26 痩せた対象と比較して肥満において異なった形で存在する代謝産物バイオマーカー

【表 27-1】

化合物 ID	ライ ブラ リー	化合物	p値	q値	肥満/ 痩せ	平均痩 せ	平均肥 満
584	50	マンノース	<0.0001	<0.0001	1.873	0.71	1.33
20489	50	D-グルコース	<0.0001	<0.0001	1.500	0.78	1.17
18369	61	γ -glu-leu	<0.0001	<0.0001	1.407	0.86	1.21
20675	50	1-5-アンヒドロ-D-グルシト ール	<0.0001	<0.0001	0.629	1.24	0.78
1494	50	5-オキソプロリン	<0.0001	<0.0001	0.433	1.57	0.68
15365	50	sn-グリセロール-3-リン酸	<0.0001	<0.0001	0.330	1.85	0.61
527	50	乳酸	<0.0001	<0.0001	0.263	1.86	0.49
22803	61	同重体-66-グリコケノデオキ シコール酸-グリコデオキシ コール酸を含む	<0.0001	1.00E-04	0.207	3.92	0.81
3127	61	ヒポキサンチン	<0.0001	1.00E-04	0.166	2.9	0.48
25402	50	代謝産物 - 10360	<0.0001	<0.0001	2.544	0.57	1.45
5652	61	代謝産物 - 1090	<0.0001	<0.0001	0.200	1.7	0.34
7650	61	代謝産物 - 1834	<0.0001	<0.0001	0.311	1.8	0.56
8959	61	代謝産物 - 2100	<0.0001	<0.0001	0.202	5.09	1.03
10087	61	代謝産物 - 2249	<0.0001	<0.0001	1.841	0.82	1.51
11053	61	代謝産物 - 2567	<0.0001	<0.0001	1.457	0.81	1.18
12667	50	代謝産物 - 3034	<0.0001	<0.0001	0.524	1.03	0.54
12969	61	代謝産物 - 3135	<0.0001	1.00E-04	0.197	4.01	0.79
15278	61	代謝産物 - 3843	<0.0001	<0.0001	1.547	0.75	1.16
16655	50	代謝産物 - 4362	<0.0001	<0.0001	2.185	0.65	1.42
16848	50	代謝産物 - 4511	<0.0001	<0.0001	0.460	1.13	0.52
17028	50	代謝産物 - 4611	<0.0001	<0.0001	0.782	1.1	0.86
18871	61	代謝産物 - 5848	<0.0001	<0.0001	0.380	2.21	0.84
21701	61	代謝産物 - 8454	<0.0001	<0.0001	5.638	0.47	2.65
21107	61	5-スルホサリチル酸	<0.0001	<0.0001	4.667	0.24	1.12
15686	50	β -ヒドロキシピルビン酸	<0.0001	<0.0001	1.506	0.77	1.16
541	61	4-ヒドロキシフェニル酢酸	<0.0001	<0.0001	0.730	1.15	0.84
1303	50	リンゴ酸	<0.0001	<0.0001	0.407	1.94	0.79
8649	61	代謝産物 - 2053	<0.0001	<0.0001	1.407	0.81	1.14
10433	61	代謝産物 - 2293	<0.0001	<0.0001	10.000	0.13	1.3
11094	61	代謝産物 - 2589	<0.0001	<0.0001	8.727	0.11	0.96
15000	61	代謝産物 - 3758	<0.0001	<0.0001	14.091	0.11	1.55
16821	50	代謝産物 - 4498	<0.0001	<0.0001	0.613	0.93	0.57

10

20

30

40

【表 2 7 - 2】

17667	61	代謝産物 - 5026	<0.0001	<0.0001	259.000	0.01	2.59
18010	61	代謝産物 - 5231	<0.0001	<0.0001	0.425	1.53	0.65
19291	61	代謝産物 - 6132	<0.0001	<0.0001	3.920	0.25	0.98
19377	50	代謝産物 - 6272	<0.0001	<0.0001	0.532	1.26	0.67
19508	61	代謝産物 - 6549	<0.0001	<0.0001	4.781	0.32	1.53
19969	50	代謝産物 - 6931	<0.0001	<0.0001	1.605	0.76	1.22
21586	50	代謝産物 - 8359	<0.0001	<0.0001	2.200	0.5	1.1
21644	61	代謝産物 - 8406	<0.0001	<0.0001	12.917	0.12	1.55
21648	61	代謝産物 - 8407	<0.0001	<0.0001	11.636	0.11	1.28
21650	61	代謝産物 - 8409	<0.0001	<0.0001	10.500	0.12	1.26
21651	61	代謝産物 - 8410	<0.0001	<0.0001	22.600	0.05	1.13
21652	61	代謝産物 - 8411	<0.0001	<0.0001	50.400	0.05	2.52
21653	61	代謝産物 - 8412	<0.0001	<0.0001	249.000	0.02	4.98
21657	61	代謝産物 - 8416	<0.0001	<0.0001	15.000	0.09	1.35
21731	61	代謝産物 - 8474	<0.0001	1.00E-04	11.929	0.14	1.67
22880	50	代謝産物 - 9286	<0.0001	<0.0001	1.329	0.82	1.09
2150	61	ピリドキサミン	1.00E-04	1.00E-04	1.274	0.84	1.07
24285	61	代謝産物 - 10026	1.00E-04	2.00E-04	1.333	0.87	1.16
5702	61	代謝産物 - 1114	1.00E-04	1.00E-04	0.466	1.16	0.54
21630	50	代謝産物 - 8402	1.00E-04	1.00E-04	1.422	0.83	1.18
22590	61	代謝産物 - 9040	1.00E-04	2.00E-04	3.783	0.69	2.61
25459	50	代謝産物 - 10395	1.00E-04	1.00E-04	0.671	1.4	0.94
10049	61	代謝産物 - 2238	1.00E-04	2.00E-04	6.308	0.39	2.46
12109	61	代謝産物 - 2853	1.00E-04	1.00E-04	0.475	1.62	0.77
14117	61	代謝産物 - 3441	1.00E-04	2.00E-04	0.364	2.64	0.96
16506	50	代謝産物 - 4271	1.00E-04	1.00E-04	0.382	1.57	0.6
17151	61	代謝産物 - 4656	1.00E-04	1.00E-04	5.833	0.24	1.4
21654	61	代謝産物 - 8413	1.00E-04	1.00E-04	>100	0.001	1.92
2832	61	アデノシン-5-ーリン酸	2.00E-04	2.00E-04	0.291	2.23	0.65
1670	50	尿素	4.00E-04	5.00E-04	1.311	0.9	1.18
20769	61	マルトトリイトール	4.00E-04	4.00E-04	0.454	2.18	0.99
10299	61	代謝産物 - 2274	4.00E-04	4.00E-04	6.146	0.41	2.52
63	50	コレステロール	6.00E-04	5.00E-04	1.161	0.93	1.08
1110	50	アラキドン酸	6.00E-04	5.00E-04	0.685	1.27	0.87
19405	50	代謝産物 - 6347	6.00E-04	6.00E-04	1.679	0.81	1.36
9016	61	代謝産物 - 2109	7.00E-04	6.00E-04	1.695	0.95	1.61
1577	50	2-アミノ酪酸	8.00E-04	8.00E-04	1.418	0.91	1.29
12625	50	代謝産物 - 3002	8.00E-04	8.00E-04	1.482	0.83	1.23
5800	61	代謝産物 - 1188	0.001	9.00E-04	0.271	2.47	0.67

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 3】

19397	50	代謝産物 - 6326	0.001	9.00E-04	1.295	0.95	1.23
12726	50	代謝産物 - 3058	0.001	9.00E-04	0.752	1.21	0.91
6161	61	フタル酸の可能性	0.0011	0.001	1.781	0.96	1.71
15683	50	4-メチル-2-オキソペンタン酸	0.0012	0.0011	1.283	0.92	1.18
18232	50	代謝産物 - 5403	0.0013	0.0011	1.250	0.92	1.15
18882	61	タウロデオキシコール酸	0.0018	0.0015	0.305	2.46	0.75
8509	61	代謝産物 - 2041	0.0018	0.0015	1.140	0.93	1.06
21188	50	1-ステアロイル-rac-グリセロール	0.0019	0.0016	1.753	0.77	1.35
19490	50	代謝産物 - 6488	0.0019	0.0016	2.033	0.6	1.22
12644	50	代謝産物 - 3016	0.002	0.0016	1.242	0.91	1.13
25548	50	代謝産物 - 10419	0.0021	0.0017	0.865	1.11	0.96
12459	61	同重体-10は、グルタミン-H- β -ala-gly-OH-1-メチルグアニン-H-Gly-Sar-OH-リシンを含む	0.0028	0.0022	1.168	0.95	1.11
1413	61	3-ヒドロキシフェニル酢酸	0.003	0.0024	1.198	0.91	1.09
21047	61	3-メチル-2-オキソ酪酸	0.0032	0.0025	1.519	0.81	1.23
16903	61	代謝産物 - 4547	0.0033	0.0025	1.505	0.97	1.46
22132	61	DL- α -ヒドロキシイソカプロン酸	0.0037	0.0028	0.566	1.22	0.69
21011	50	代謝産物 - 7888	0.0039	0.0029	1.508	0.65	0.98
10825	61	代謝産物 - 2546	0.0041	0.003	0.565	1.84	1.04
12912	61	代謝産物 - 3129	0.0046	0.0033	1.589	0.95	1.51
16893	61	代謝産物 - 4530	0.0046	0.0034	0.508	1.3	0.66
599	61	ピルビン酸	0.0052	0.0037	0.494	1.78	0.88
1604	61	尿酸	0.0054	0.0038	1.095	0.95	1.04
17068	61	代謝産物 - 4627	0.0056	0.0039	0.286	2.69	0.77
17614	50	代謝産物 - 4966	0.006	0.0042	1.454	0.97	1.41
19934	50	イノシトール	0.0062	0.0043	0.831	1.18	0.98
12673	50	代謝産物 - 3040	0.0063	0.0043	0.592	1.79	1.06
10551	61	代謝産物 - 2347	0.007	0.0048	0.235	3.27	0.77
22189	61	パルミトイル-カルニチン	0.0076	0.0051	0.725	1.31	0.95
22020	50	代謝産物 - 8749	0.0077	0.0052	0.406	2.34	0.95
9491	61	代謝産物 - 2185	0.0081	0.0054	1.277	0.94	1.2
22602	50	代謝産物 - 9045	0.0097	0.0064	0.673	1.07	0.72
16071	50	代謝産物 - 4020	0.0103	0.0067	0.826	1.21	1
15677	61	3-メチル-L-ヒスチジン	0.0107	0.007	1.289	0.9	1.16
18476	61	グリココール酸	0.0107	0.007	0.223	3.37	0.75

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 4】

16496	50	代謝産物 - 4251	0.0122	0.0078	0.798	1.19	0.95
597	61	ホスホエノールピルビン酸	0.0127	0.008	0.735	1.02	0.75
6851	61	代謝産物 - 1497	0.0128	0.008	1.242	0.91	1.13
15650	61	1-methylアデノシン	0.015	0.0093	1.117	0.94	1.05
22026	50	塩酸1-メチルグアニジン-	0.0151	0.0093	1.158	0.95	1.1
12774	50	代謝産物 - 3094	0.0173	0.0106	0.842	1.14	0.96
7944	61	代謝産物 - 1915	0.0176	0.0107	2.514	1.38	3.47
14837	61	代謝産物 - 3707	0.0179	0.0108	1.911	1.12	2.14
13589	61	代謝産物 - 3327	0.0182	0.0109	0.374	2.97	1.11
9905	61	代謝産物 - 2231	0.0183	0.0109	1.195	0.87	1.04
12648	50	代謝産物 - 3020	0.0192	0.0115	0.745	1.41	1.05
10604	61	代謝産物 - 2370	0.0231	0.0136	0.719	1.35	0.97
17389	50	代謝産物 - 4796	0.0238	0.014	0.332	2.65	0.88
14715	61	スタキドリンの可能性	0.0257	0.015	0.345	3.54	1.22
1574	61	ヒスタミン	0.0264	0.0152	0.841	1.07	0.9
15113	61	代謝産物 - 3783	0.0268	0.0153	1.268	0.97	1.23
19514	61	代謝産物 - 6553	0.0272	0.0155	1.620	0.5	0.81
20842	61	代謝産物 - 7765	0.0288	0.0162	0.513	2.32	1.19
20194	61	代謝産物 - 7147	0.0289	0.0162	0.887	1.06	0.94
5577	61	代謝産物 - 1065	0.0323	0.0179	2.106	1.41	2.97
15227	61	代謝産物 - 3816	0.0323	0.0179	0.767	1.29	0.99
15140	61	L-キヌレニン	0.0329	0.0182	1.143	0.98	1.12
9748	61	代謝産物 - 2212	0.034	0.0187	0.723	1.41	1.02
5765	61	5-ヒドロキシペンタン酸又は β-ヒドロキシイソ吉草酸の 可能性	0.036	0.0197	0.562	2.01	1.13
19372	50	代謝産物 - 6269	0.038	0.0207	0.857	0.98	0.84
11111	61	代謝産物 - 2592	0.0404	0.0216	2.600	0.9	2.34
20166	61	代謝産物 - 7091	0.0415	0.0219	1.443	1.06	1.53
22133	61	DL-ヘキサノイル-カルニチン	0.0429	0.0224	1.240	1	1.24
10629	61	代謝産物 - 2386	0.0467	0.0242	1.289	0.83	1.07
15122	50	グリセロール	0.048	0.0248	1.175	0.97	1.14
1643	50	フマル酸	0.051	0.0262	0.903	1.03	0.93
22337	61	代謝産物 - 8893	0.0518	0.0265	1.153	0.98	1.13
8469	61	代謝産物 - 2036	0.0521	0.0265	6.559	1.11	7.28
5687	61	代謝産物 - 1110	0.0547	0.0274	1.648	1.25	2.06
15500	61	カルニチン	0.0591	0.0294	0.821	1.17	0.96
17048	61	代謝産物 - 4617	0.0614	0.0303	1.083	0.96	1.04
1105	50	リノール酸	0.0647	0.0316	0.882	1.1	0.97
20699	50	メソ-エリスリトール	0.0703	0.0341	0.901	1.11	1

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 5】

21763	61	代謝産物 - 8507	0.0712	0.0342	0.779	1.04	0.81
7941	61	代謝産物 - 1914	0.0724	0.0346	1.549	0.82	1.27
1336	50	n-ヘキサデカン酸	0.0795	0.0379	0.885	1.13	1
9130	61	代謝産物 - 2139	0.0815	0.0386	1.212	0.99	1.2
12720	61	代謝産物 - 3056	0.0891	0.0421	0.847	1.18	1
17783	61	トランス2-3-4-トリメトキシ シンナミン酸	0.0906	0.0425	1.525	0.8	1.22
16226	61	同重体-28-は、L-スレオニン -L-アロスレオニン-L-ホモセ リン-S-4-アミノ-2-ヒドロキ シ酪酸を含む	0.0908	0.0425	0.871	1.16	1.01
1358	50	オクタデカン酸	0.099	0.0461	0.916	1.07	0.98
542	50	3-ヒドロキシブタン酸	0.1004	0.0466	0.624	1.97	1.23
6266	61	代謝産物 - 1286	0.1007	0.0466	1.052	0.97	1.02
18392	61	テオブロミン	0.1072	0.0494	1.629	1.05	1.71
20950	50	代謝産物 - 7846	0.1136	0.0521	0.579	2.35	1.36
18349	61	DL-インドール-3-乳酸	0.1144	0.0522	0.857	1.19	1.02
10245	61	代謝産物 - 2269-	0.1162	0.0522	1.487	1.13	1.68
17304	61	代謝産物 - 4759	0.1162	0.0522	1.233	0.9	1.11
18034	61	代謝産物 - 5234	0.1162	0.0522	1.295	1.12	1.45
22001	61	3-ヒドロキシオクタン酸	0.1208	0.0541	0.773	1.32	1.02
1572	50	グリセリン酸	0.126	0.0555	0.874	1.11	0.97
12856	61	代謝産物 - 3123	0.1261	0.0555	2.924	0.79	2.31
6497	61	代謝産物 - 1374	0.1277	0.056	1.402	1.02	1.43
16650	50	代謝産物 - 4360	0.1292	0.0565	0.713	1.29	0.92
10286	61	代謝産物 - 2272	0.1333	0.0578	0.625	1.68	1.05
18657	61	代謝産物 - 5726	0.1363	0.0588	0.816	1.14	0.93
15681	61	4-グアニジノブタン酸	0.1368	0.0588	0.896	1.06	0.95
8176	61	代謝産物 - 1974	0.1394	0.0595	1.260	0.96	1.21
21418	61	同重体-56-DL-ピペコリン酸 -1-アミノ-1-シクロペンタン カルボン酸を含む	0.1529	0.0643	0.768	1.64	1.26
12710	61	代謝産物 - 3052	0.1538	0.0644	0.920	1	0.92
13545	61	代謝産物 - 3322	0.1626	0.0673	0.730	1.78	1.3
10715	61	代謝産物 - 2395	0.163	0.0673	1.527	1.29	1.97
17478	61	代謝産物 - 4873	0.1635	0.0673	1.481	0.81	1.2
19097	61	代謝産物 - 5969	0.1709	0.0698	1.174	0.92	1.08
18963	61	代謝産物 - 5918	0.1718	0.0699	2.337	1.01	2.36
24076	50	代謝産物 - 9726	0.1767	0.0714	1.110	1	1.11
17093	61	代謝産物 - 4642	0.1812	0.0729	1.146	0.96	1.1

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 6】

10746	61	同重体-6-パリン-ベタインを含む	0.1889	0.0757	1.148	0.88	1.01
6362	61	p-クレゾール-スルフェート	0.1896	0.0758	0.822	1.18	0.97
10092	61	代謝産物 - 2250	0.1908	0.0759	0.636	2.06	1.31
22261	61	同重体-60は、2-ヒドロキシ酪酸-2-ヒドロキシイソ酪酸を含む	0.1987	0.0785	1.288	0.73	0.94
5733	61	代謝産物 - 1127	0.201	0.0792	0.884	1.12	0.99
20830	61	代謝産物 - 7762	0.2051	0.0802	1.357	0.98	1.33
10700	61	代謝産物 - 2393	0.2053	0.0802	0.928	1.11	1.03
22120	61	6-γ-γ-ジメチルアリル-アミノ-プリン	0.2065	0.0802	0.951	1.03	0.98
16518	50	代謝産物 - 4276	0.2065	0.0802	1.154	0.91	1.05
18829	61	フェニルアラニン	0.2149	0.0832	0.952	1.05	1
14439	61	代謝産物 - 3498	0.2271	0.0876	1.072	0.97	1.04
8300	61	代謝産物 - 1988	0.2284	0.0878	1.165	1.03	1.2
6421	61	代謝産物 - 1345	0.2299	0.088	1.341	1.23	1.65
1508	61	パントテン酸	0.2315	0.0884	1.167	1.02	1.19
15121	61	代謝産物 - 3786	0.2338	0.0889	0.763	1.18	0.9
18394	61	テオフィリン	0.2362	0.0893	1.420	1.19	1.69
12626	50	代謝産物 - 3003	0.2364	0.0893	0.901	1.01	0.91
6492	61	代謝産物 - 1371	0.2409	0.0907	1.369	1.11	1.52
6413	61	フェニルアセチルグルタミン又はホルミル-N-アセチル-5-メトキシキヌレナミンの可能性	0.2441	0.0916	0.836	1.28	1.07
16662	61	代謝産物 - 4363	0.2586	0.0967	0.787	1.41	1.11
24077	50	代謝産物 - 9727	0.2726	0.1016	0.789	1.47	1.16
22259	61	同重体-59は、N-6-トリメチル-L-リシン-H-ホモarg-OHを含む	0.281	0.1041	1.106	0.94	1.04
15676	50	3-メチル-2-オキソ吉草酸	0.283	0.1041	0.912	0.91	0.83
13208	61	代謝産物 - 3181	0.2918	0.107	0.904	1.04	0.94
10787	61	代謝産物 - 2507	0.2989	0.1092	1.308	1.04	1.36
18705	61	代謝産物 - 5768	0.3012	0.1097	0.822	1.35	1.11
16865	50	代謝産物 - 4522	0.314	0.1133	1.041	0.97	1.01
12756	50	代謝産物 - 3077	0.3211	0.1151	1.059	1.01	1.07
16909	61	代謝産物 - 4549	0.3323	0.1179	0.716	1.41	1.01
18702	61	代謝産物 - 5767	0.3381	0.1196	1.118	0.93	1.04
569	61	カフェイン	0.3393	0.1196	0.683	3.82	2.61

10

20

30

40

50

【表 27-7】

1507	50	パルミトレイン酸	0.34	0.1196	0.826	1.21	1
20248	61	代謝産物 - 7177	0.3483	0.1217	1.317	1.01	1.33
15253	61	代謝産物 - 3832-フェノール 硫酸の可能性	0.3576	0.1246	1.341	1.64	2.2
1645	50	n-ドデカノエート	0.3717	0.1291	0.922	1.16	1.07
22577	50	代謝産物 - 9035	0.384	0.1329	0.897	1.16	1.04
20267	61	代謝産物 - 7187	0.3923	0.1352	1.296	1.15	1.49
7933	61	代謝産物 - 1911	0.4027	0.1377	0.702	2.25	1.58
17066	61	代謝産物 - 4626	0.4028	0.1377	0.935	1.08	1.01
15529	61	代謝産物 - 3951	0.4084	0.1391	0.962	1.05	1.01
513	61	クレアチニン	0.413	0.1399	0.971	1.04	1.01
8072	61	代謝産物 - 1958	0.4193	0.1416	0.971	1.02	0.99
1564	50	クエン酸	0.4489	0.1507	0.912	1.13	1.03
15737	50	ヒドロキシ酢酸	0.4522	0.1514	0.953	1.06	1.01
18015	61	代謝産物 - A-3113	0.4749	0.1567	0.879	1.07	0.94
13142	61	代謝産物 - 3165	0.4763	0.1567	0.962	1.05	1.01
24233	61	代謝産物 - 9855	0.4766	0.1567	0.760	2.04	1.55
15663	61	2-3-ジヒドロキシ安息香酸	0.4858	0.1583	0.875	1.36	1.19
21421	50	代謝産物 - 8214	0.487	0.1583	1.040	1.01	1.05
16070	50	代謝産物 - 4019	0.487	0.1583	0.960	1.01	0.97
12478	61	代謝産物 - 2898	0.4959	0.16	1.384	1.51	2.09
17271	61	代謝産物 - 4746	0.4968	0.16	1.052	0.97	1.02
1417	61	キヌレン酸	0.5074	0.162	1.066	1.06	1.13
11438	50	リン酸	0.5236	0.1667	0.980	1	0.98
14840	61	代謝産物 - 3708	0.5402	0.171	0.887	1.15	1.02
17665	61	p-ヒドロキシベンズアルデヒド	0.5451	0.1711	1.020	1	1.02
54	61	トリプトファン	0.5459	0.1711	0.981	1.03	1.01
15017	61	代謝産物 - 3761	0.5464	0.1711	0.934	1.06	0.99
13179	61	代謝産物-3176-クレアチンの 可能性	0.5563	0.1732	0.936	1.1	1.03
14961	61	代謝産物 - 3752	0.5662	0.1758	1.064	0.94	1
17298	61	代謝産物 - 4756	0.571	0.1768	1.071	0.98	1.05
22053	61	3-ヒドロキシデカノン酸	0.5741	0.1773	0.917	1.08	0.99
10317	61	代謝産物 - 2279	0.5777	0.1779	0.849	1.39	1.18
7029	61	代謝産物 - 1597	0.5816	0.1786	1.020	1	1.02
16244	61	同重体-21は、 γ -アミノブチ リル-L-ヒスチジン-L-アンセ リンを含む	0.5964	0.1816	0.952	1.05	1

10

20

30

40

50

【表 27-8】

21044	50	代謝産物 - s-2-ヒドロキシ酪酸	0.6118	0.1857	1.064	1.09	1.16
10501	61	代謝産物 - 2321	0.6132	0.1857	1.099	1.21	1.33
19787	61	代謝産物 - 6746	0.62	0.187	0.981	1.05	1.03
1301	50	リシン	0.6207	0.187	0.922	1.29	1.19
16939	61	代謝産物 - 4586	0.6303	0.1889	1.032	0.93	0.96
19906	61	代謝産物 - 6827	0.6345	0.1896	1.071	1.12	1.2
10304	61	代謝産物 - 2276	0.6399	0.1897	1.164	1.34	1.56
22145	61	〇-アセチル-L-カルニチン-ヒドロクロリド	0.6448	0.19	1.029	1.04	1.07
5809	61	3-インドキシル硫酸	0.646	0.19	0.936	1.1	1.03
18706	61	代謝産物 - 5769	0.6599	0.1935	0.963	1.08	1.04
12604	50	代謝産物 - 2981	0.6621	0.1936	1.020	0.99	1.01
17488	61	代謝産物 - 4887	0.6822	0.1975	0.966	0.89	0.86
1299	61	チロシン	0.7135	0.2055	1.020	1.01	1.03
22154	61	ブラジキニン	0.7224	0.2069	0.925	1.46	1.35
606	61	ウリジン	0.7239	0.2069	1.020	1.01	1.03
12035	50	ノナネート	0.7322	0.2087	0.990	0.99	0.98
6144	61	代謝産物 - 1215	0.7562	0.2145	0.861	3.88	3.34
21762	61	代謝産物 - 8506	0.785	0.222	0.939	1.65	1.55
1506	61	オロチジン-5-リン酸	0.789	0.2226	0.971	1.03	1
13038	61	代謝産物 - 3143	0.7911	0.2227	0.943	1.23	1.16
2734	61	γ -L-グルタミル-L-チロシン	0.8158	0.2262	1.021	0.97	0.99
12924	61	代謝産物 - 3131	0.8273	0.2288	1.033	1.22	1.26
1642	50	デカン酸	0.8396	0.2305	1.022	0.93	0.95
22895	50	代謝産物 - 9299	0.8504	0.2323	1.023	0.86	0.88
16016	61	代謝産物 - 3994	0.8777	0.2388	1.024	0.84	0.86
15255	61	代謝産物 - 3833	0.8785	0.2388	1.040	1.24	1.29
13146	61	代謝産物 - 3166	0.8821	0.2392	0.970	0.99	0.96
17033	61	代謝産物 - 4613	0.8939	0.2412	1.021	0.95	0.97
15753	61	馬尿酸	0.9065	0.2441	1.022	1.38	1.41
15612	61	代謝産物 - 3972	0.9499	0.2546	1.000	0.97	0.97
18254	61	1-7-ジメチルキサンチン	0.9503	0.2546	1.026	1.94	1.99
594	61	ナイアシンアミド	0.9552	0.2548	1.024	0.83	0.85
15326	61	代謝産物 - 3879	0.9567	0.2548	0.985	1.31	1.29
15765	61	エチルマロン酸	0.9909	0.2611	1.000	0.96	0.96
1570	50	オレイン酸	0.9978	0.2623	1.000	1.03	1.03

【0199】

3 E：メタボリックシンドローム及びメタボリックシンドロームの素因（インスリン感受性）を診断するためのアルゴリズム（モデル）

10

20

30

40

50

バイオマーカー代謝産物を、単独及び／又はメタボリックシンドロームの臨床的尺度（例えば、BMI、Rd）と組み合わせて用い、インスリン感受性（Rd）及びメタボリックシンドロームを予測する能力を試験するためにモデルを開発した。分析に使用した血漿試料は、種々の速度の糖処理（Rd）を有する対象に由来するものであった。

【0200】

代謝産物バイオマーカーの測定値と組み合わせた、グルコース利用速度（即ち、Rd）の回帰分析の複数の反復によって、インスリン感受性を決定するためのアルゴリズムを開発した。試料を2群に分割した。最初の群を「トレーニング」セットとして使用し、第2の群を「試験」セットとして使用した。次いで、トレーニングセットを用いてモデルを開発し、得られたモデルの予測力を、試験セットを用いて決定した。インスリン感受性を予測するのに最も重要なバイオマーカー代謝産物を同定するために数種のモデルを開発し、それによってアプローチ及びこれらのバイオマーカー代謝産物の有用性を実証した。

10

【0201】

種々のレベルのインスリン感受性及び27.9未満のBMI及び27.9を超えるBMIを有するコホートから採取した血漿試料を使用して、インスリン感受性（即ち、Rd）を予測するモデルを開発した。このモデルについて、トレーニング群は、血漿試料の半分を含み、BMI及びRdのバランスをとった。次いで、試料のもう半分を含み、BMI及びRdのバランスをとった試験群を用いてモデルを試験した。この分析の結果は、インスリン感受性を予測するための最良モデルは、BMI及びバイオマーカー代謝産物グルコース、3-メチル-2-オキソ酪酸、1,5-無水グルシトール及び代謝産物-6268を含むことを示した。

20

【0202】

種々のレベルのインスリン感受性及び27.9未満のBMIを有するコホートから採取した血漿試料を使用して、インスリン感受性（即ち、Rd）を予測する別のモデルを開発した。このモデルについて、トレーニング群は、血漿試料の半分を含み、インスリン感受性（Rd）についてバランスをとった。次いで、血漿試料のもう半分を含み、Rdについてバランスをとった試験群を用いてモデルを試験した。この分析の結果は、インスリン感受性を予測するための最良モデルは、バイオマーカー代謝産物：グルコース、代謝産物-2546、代謝産物-2853、代謝産物-2370及び代謝産物-2386を含むことを示した。

30

【0203】

種々のレベルのインスリン感受性及び27.9を超えるBMIを有するコホートから採取した血漿試料を使用して、インスリン感受性（即ち、Rd）を予測する、さらなる別のモデルを開発した。このモデルについて、トレーニング群は、血漿試料の半分を含み、インスリン感受性（Rd）についてバランスをとった。次いで、血漿試料のもう半分を含み、Rdについてバランスをとった試験群を用いてモデルを試験した。この分析の結果は、インスリン感受性を予測するための最良モデルは、バイオマーカー代謝産物：3-メチル-2-オキソブチリック（oxobutyric）、代謝産物-3097、代謝産物-4020、代謝産物-3056及び代謝産物-1831を含むことを示した。

40

【0204】

モデル：BMI及びバイオマーカー代謝産物グルコース、3-メチル-2-オキソ酪酸、1,5-無水グルシトール及び代謝産物-6268を、新規コホートで使用して、インスリン感受性（Rd）を予測した。上記のように、種々のレベルのインスリン感受性及び27.9未満のBMI及び27.9を超えるBMIを有するコホートから採取した血漿試料を使用して、インスリン感受性（即ち、Rd）を予測するモデルを開発した。この分析についてモデルを試験するために使用した試料は、メタボリックシンドロームと診断されている18~39才、平均年齢25.6才の19人の白人男性及び19人の健常な、年齢を対応させた白人男性から得た。血漿試料及び血清試料を評価した。この分析の結果は、このモデルは、血漿（図21）又は血清（図22）試料のいずれかを用い、この新規コホートにおいてインスリン感受性を正しく予測することができたことを示す。

50

【0205】

(例4)

治療応答バイオマーカー

「ノンレスポonder」であった（即ち、ベースライン及び治療の12週後間でRdがほとんど、又は全く変化しない（ $<15\%$ ））対象及び治療に応答した対象（即ち「レスポonder」）を比較することによって、治療に対する応答を予測するバイオマーカーを同定した。対象を、治療レスポonder又はノンレスポonderと予測したバイオマーカーは、ベースラインのみでの化合物レベルに基づいていた。レスポonderは、 35% 以上のRd変化を有するか、又は 15% 以上のRd変化を有する対象のいずれかと定義された。データは、ノンレスポonderを両クラスのレスポonderと比較することによって分析した。次いで、両分析（即ち、 15% を下回るRd変化を有するノンレスポonder対 35% を上回るRd変化を有するレスポonder、 15% を下回るRd変化を有するノンレスポonder対 15% を上回るRd変化を有するレスポonder）を合わせ、2種の分析のいずれかで <0.1 のp値を有するバイオマーカーを同定した。バイオマーカーは、表27に列挙されている。治療前のバイオマーカー測定値は、チアゾリンジンジオン（TZD）応答を予測し、従って、これを用いて、TZD薬で治療のための患者を選択できる。実験は、その他の治療薬（例えば、メトホルミンなど）などの、インスリン感受性、糖尿病前症及び糖尿病コントロールのためのその他の治療、減量、栄養摂取及びその他のライフスタイル改善を予測するバイオマーカーを評価するよう計画されている。この群の予測的バイオマーカーは、個別医療にとって極めて価値のあるツールを提供する。

10

20

表27 治療のレスポonder又はノンレスポonderを分類するためのバイオマーカー

【表 2 8 - 1】

化合物	ライブラリーID	化合物ID	P値 (レスポonder対ノンレスポonder)
代謝産物 - 11737	200	33082	0.0007
代謝産物 - 11849	201	33194	0.0013
イノシトール	50	19934	0.0041
グリセロホスホリルコリン (GPC)	200	15990	0.0043
フェニルアラニン	200	64	0.0045
アセチルカルニチン	200	32198	0.0049
リノール酸 (18:2(n-6))	201	32673	0.0079
代謝産物 - 11845	201	33190	0.0098
トリプトファン	200	54	0.0107
代謝産物 - 10407	50	25522	0.0113
代謝産物 - 11379	201	32696	0.0117
代謝産物 - 9727	50	24077	0.0136
代謝産物 - 11205	200	32519	0.0151
代謝産物 - 11883	200	33228	0.0168
代謝産物 - 10954_200	200	32734	0.0178
グリセロール	50	15122	0.0182
ゴンドン酸-20-1-n-9-	201	32402	0.0182
代謝産物 - 03832_201	201	32553	0.0209
オレイン酸 (18:1(n-9))	201	32630	0.0225
代謝産物 - 11793	200	33138	0.0225
γ-グルタミルフェニルアラニン-	200	33362	0.0231
代謝産物 - 11560	201	32877	0.0242
代謝産物 - 11247	201	32564	0.0273
代謝産物 - 11887	201	33232	0.0317
代謝産物 - 11206	200	32520	0.0317
チロシン	200	1299	0.0317
代謝産物 - 12064	201	33416	0.0317
EDTA*	201	32511	0.0317
代謝産物 - 11790	200	33135	0.0338
3-ヒドロキシ酪酸 (BHBA)	50	542	0.0339
パルミトレイン酸 (16:1(n-7))	201	32628	0.0412
リシン	50	1301	0.0468

10

20

30

40

【表 2 8 - 2】

代謝産物 - 11314	200	32631	0.0468
代謝産物 - 11204	200	32518	0.0468
代謝産物 - 11437	201	32754	0.0491
α リノレン酸 (18:3(n-3))	201	32416	0.0499
ペプチド -DSGEGDFXAEGGGVR	200	31548	0.0531
代謝産物 - 11874	201	33219	0.0531
パルミチン酸 (16:0)	201	1336	0.0547
メチオニン	201	1302	0.0566
グリセロール 3-リン酸 (G3P)	50	15365	0.0566
代謝産物 - 2800	50	16287	0.0593
代謝産物 - 11522	201	32839	0.0611
代謝産物 - 11421	200	32738	0.062
代謝産物 - 11881	201	33226	0.0637
4-メチル-2-オキソペンタン酸	201	22116	0.0637
キナ酸	50	18335	0.0649
ペラルゴン酸-9-0-	201	12035	0.0676
クレアチニン	200	513	0.0676
3-メチル-2-オキソ酪酸	201	21047	0.0676
代謝産物 - 11235	201	32552	0.0692
代謝産物 - 6272	50	19377	0.071
代謝産物 - 10360	50	25402	0.0726
サッカリン	201	21151	0.0734
代謝産物 - 11593	201	32910	0.0742
オルニチン	50	1493	0.076
コール酸	201	22842	0.0775
1,6-アンヒドログルコース	50	21049	0.0787
代謝産物 - 11435	201	32752	0.0829
代謝産物 - 11832	201	33177	0.0891
デオキシコール酸	201	1114	0.0902
代謝産物 - 11880	201	33225	0.0902
ドコサヘキサエン酸 (DHA)	50	19323	0.0927
代謝産物 - 12056	200	33408	0.0981
代謝産物 - 3075	50	12754	0.0987

【0 2 0 6】

対象で再帰分割分析を実施した。バイオマーカー化合物のベースラインレベル（即ち、治療前）を、レスポnder（治療後 R d が $\geq 35\%$ 増大する対象、N = 28）及びノンレスポnder（治療後 R d が $< 15\%$ 増大する対象、N = 14）において決定した。この分析の結果は、対象は、0.8214 の AUC で分類されることを示した。この分析によって、「代謝産物 - 11737」が、レスポnder及びノンレスポnderの分類において特に重要であるバイオマーカーとしてさらに同定された。このバイオマーカーのみのベース

ラインレベルを用いて、28人のレスポnderのうち22人が正しく分類され、14人のノンレスポnderのうち12人が正しく分類された。このマーカーは単独で、78.6%の感受性及び85.7%の特異性を有していた。陽性予測値（PPV）は91.7%であり、陰性予測値（NPV）は66.7%であった。

【0207】

治療有効性の薬力学的（PD）バイオマーカーであるバイオマーカーを、ノンレスポnder（即ち、ベースラインと12週間の治療後の間でRdがほとんど又は全く変化しない（<15%）人）対レスポnderの比較によって同定した。PDバイオマーカーは、ベースラインと12週間の治療後の間の相違に基づいていた。TZD治療でベースラインレベルから変化を示したバイオマーカーを同定し、それらの対象におけるインスリン感受性の変化とともに追跡した。これらのバイオマーカーは表28に列挙されている。

10

表28 治療応答の薬力学的バイオマーカー

【表 2 9 - 1】

化合物	化合物 ID	ライブラリー ID	P値 (レスポonder対ノンレスポonder)
代謝産物 - 11737	33082	200	0.0007
代謝産物 - 11849	33194	201	0.0013
パルミトイルグリセロール (モノパルミチン)	21127	50	0.0041
グルタミン酸	12751	50	0.0041
グリセロホスホリルコリン (GPC)	15990	200	0.0043
アセチルカルニチン	32198	200	0.0049
γ -グルタミルフェニルアラニン	33362	200	0.0052
α -トコフェロール	1561	50	0.0053
グルコース	20488	50	0.0062
フェニルアラニン	64	200	0.0071
イノシトール	19934	50	0.0075
代謝産物 - 9727	24077	50	0.0079
代謝産物 - 11385	32702	200	0.0083
代謝産物 - 11845	33190	201	0.0098
トリプトファン	54	200	0.0107
代謝産物 - 10407	25522	50	0.0113
エリスリトール	20699	50	0.0136
代謝産物 - 11205	32519	200	0.0151
代謝産物 - 11883	33228	200	0.0168
代謝産物 - 10954	32734	200	0.0178
メチオニン	1302	201	0.0196
代謝産物 - 03832	32553	201	0.0209
5-オキソプロリン	1494	200	0.0242
代謝産物 - 4611	17028	50	0.0242
リノール酸 (18:2(n-6))	32673	201	0.0258
ガラクトン酸	27719	50	0.0259
代謝産物 - 11247	32564	201	0.0273
ジパルミチン	27392	50	0.0297
チロシン	1299	200	0.0317
代謝産物 - 11379	32696	201	0.035
代謝産物 - 11560	32877	201	0.0387
代謝産物 - 11437	32754	201	0.0491
代謝産物 - 11206	32520	200	0.0492
代謝産物 - 11475	32792	201	0.0564

10

20

30

40

【表 2 9 - 2】

代謝産物 - 11254	32571	200	0.0564
代謝産物 - 10610	27889	50	0.0564
グリセロール 3-リン酸 (G3P)	15365	50	0.0566
ゴンドン酸-20-1-n-9	32402	201	0.0566
代謝産物 - 2800	16287	50	0.0593
代謝産物 - 11386	32703	200	0.06
代謝産物 - 4055	16120	50	0.06
代謝産物 - 11421	32738	200	0.062
代謝産物 - 11244	32561	201	0.0637
代謝産物 - 6486	19487	50	0.0637
代謝産物 - 7846	20950	50	0.0637
キナ酸	18335	50	0.0649
代謝産物 - 11881	33226	201	0.0649
3-メチル-2-オキシ吉草酸	15676	201	0.0676
代謝産物 - 9045	22602	50	0.0676
代謝産物 - 4360	16650	50	0.0676
代謝産物 - 11788	33133	200	0.0676
代謝産物 - 6272	19377	50	0.071
3-ヒドロキシ酪酸 (BHBA)	542	50	0.071
オレイン酸 (18:1(n-9))	32630	201	0.071
代謝産物 - 10360	25402	50	0.0726
サッカリン	21151	201	0.0734
代謝産物 - 11593	32910	201	0.0742
代謝産物 - 11790	33135	200	0.0749
キヌレニン	15140	200	0.076
代謝産物 - 4357	16634	50	0.076
代謝産物 - 3100	12782	50	0.076
コール酸	22842	201	0.0775
1,6-アンヒドログルコース	21049	50	0.0787
代謝産物 - 11887	33232	201	0.081
グリセロール	15122	50	0.081
代謝産物 - 06126	32557	201	0.0829
代謝産物 - 4986	17627	50	0.0853
代謝産物 - 3099	12781	50	0.0902
代謝産物 - 11314	32631	200	0.0921
ドコサヘキサエン酸 (DHA)	19323	50	0.0927
代謝産物 - 11522	32839	201	0.0954
代謝産物 - 01142	32747	201	0.0954
代謝産物 - 3075	12754	50	0.0987

対象で再帰分割分析を実施した。バイオマーカー化合物のベースラインレベル（即ち、治療前）及び治療後レベルを、レスポnder（治療後Rdが $\geq 35\%$ 増大する対象、N=28）及びノンレスポnder（治療後Rdが $< 15\%$ 増大する対象、N=14）において決定した。この分析の結果は、対象は、0.7679のAUCで分類されることを示した。さらなる実験は、その他のインスリン感受性、糖尿病前症及び糖尿病治療薬（例えば、メトホルミンなど）並びに食事の改変（例えば、減量、栄養摂取）及びライフスタイル（例えば、運動）を含む治療のPDバイオマーカーとしてバイオマーカーを評価するよう計画されている。

【0209】

（例5）

10

名前のないバイオマーカー化合物の分析的特性決定

以下の表29は、上記の表に列挙される名前のない代謝産物各々の分析的特徴を含む。この表は、列挙される代謝産物各々について、上記の分析法を用いて得られた保持時間（RT）、保持指数（RI）、質量、定量質量及び極性を含む。「質量」とは、化合物の定量に用いた親イオンのC12同位体の質量を指す。「極性」とは、正（+）又は負（-）のいずれかである定量イオンの極性を示す。

表29 バイオマーカー代謝産物の分析的特徴

【表 3 0 - 1】

化合物ID	化合物	ライブラリー	RT	RI	質量	極性
25532	代謝産物 - 10413	50	12.53	2042.7	204.1	+L
25602	代謝産物 - 10432	50	12.29	2031.5	204	+L
27256	代謝産物 - 10500	50	5.3	1229.9	211	+L
27264	代謝産物 - 10503	50	7.28	1452.4	244	+L
27889	代謝産物 - 10610	50	11.93	1987	204	+L
30288	代謝産物 - 10750	50	5.51	1265	102.9	+L
30290	代謝産物 - 10752	50	6.07	1323.7	231	+L
30832	代謝産物 - 10814	50	12.84	2094	204.1	+L
31373	代謝産物 - 10878	50	8.22	1583	334.1	+L
31509	代謝産物 - 10931	50	12.02	1984	174.1	+L
31518	代謝産物 - 10933	50	11.99	1979	318.1	+L
12781	代謝産物 - 3099	50	11.77	2002.3	204	+L
12782	代謝産物 - 3100	50	11.85	2010.7	204	+L
12795	代謝産物 - 3113	50	12.73	2111.4	406.2	+L
16120	代謝産物 - 4055	50	12.04	2021.4	304.1	+L
16138	代謝産物 - 4080 - 1- パルミトイル-sn-グリ セロ-3-ホスホコリン の使用されなくなっ たもの	50	14.02	2266.9	299	+L
16509	代謝産物 - 4273	50	10.34	1844.2	457.2	+L
16511	代謝産物 - 4274	50	10.37	1854.7	158.1	+L
16512	代謝産物 - 4275 - X-3078の一部の使用 されなくなったもの	50	10.68	1884.6	345.2	+L
16518	代謝産物 - 4276 - γ - トコフェノール*の使 用されなくなったも の	50	13.92	2261	223.1	+L
16634	代謝産物 - 4357	50	8	1540.5	216	+L
16650	代謝産物 - 4360	50	9.15	1678.4	347.2	+L
16665	代謝産物 - 4364 - L- アスパラギン-3の使用 されなくなったもの	50	10.66	1852.1	232	+L
16666	代謝産物 - 4365	50	11.05	1893.1	204	+L
16829	代謝産物 - 4503	50	8.39	1589.3	227.2	+L

10

20

30

40

【表 30 - 2】

17028	代謝産物 - 4611 - エ リトロン酸*の使用さ れなくなったもの	50	8.07	1546.9	292.1	+L
17330	代謝産物 - 4769 - グ ルタミン-2の使用され なくなったもの	50	11.3	1916.6	156	+L
17389	代謝産物 - 4796	50	3.53	1043.2	117	+L
17690	代謝産物 - 5207	50	7.41	1493.6	151	+L
18120	代謝産物 - 5348	50	9.25	1681.5	217.9	+L
19462	代謝産物 - 6446	50	3.49	1021.1	204.1	+L
19478	代謝産物 - 6467	50	11.09	1893.4	320.1	+L
19487	代謝産物 - 6486	50	11.6	1949.8	217	+L
19576	代謝産物 - 6627	50	11.96	1990.7	304.2	+L
19983	代謝産物 - 6955	50	11.82	1979.1	306.1	+L
12162	代謝産物 - A-2339	50	3.86	1109.8	221.0	+L
12222	代謝産物 - A-2374	50	7.35	1510.9	188.0	+L
12803	代謝産物 - A-2441	50	13.94	2270.9	129.0	+L
16074	代謝産物 - A-2758	50	8.22	1597.1	211.0	+L
16285	代謝産物 - A-2798	50	3.44	1005.8	163.0	+L
16287	代謝産物 - A2800	50	3.53	1015.5	191.1	+L
24360	代謝産物 -10206	50	9.04	1639.0	243.0	+L
25402	代謝産物 -10360	50	10.23	1780.0	204.0	+L
25429	代謝産物 -10369	50	10.92	1859.0	333.0	+L
25459	代謝産物 -10395	50	9.94	1768.9	156.0	+L
25522	代謝産物 -10407	50	9.94	1748.0	217.1	+L
25548	代謝産物 -10419	50	16.29	2527.0	311.3	+L
25584	代謝産物 -10425	50	7.52	1488.8	123.9	+L
25597	代謝産物 -10427	50	11.21	1911.1	183.0	+L
25598	代謝産物 -10428	50	11.31	1922.0	156.0	+L
25599	代謝産物 -10429	50	11.60	1953.5	265.0	+L
25607	代謝産物 -10437	50	8.43	1596.0	331.1	+L
25609	代謝産物 -10439	50	8.84	1643.3	331.1	+L
25649	代謝産物 -10450	50	17.00	2643.0	371.3	+L
27137	代謝産物 -10498	50	12.06	1991.8	299.1	+L
27271	代謝産物 -10504	50	9.94	1763.0	348.2	+L
27272	代謝産物 -10505	50	10.82	1862.0	457.3	+L
27273	代謝産物 -10506	50	11.30	1914.0	218.1	+L
27275	代謝産物 -10507	50	11.97	1988.0	370.2	+L
27278	代謝産物 -10510	50	15.77	2470.0	297.2	+L
27279	代謝産物 -10511	50	17.12	2645.0	309.3	+L

10

20

30

40

50

【表 3 0 - 3】

27288	代謝産物 -10517	50	10.16	1775.0	419.2	+L
27326	代謝産物 -10527	50	11.71	1950.0	221.1	+L
27678	代謝産物 -10584 - グルコース-3の使用さ れなくなったもの	50	10.15	1779.0	217.0	+L
27841	代謝産物 -10595	50	4.14	1101.0	151.0	+L
27888	代謝産物 -10609	50	11.70	1961.0	348.2	+L
27890	代謝産物 -10611	50	12.03	1998.0	369.1	+L
28059	代謝産物 -10650	50	10.26	1800.6	345.1	+L
29817	代謝産物 -10683	50	5.12	1213.8	171.0	+L
30265	代謝産物 -10732	50	12.22	2024.0	204.0	+L
30273	代謝産物 -10736	50	10.03	1814.0	342.1	+L
30282	代謝産物 -10744	50	15.75	2503.0	311.2	+L
12533	代謝産物 -2915	50	3.77	1099.0	174.0	+L
12593	代謝産物 -2973	50	4.74	1213.4	281.0	+L
12604	代謝産物 -2981	50	5.21	1265.2	211.0	+L
12609	代謝産物 -2986	50	5.56	1304.3	201.0	+L
12625	代謝産物 -3002	50	6.74	1440.8	296.0	+L
12626	代謝産物 -3003	50	6.79	1446.6	218.0	+L
12638	代謝産物 -3011	50	7.08	1479.2	174.0	+L
12639	代謝産物 -3012	50	7.17	1489.8	232.0	+L
12644	代謝産物 -3016	50	7.58	1537.5	186.0	+L
12645	代謝産物 -3017	50	7.61	1541.4	246.0	+L
12647	代謝産物 -3019	50	7.74	1556.4	260.0	+L
12648	代謝産物 -3020	50	7.81	1564.1	292.0	+L
12650	代謝産物 -3022	50	7.98	1584.9	142.0	+L
12656	代謝産物 -3025	50	8.11	1600.3	274.0	+L
12658	代謝産物 -3026	50	8.17	1606.1	274.0	+L
12663	代謝産物 -3030	50	8.62	1659.7	320.0	+L
12666	代謝産物 -3033	50	8.88	1689.4	117.0	+L
12667	代謝産物 -3034	50	8.92	1694.9	299.0	+L
12673	代謝産物 -3040	50	9.27	1735.7	274.0	+L
12726	代謝産物 -3058	50	9.70	1786.9	335.0	+L
12742	代謝産物 -3067	50	10.02	1824.2	132.0	+L
12751	代謝産物 -3073	50	10.17	1838.8	362.0	+L
12753	代謝産物 -3074	50	10.22	1844.5	204.0	+L
12754	代謝産物 -3075	50	10.36	1857.9	204.0	+L
12756	代謝産物 -3077	50	10.44	1866.2	308.0	+L
12757	代謝産物 -3078	50	10.65	1887.0	203.0	+L
12767	代謝産物 -3087	50	11.19	1942.0	174.0	+L

10

20

30

40

50

【表 3 0 - 4】

12768	代謝産物 -3088	50	11.23	1946.1	372.0	+L
12770	代謝産物 -3090	50	11.31	1955.0	243.0	+L
12771	代謝産物 -3091	50	11.41	1966.2	232.0	+L
12773	代謝産物 -3093	50	11.50	1975.6	204.0	+L
12774	代謝産物 -3094	50	11.55	1980.6	299.0	+L
12777	代謝産物 -3097	50	11.64	1990.4	204.0	+L
12780	代謝産物 -3098	50	11.75	2003.0	308.0	+L
12783	代謝産物 -3101	50	11.93	2022.2	290.0	+L
12785	代謝産物 -3103	50	12.09	2039.8	290.0	+L
12789	代謝産物 -3107	50	12.21	2053.2	204.0	+L
12790	代謝産物 -3108	50	12.24	2056.5	246.0	+L
12791	代謝産物 -3109	50	12.56	2092.6	202.0	+L
12796	代謝産物 -3114	50	12.79	2120.6	204.0	+L
16028	代謝産物 -3998	50	5.22	1252.7	171.0	+L
16044	代謝産物 -4005	50	6.53	1401.3	86.0	+L
16060	代謝産物 -4014	50	7.17	1474.9	252.0	+L
16070	代謝産物 -4019	50	7.68	1534.5	174.0	+L
16071	代謝産物 -4020	50	7.91	1561.5	220.0	+L
16116	代謝産物 -4051	50	11.56	1970.2	357.0	+L
16290	代謝産物 -4133	50	4.35	1108.9	198.0	+L
16308	代謝産物 -4147	50	10.07	1767.1	290.0	+L
16496	代謝産物 -4251	50	4.09	1130.7	217.0	+L
16506	代謝産物 -4271	50	9.69	1777.4	419.0	+L
16653	代謝産物 -4361	50	9.40	1706.2	232.0	+L
16655	代謝産物 -4362	50	10.02	1779.9	319.0	+L
16819	代謝産物 -4496	50	6.76	1398.2	204.0	+L
16821	代謝産物 -4498	50	7.06	1434.9	103.0	+L
16831	代謝産物 -4504	50	8.46	1597.1	244.0	+L
16843	代謝産物 -4510	50	9.70	1740.1	254.0	+L
16848	代謝産物 -4511	50	10.09	1788.4	206.0	+L
16859	代謝産物 -4516	50	11.00	1886.5	217.0	+L
16860	代謝産物 -4517	50	11.06	1892.7	217.0	+L
16865	代謝産物 -4522	50	12.26	2025.4	217.0	+L
16983	代謝産物 -4598	50	6.69	1392.2	170.0	+L
16984	代謝産物 -4599	50	7.42	1471.1	113.0	+L
17064	代謝産物 -4624	50	10.01	1779.1	342.0	+L
17083	代謝産物 -4634	50	11.00	1884.3	333.0	+L
17327	代謝産物 -4767	50	8.77	1626.2	117.0	+L
17359	代謝産物 -4791	50	10.29	1796.4	366.5	+L

10

20

30

40

50

【表 3 0 - 5】

17390	代謝産物 -4806	50	4.20	1122.8	105.0	+L
17614	代謝産物 -4966	50	9.66	1749.4	218.0	+L
17627	代謝産物 -4986	50	11.56	1956.4	204.0	+L
17971	代謝産物 -5210	50	8.47	1616.4	254.0	+L
17975	代謝産物 -5211	50	8.77	1652.1	326.0	+L
17978	代謝産物 -5213	50	8.97	1675.3	111.0	+L
17987	代謝産物 -5228	50	6.97	1442.5	181.0	+L
18118	代謝産物 -5346	50	8.33	1573.0	202.0	+L
18122	代謝産物 -5349	50	10.10	1782.2	312.0	+L
18146	代謝産物 -5366	50	12.49	2044.7	204.0	+L
18147	代謝産物 -5367	50	12.77	2079.3	171.0	+L
18232	代謝産物 -5403	50	5.92	1300.2	319.0	+L
18273	代謝産物 -5420	50	9.09	1669.0	417.0	+L
18384	代謝産物 -5487	50	7.01	1426.3	204.0	+L
18388	代謝産物 -5491	50	8.30	1575.9	129.0	+L
18868	代謝産物 -5847	50	12.35	2040.0	288.2	+L
18929	代謝産物 -5907	50	8.69	1643.2	229.1	+L
19110	代謝産物 -5978	50	7.52	1468.9	232.1	+L
19362	代謝産物 -6226	50	4.38	1137.4	154.0	+L
19363	代謝産物 -6227	50	5.00	1210.5	196.1	+L
19364	代謝産物 -6246	50	6.94	1428.2	160.1	+L
19367	代謝産物 -6266	50	9.15	1683.5	240.2	+L
19368	代謝産物 -6267	50	9.32	1704.5	257.1	+L
19370	代謝産物 -6268	50	9.91	1773.8	271.1	+L
19372	代謝産物 -6269 - イ ノシトール-3の使用さ れなくなったもの	50	10.88	1880.9	217.1	+L
19374	代謝産物 -6270	50	11.35	1929.6	320.2	+L
19377	代謝産物 -6272	50	12.60	2069.6	131.0	+L
19383	代謝産物 -6286	50	16.36	2553.7	311.3	+L
19397	代謝産物 -6326	50	7.66	1510.9	144.1	+L
19402	代謝産物 -6346	50	8.00	1550.8	263.2	+L
19405	代謝産物 -6347	50	8.16	1568.7	244.1	+L
19414	代謝産物 -6350	50	11.41	1937.2	169.0	+L
19490	代謝産物 -6488	50	12.25	2021.7	204.1	+L
19494	代謝産物 -6506	50	12.81	2084.7	204.1	+L
19596	代謝産物 -6647	50	9.13	1696.7	197.1	+L
19597	代謝産物 -6648	50	9.17	1702.1	313.2	+L
19599	代謝産物 -6649	50	11.47	1955.4	299.2	+L
19623	代謝産物 -6671	50	9.65	1738.4	229.0	+L

10

20

30

40

50

【表 3 0 - 6】

19955	代謝産物 -6907	50	9.22	1686.9	337.1	+L
19961	代謝産物 -6913	50	9.53	1726.0	171.0	+L
19968	代謝産物 -6930	50	10.32	1809.4	331.2	+L
19969	代謝産物 -6931	50	10.35	1819.6	267.1	+L
20299	代謝産物 -7266	50	7.82	1517.6	115.0	+L
20950	代謝産物 -7846	50	5.10	1208.1	145.1	+L
21011	代謝産物 -7888	50	15.96	2513.3	311.3	+L
21012	代謝産物 -7889	50	16.83	2629.4	311.3	+L
21013	代謝産物 -7890	50	17.76	2752.2	129.0	+L
21415	代謝産物 -8209	50	14.77	2338.0	456.5	+L
21421	代謝産物 -8214	50	17.13	2646.6	311.2	+L
21586	代謝産物 -8359	50	7.14	1457.8	253.0	+L
21630	代謝産物 -8402	50	15.27	2424.0	283.1	+L
21631	代謝産物 -8403	50	15.96	2516.6	309.2	+L
22020	代謝産物 -8749 - フ ルクトース-4の使用さ れなくなったもの	50	9.74	1763.0	204.1	+L
22032	代謝産物 -8766	50	12.22	2034.0	315.1	+L
22054	代謝産物 -8792	50	17.61	2737.0	129.0	+L
22320	代謝産物 -8889	50	8.62	1635.0	521.2	+L
22480	代謝産物 -8987	50	7.02	1449.7	160.1	+L
22494	代謝産物 -8994	50	10.76	1879.0	447.2	+L
22507	代謝産物 -9010 - ア デノシン-1の使用され なくなったもの	50	12.98	2126.2	217.1	+L
22548	代謝産物 -9026	50	8.45	1600.0	156.0	+L
22555	代謝産物 -9027	50	8.50	1605.0	357.2	+L
22570	代謝産物 -9033	50	9.61	1736.4	217.1	+L
22572	代謝産物 -9034	50	9.63	1739.1	241.1	+L
22577	代謝産物 -9035	50	9.82	1760.7	285.1	+L
22600	代謝産物 -9043	50	11.75	1974.1	204.1	+L
22601	代謝産物 -9044	50	13.38	2169.0	204.1	+L
22602	代謝産物 -9045	50	13.91	2239.0	450.3	+L
22609	代謝産物 -9047	50	8.06	1574.0	243.2	+L
22649	代謝産物 -9108	50	11.20	1896.0	156.0	+L
22880	代謝産物 -9286	50	8.77	1617.5	221.0	+L
22895	代謝産物 -9299	50	10.54	1827.5	305.1	+L
22993	代謝産物 -9448	50	14.86	2352.5	343.2	+L
24074	代謝産物 -9706	50	4.39	1107.0	190.0	+L
24076	代謝産物 -9726	50	4.91	1167.0	245.0	+L

10

20

30

40

50

【表 3 0 - 7】

24077	代謝産物 -9727	50	5.24	1204.0	177.0	+L
10737	同重体 01	61	1.45	1481.0	225.0	-i
10743	同重体 04	61	1.52	1567.0	195.0	-i
10746	同重体 06	61	2.13	2160.0	118.0	+i
10750	同重体 08	61	10.04	10116.0	138.0	+i
12459	同重体 10	61	1.40	1527.0	147.0	+i
16233	同重体 13	61	1.40	1530.0	193.0	-i
16232	同重体 17	61	1.49	1620.0	175.0	+i
16235	同重体 19	61	1.55	1700	199	-i
16244	同重体 21	61	1.59	1620.0	241.0	+i
16228	同重体 22	61	1.55	1635.0	148.0	+i
16229	同重体 24	61	1.43	1545.0	153.0	+i
16226	同重体 28	61	1.46	1525.0	120.0	+i
18829	同重体 45	61	8.38	8475.0	166.2	+i
18882	同重体 47	61	15.51	15700.0	498.4	-i
21404	同重体 48	61	1.50	1550.0	106.1	+i
21410	同重体 52	61	1.55	1650.0	134.1	+i
21418	同重体 56	61	2.45	2850.0	130.1	+i
22258	同重体 58	61	1.38	1620.0	164.0	+i
22259	同重体 59	61	1.82	1700.0	189.1	+i
22261	同重体 60	61	4.26	4725.0	148.9	-i
22262	同重体 61	61	9.30	9675.0	174.8	-i
22803	同重体 66	61	15.06	15500.0	450.2	+i
27773	同重体 71	61	1.57	1700.0	206.9	-i
32718	代謝産物 - 01342_200	200	2.8	2848	265.1	+i
32735	代謝産物 - 01911_200	200	4.26	4275	464.1	+i
32596	代謝産物 - 02250_200 - ピペリ ンの使用されなくな ったもの	200	5.14	5158	286.2	+i
32672	代謝産物 - 02546_200	200	0.75	764	129.2	+i
32829	代謝産物 - 03653_200 - スタキ ドリンの使用されな くなったもの	200	0.82	826	144.2	+i
32595	代謝産物 - 08893_200	200	5.19	5200	431.9	+i

10

20

30

40

50

【表 30 - 8】

32734	代謝産物 - 10954_200 - (+/-)オク タノイルカルニチン の使用されなくなっ たもの	200	4.14	4229	288.2	+i
32514	代謝産物 - 11200 - 1- パルミトイル-sn-グリ セロ-3-ホスホコリン の使用されなくなっ たもの	200	5.62	5637	496.4	+i
32516	代謝産物 - 11202 - ス テアロイル-sn-グリセ ロ-3-ホスホコリンの 使用されなくなった もの	200	5.8	5823	524.4	+i
32517	代謝産物 - 11203 - オ レオイル-sn-グリセロ -3-ホスホコリンの使 用されなくなったもの	200	5.65	5665	522.4	+i
32518	代謝産物 - 11204	200	5.26	5263	229.2	+i
32519	代謝産物 - 11205 - 1- リノレオイルGPCの 使用されなくなった もの	200	5.55	5558	520.4	+i
32520	代謝産物 - 11206	200	0.59	575	138.8	+i
32578	代謝産物 - 11261	200	3.69	3600	286.2	+i
32631	代謝産物 - 11314	200	0.64	634	243	+i
32632	代謝産物 - 11315	200	1.19	1210	130.2	+i
32644	代謝産物 - 11327	200	5.16	5176	269.2	+i
32652	代謝産物 - 11335	200	0.97	991	229.2	+i
32654	代謝産物 - 11337	200	1	1020	160.2	+i
32671	代謝産物 - 11354	200	0.76	770	146.2	+i
32738	代謝産物 - 11421	200	4.54	4575	314.2	+i
32786	代謝産物 - 11469	200	3.82	3874	239.1	+i
32793	代謝産物 - 11476	200	4.52	4525	189.1	+i
32875	代謝産物 - 11558	200	5.64	5606	420.2	+i

10

20

30

40

【表 30 - 9】

32971	代謝産物 - 11654 - イソバレリル-L-カルニチンの使用されなくなったもの	200	2.53	2500	246.2	+i
33080	代謝産物 - 11735	200	2.51	2584	207.2	+i
33081	代謝産物 - 11736	200	2.58	2639	379.4	+i
33082	代謝産物 - 11737	200	2.7	2747	235.2	+i
33132	代謝産物 - 11787	200	1.13	1126	148.1	+i
33135	代謝産物 - 11790	200	3.4	3472	823.3	+i
33138	代謝産物 - 11793	200	3.57	3634	601.1	+i
33228	代謝産物 - 11883	200	5.54	5524	544.3	+i
33323	代謝産物 - 11977	200	3.21	3287	270.1	+i
33403	代謝産物 - 12051	200	5.83	5739	456.4	+i
33408	代謝産物 - 12056	200	1.12	1129	156.2	+i
33531	代謝産物 - 12116	200	1.6	1640	286.1	+i
33587	同重体シス-9,シス-11,トランス-11エイコセン酸	201	6.13	5955	309.4	-i
32747	代謝産物 - 01142_201 - 2-ヒドロキシ-3-メチル酪酸の使用されなくなったもの	201	1.19	1176	117.2	-i
32588	代謝産物 - 01327_201	201	4.25	4242	583.2	-i
32609	代謝産物 - 01345_201 - エピアンドロステロン硫酸の使用されなくなったもの	201	4.9	4887	369.2	-i
32587	代謝産物 - 02249_201	201	4.03	4025	267.2	-i
32550	代謝産物 - 02272_201	201	1.97	1958	189	-i
32756	代謝産物 - 02276_201	201	3.35	3339	199.1	-i
32553	代謝産物 - 03832_201	201	2.2	2199	173.1	-i
32557	代謝産物 - 06126_201	201	2.69	2684	203.1	-i

10

20

30

40

50

【表 30 - 10】

32753	代謝産物 - 09789_201	201	2.62	2613	153.1	-i
32548	代謝産物 - 11231	201	1.47	1471	330	-i
32561	代謝産物 - 11244	201	3.78	3771	224.2	-i
32564	代謝産物 - 11247	201	3.94	3932	213.1	-i
32616	代謝産物 - 11299	201	4.9	4893	507.2	-i
32619	代謝産物 - 11302	201	5.01	4998	397.3	-i
32625	代謝産物 - 11308	201	5.15	5133	365.3	-i
32635	代謝産物 - 11318	201	5.81	5699	476.3	-i
32637	代謝産物 - 11320 - X-12528の複製の使用 されなくなったもの	201	5.85	5740	593.9	-i
32648	代謝産物 - 11331 - EDTAイオンの使用さ れなくなったもの	201	0.69	686	164.2	-i
32656	代謝産物 - 11339 - EDTAイオンの使用さ れなくなったもの	201	0.69	689	156.2	-i
32682	代謝産物 - 11365 - ア ラキドン酸の使用さ れなくなったもの	201	5.61	5527	303.3	-i
32696	代謝産物 - 11379 - シ ス-10-ヘプタデカン酸 の使用されなくなっ たもの	201	5.65	5566	267.3	-i
32732	代謝産物 - 11415 - EDTAイオンの使用さ れなくなったもの	201	0.69	692	313.1	-i
32748	代謝産物 - 11431	201	1.58	1575	330	-i
32754	代謝産物 - 11437	201	2.89	2888	231	-i
32757	代謝産物 - 11440	201	3.58	3571	246.3	-i
32760	代謝産物 - 11443	201	3.92	3910	225.3	-i
32761	代謝産物 - 11444	201	3.99	3983	541.2	-i
32769	代謝産物 - 11452	201	4.12	4109	352.1	-i
32792	代謝産物 - 11475	201	4.25	4240	383.2	-i
32795	代謝産物 - 11478	201	4.3	4286	165.2	-i
32807	代謝産物 - 11490	201	4.77	4762	279.8	-i
32813	代謝産物 - 11496	201	5.58	5508	271.3	-i
32839	代謝産物 - 11522	201	4.76	4754	313.2	-i
32848	代謝産物 - 11531	201	4.86	4850	391.3	-i

10

20

30

40

50

【表 3 0 - 1 1】

32850	代謝産物 - 11533	201	4.91	4904	243.2	-i
32855	代謝産物 - 11538	201	4.93	4920	311.3	-i
32877	代謝産物 - 11560	201	5.29	5245	295.3	-i
32910	代謝産物 - 11593	201	0.79	790	189.2	-i
32970	代謝産物 - 11653	201	5.82	5686	331.3	-i
33172	代謝産物 - 11827	201	1.56	1575	312.1	-i
33177	代謝産物 - 11832	201	1.95	1962	216.1	-i
33185	代謝産物 - 11840	201	2.56	2574	135.2	-i
33190	代謝産物 - 11845	201	2.87	2891	615	-i
33194	代謝産物 - 11849	201	3.2	3229	266.2	-i
33198	代謝産物 - 11853	201	3.59	3602	187.1	-i
33210	代謝産物 - 11865	201	5.04	5037	456.2	-i
33219	代謝産物 - 11874 - シス-5-ドデセン酸の使用されなくなったもの	201	5.23	5199	197.3	-i
33225	代謝産物 - 11880	201	5.44	5378	537.4	-i
33226	代謝産物 - 11881	201	5.48	5414	380.3	-i
33227	代謝産物 - 11882 - シス-5,8,11,14,17-エイコサペンタエン酸の使用されなくなったもの	201	5.52	5445	301.3	-i
33232	代謝産物 - 11887 - シス-11,14-エイコサジエン酸の使用されなくなったもの	201	5.85	5736	307.4	-i
33237	代謝産物 - 11892	201	0.71	710	367.1	-i
33380	代謝産物 - 12029	201	0.68	683	329.1	-i
33388	代謝産物 - 12037 - シス-10-ノナデカン酸の使用されなくなったもの	201	5.88	5795	295.4	-i
33389	代謝産物 - 12038	201	5.82	5736	245.3	-i
33415	代謝産物 - 12063	201	4.82	4822	427.2	-i
33416	代謝産物 - 12064	201	1	999	101.3	-i

10

20

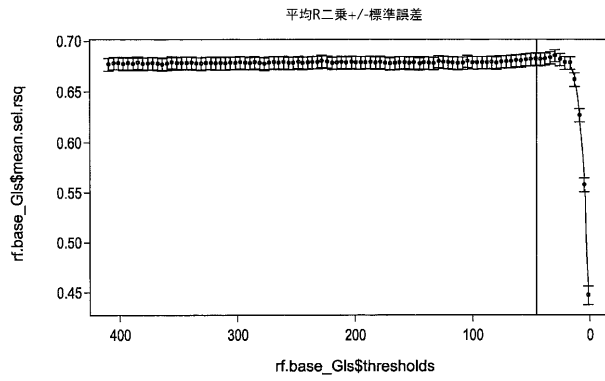
30

40

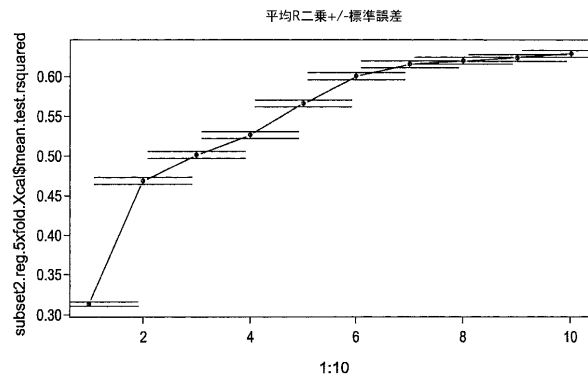
【0 2 1 0】

本発明を、その特定の実施形態に関連して詳細に説明したが、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、種々の変法及び改変を行ってもよいことは、当業者には明らかである。

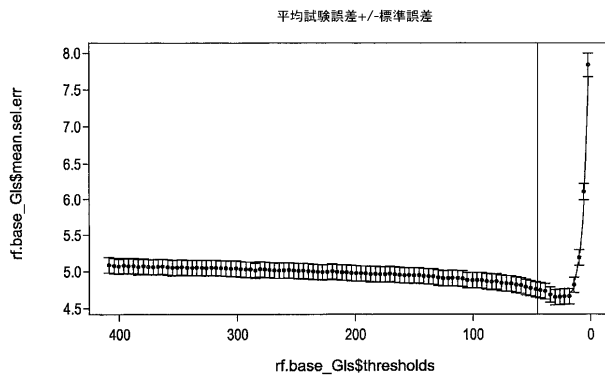
【図 1】



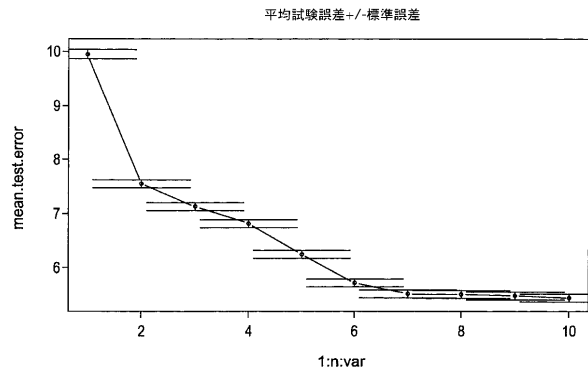
【図 3】



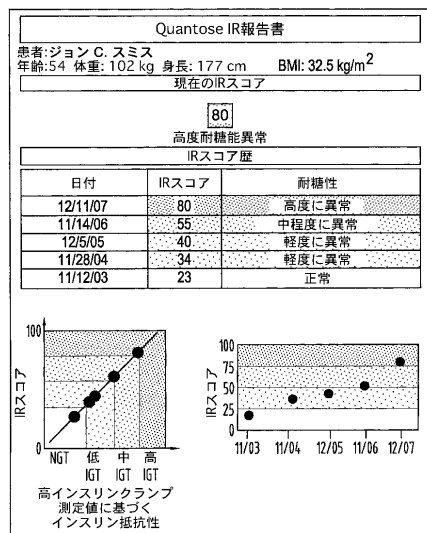
【図 2】



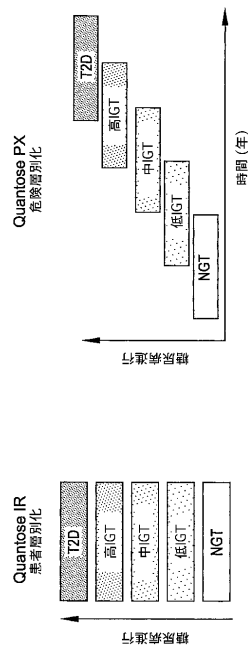
【図 4】



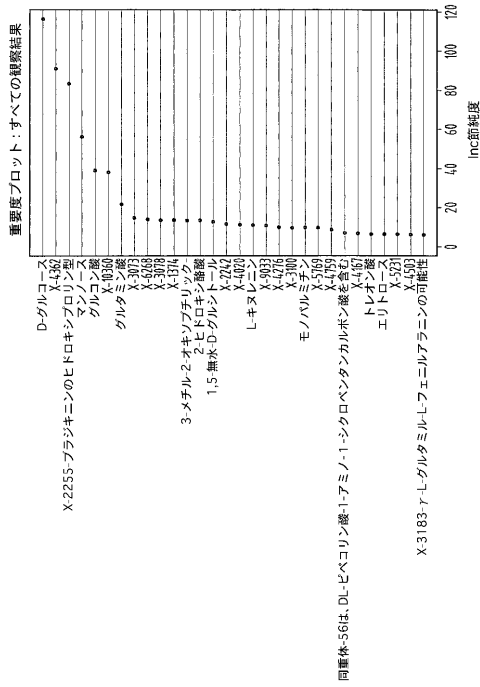
【図 5】



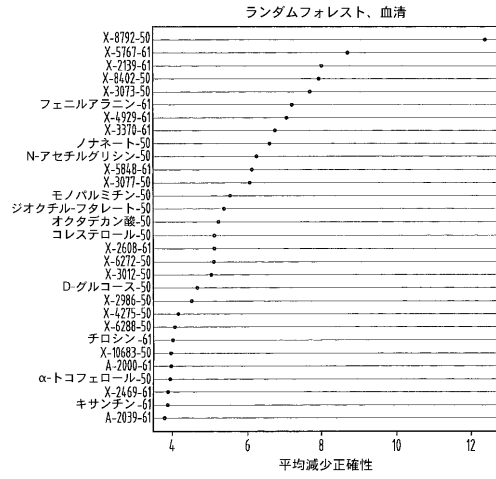
【図 6】



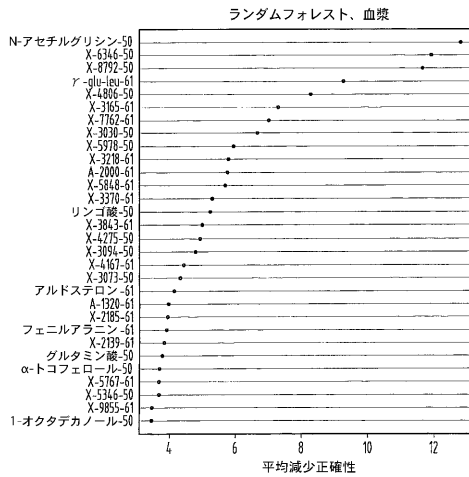
【図 7】



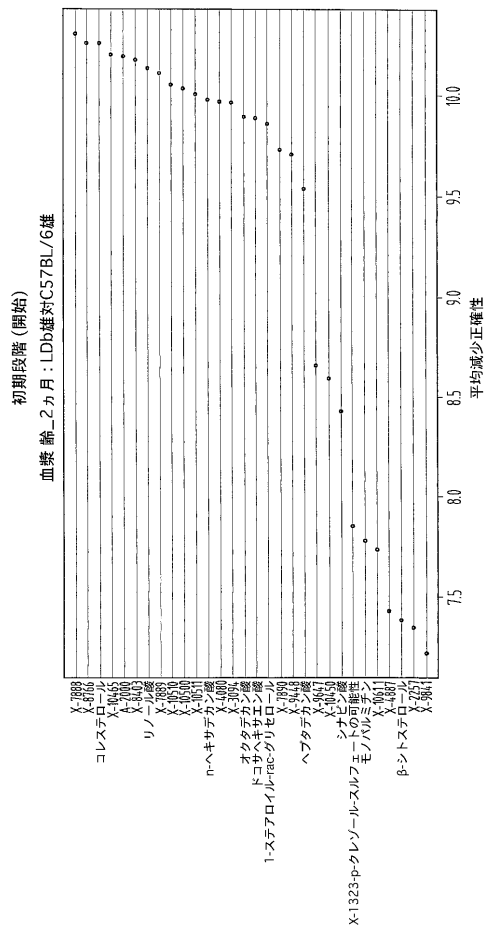
【図 8】



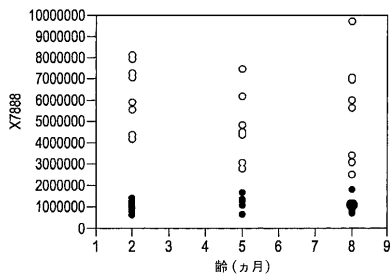
【図 9】



【図 10 A】

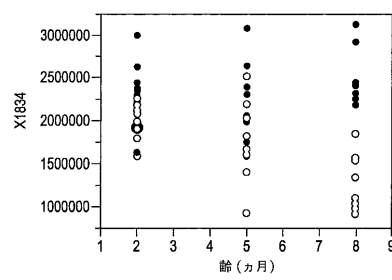


【図 15】



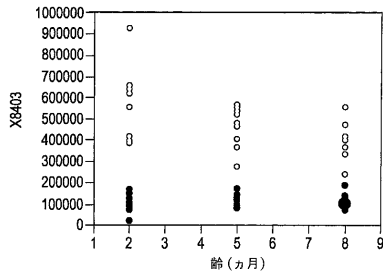
代謝産物-788の血漿レベル:
○アテローム性動脈硬化症対象
●対照対象

【図 17】



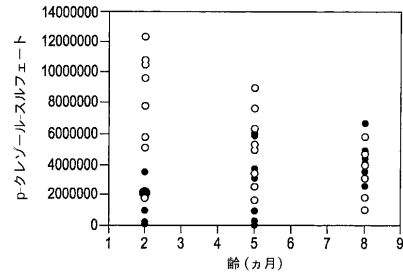
代謝産物-1834(X1834)の血漿レベル:
○アテローム性動脈硬化症対象
●対照対象

【図 16】



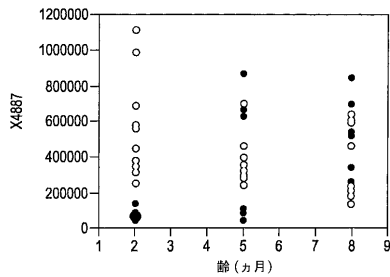
代謝産物-8403(X8403)の血漿レベル:
○アテローム性動脈硬化症対象
●対照対象

【図 18】



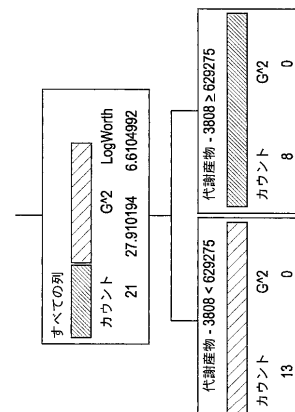
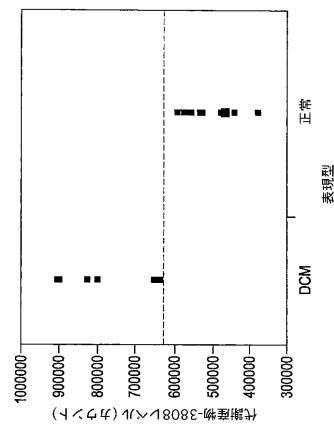
p-クレゾールスルフェートの血漿レベル:
○アテローム性動脈硬化症対象
●対照対象

【図 19】

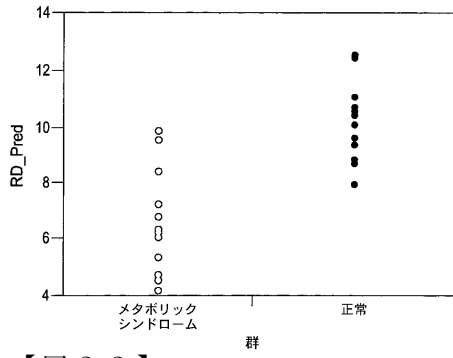


代謝産物-4887(X4887)の血漿レベル:
○アテローム性動脈硬化症対象
●対照対象

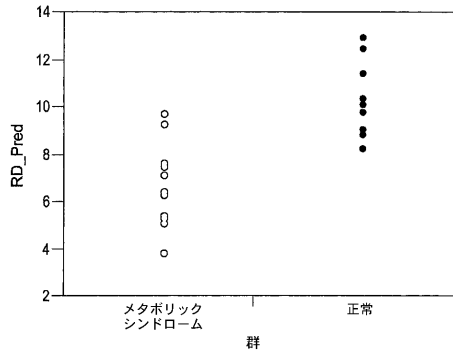
【図 20】



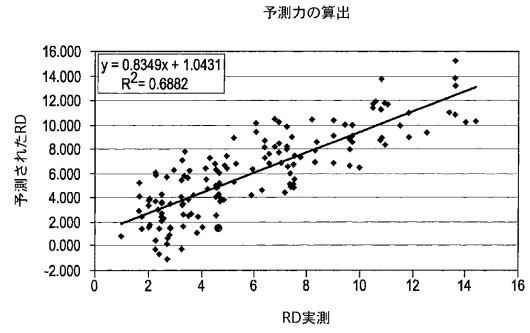
【図 2 1】



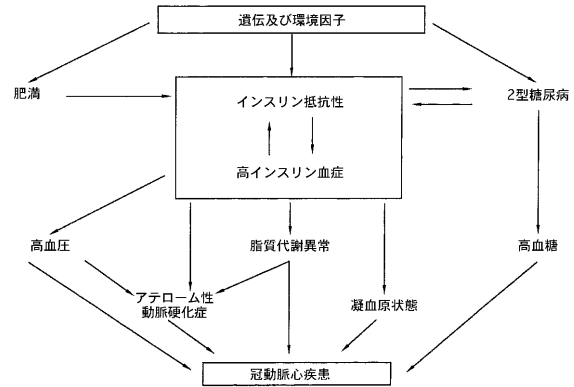
【図 2 2】



【図 2 3】



【図 2 4】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I			テーマコード (参考)
<i>G 0 1 N 33/66 (2006.01)</i>	G 0 1 N	33/92		Z
<i>A 6 1 K 31/425 (2006.01)</i>	G 0 1 N	33/66		A
<i>A 6 1 P 3/10 (2006.01)</i>	A 6 1 K	31/425		
<i>A 6 1 P 3/04 (2006.01)</i>	A 6 1 P	3/10		
<i>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</i>	A 6 1 P	3/04		
	A 6 1 P	9/10		

(72)発明者 アレクサンダー、ダニー

アメリカ合衆国、ノースカロライナ、カリー、ミデンホール ウェイ 2 1 7

(72)発明者 ミルバーン、マイケル

アメリカ合衆国、ノースカロライナ、カリー、ホロウリッジ コート 5 0 8

(72)発明者 ミッチェル、マシュー、ダブリュー、

アメリカ合衆国、ノースカロライナ、ダラム、ハイ リッジ ドライブ 5 1 6

(72)発明者 ガル、ウォルター

アメリカ合衆国、ノースカロライナ、チャペル ヒル、ウェスト ユニバーシティ ドライブ 3
1 2

(72)発明者 ロートン、ケイ

アメリカ合衆国、ノースカロライナ、ローリー、クルックド シュート コート 8 0 1 6

Fターム(参考) 2G045 AA13 AA16 AA24 AA25 CA25 CA26 CB01 CB03 CB17 DA02

DA04 DA28 DA31 DA36 DA43 DA51 DA53 DA54 DA58 DA61

DA69 FA34 FB01 FB03 FB06 FB15 JA01

4C086 AA01 AA02 BC82 MA01 MA04 NA05 ZA36 ZA70 ZC35