(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2018年5月3日(03.05.2018)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2018/079029 A1

(51) 国際特許分類:
G01N 33/68 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2017/030043

(22) 国際出願日： 2017年8月23日(23.08.2017)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2016-209657 2016年10月26日(26.10.2016) JP

(71) 出願人: 国立大学法人信州大学 (**SHINSHU UNIVERSITY**) [JP/JP]; 〒3908621 長野県松本市旭三丁目１番１号 Nagano (JP).

(72) 発明者: 山口 昌樹 (**YAMAGUCHI Masaki**); 〒3868567 長野県上田市常田三丁目１５番１号 国立大学法人信州大学繊維学部内 Nagano (JP). 小泉 知展 (**KOIZUMI Tomonori**); 〒3908621 長野県松本市旭三丁目１番１号 国立大学法人信州大学医学部内 Nagano (JP).

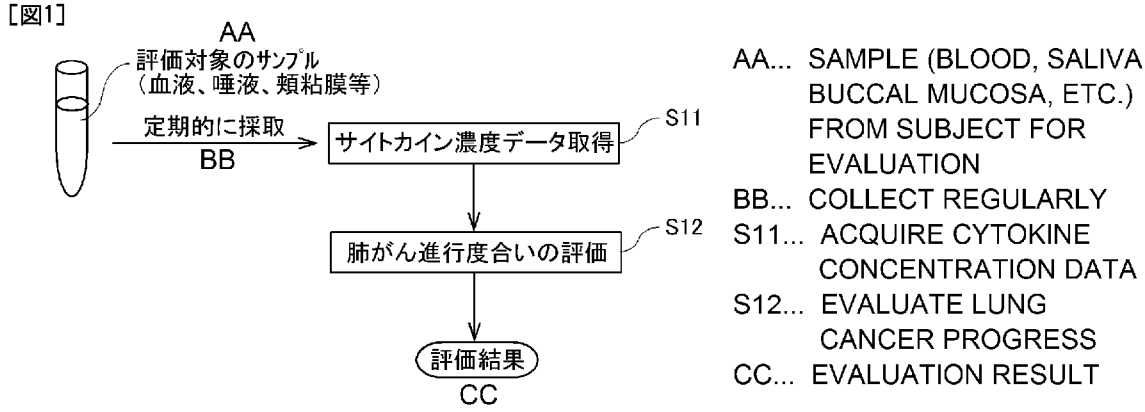
(74) 代理人: 青山陽 (**AOYAMA YO**); 〒4600012 愛知県名古屋市中区千代田五丁目１４番２７号 Aichi (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(54) Title: LUNG-CANCER-PROGRESS EVALUATION METHOD, LUNG-CANCER-PROGRESS EVALUATION DEVICE, LUNG-CANCER-PROGRESS EVALUATION PROGRAM, LUNG-CANCER-PROGRESS EVALUATION SYSTEM, AND INFORMATION COMMUNICATION TERMINAL DEVICE

(54) 発明の名称: 肺がん進行度合いの評価方法，肺がん進行度合い評価装置，肺がん進行度合い評価プログラム，肺がん進行度合い評価システム及び情報通信端末装置

［図1］



(57) Abstract: [Problem] To provide an evaluation method that makes it possible to determine the progress of lung cancer from variation in cytokine concentration data over time and an evaluation device, program, evaluation system, and information communication terminal device used in the method. [Solution] Concentration data for at least two types of cytokines acquired from a sample collected from a subject for evaluation is acquired over time (that is, the concentration data is sampled intermittently or acquired continuously using a sensor). Examining the variation over time of the cytokine concentration data obtained in this way makes it possible to evaluate the progress of lung cancer in the subject for evaluation.

WO 2018/079029 A1

［続葉有］

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

(57) 要約:【課題】サイトカインの濃度データの経時的な変化から,肺がん進行度合いを判断できる評価方法,並びに,それに用いる評価装置,プログラム,評価システム及び情報通信端末装置を提供すること。【解決手段】評価対象から採取したサンプル中のから取得した少なくとも2種類のサイトカインの濃度データを経時的に取得する(すなわち,濃度データを間欠的に採取したり,センサを使って濃度データを連続的に取得したりする)。こうして得られたサイトカインの濃度データを経時的変化を調べることによって,評価対象における肺がん進行度合いを評価する。

明　細　書

発明の名称 ：

肺がん進行度合いの評価方法，肺がん進行度合い評価装置，肺がん進行度合い評価プログラム，肺がん進行度合い評価システム及び情報通信端末装置

技術分野

[0001] 本発明は，評価対象から採取されたサイトカインの濃度データの経時的な変化から肺がんの進行度合いの評価を行う肺がん進行度合いの評価方法，並びにそれに用いる評価装置，プログラム，評価システム及び情報通信端末装置に関する。

背景技術

[0002] がん患者の死因の９割はがんの転移によるものであり，がんの転移を制圧するものはがんを制圧するといわれている。しかし，現在臨床で使用されているCTやMRIなどの形態情報に基づく診断機器や，PETなどの機能情報に基づく診断機器では，直径 1 cm 以下のリンパ節転移を正確に検出できるまでの精度を有していない。

[0003] がん転移はランダムに起こるわけではなく，乳がんは肺へ，大腸がんは肝臓へ等，ある程度の指向性がある。この臓器選択性を制御しているのがケモカインと呼ばれるサイトカインの一群である。ケモカインは細胞遊走を主要な作用としており，どの細胞(リンパ球）がどの臓器に移行するかは，ケモカインとその受容体により厳密に制御されている（非特許文献１）。また，Scopusなどの文献検索エンジンで調査すると，1977年以降，がんとサイトカインに関する21万編に及ぶ英文学術論文が発表されており，がんの発症とサイトカインの種類や濃度との間には，何らかの関連があるのではないかと考えられている。そしてさらには，体液中のサイトカインの濃度データをがん診断等利用する提案もなされている（例えば，特許文献１～４）。

[0004] また，ステージの進行に伴い濃度が上昇するサイトカインについての先行

技術調査を行ったところ，Bodoらは，非特許文献２において，IL-6の濃度がステージとともに上昇したと述べている。さらに，Liuらは，非特許文献３においてcytokine-1（MIC-1）の濃度がステージとともに上昇したと述べている。しかし，いずれも1種類のサイトカイン濃度のみに着目しており，複数のサイトカインレベルの関係については報告されていない。

一方，ステージの進行に伴い濃度が低下するサイトカインについての先行技術調査を行ったところ，Matanicらは非特許文献４においてFig.2を示し，非小細胞肺がん（NSCLC）の患者において，病気の進行中にサイトカインレベルの若干の低下が観察されたと述べているが，統計学的な解析に基づく有意性は示していない。また，Guadagniらは非特許文献５におけるFig.1において，IL-6のレベルがNSCLCのstage1-3と比較してstage4で低下しているように見えるようなデータを示しているが，統計学的な解析に基づく有意性は示していない。つまり，ステージの進行に伴い濃度が低下するサイトカインは存在するかもしれないが，医学的エビデンスが示されているとは言えない。

[0005] なお，サイトカインによるがんの評価ではないが，体液中における２種類以上のアミノ酸の濃度データを用いて膵臓がんを評価する提案がなされており，本件発明における評価の解析手法として関連しているため，参照した（特許文献５）。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特表２０１４－５１０５１７号公報

特許文献2：特開２０１３－５３９８５７号公報

特許文献3：特開２００９－５１３１２５号公報

特許文献4：特開２００１－８９３９２号公報

特許文献5：特開２０１４－１０６１１４7号公報

非特許文献

[0007] 非特許文献1：小泉　望，長島　幸広，生化学 第85巻 第12号 2013年12月1099-1101.

非特許文献2：Bodo E. Lippitz and Robert A. Harris: Cytokine patterns in cancer patients: A review of the correlation between interleukin 6 and prognosis, Oncoimmunology, 5(5), 12 pages (2016)

非特許文献3：Yu-Ning Liu, et.al.: Macrophage Inhibitory Cytokine-1 as a Novel Diagnostic and Prognostic Biomarker in Stage I and II Nonsmall Cell Lung, Chinese Medical Journal, 129 (17) 2026-2032 (2016)

非特許文献4：D. Matanic et.al.: Cytokines in Patients with Lung Cancer, Blackwell Publishing Ltd..Scandinavian journal of Immunology 57, 173-178 (2003)

非特許文献5：F. Guadagni et.al.: Correlation between tumor necrosis factor-alpha and D-dimer levels in non-small cell lung cancer patients, Lung Cancer, 44, 303-310 (2004)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 生体内での情報伝達を担うサイトカインのネットワークは極めて複雑であり，サイトカインの濃度データから，肺がん進行度合いを判断することは未だ確立されていない。

[0009] 本発明は，上記従来の実情に鑑みてなされたものであり，サイトカインの濃度データの経時的な変化から，肺がん進行度合いを判断できる評価方法，並びに，それに用いる評価装置，プログラム，評価システム及び情報通信端末装置を提供することを解決すべき課題としている。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは，肺がんと体液中のサイトカインの濃度について調べた結果，両者の間には高い相関関係があり，サイトカインの濃度値から肺がんにある可能性の程度を評価できることを見出し，すでに特許出願を行っている（特願2016-145095）。

その後，さらに研究を進めた結果，サイトカインの濃度を経時的に測定した場合，サイトカインの種類によってその挙動は異なり，肺がんの進行度合

いが進むにつれて濃度が上昇するサイトカインや，これとは逆に，肺がんのステージ末期になって低下傾向となるサイトカインもあるという意外な結果を発見した。そして，さらには，サイトカイン濃度の経時的な変化から肺がん進行度合いが評価できるということを見出し，本発明を完成するに至った。

[0011] すなわち，本発明の肺がん進行度合いの評価方法は，評価対象から採取したサンプル中のサイトカインの濃度データを経時的に取得するデータ取得ステップと，

該サイトカイン濃度データの経時的変化に基づき，肺がんの進行度合いを評価する評価ステップと，を備える肺がん進行度合いの評価方法であって，

前記データ取得ステップでは，少なくとも２種類のサイトカインの濃度データを経時的に取得し，

前記評価ステップでは，該データ取得ステップで経時的に取得した少なくとも２種類のサイトカインの濃度データに基づき，肺がんの進行度合いを評価する，ことを特徴とする。

[0012] 本発明では，評価対象から採取したサンプルから取得した少なくとも２種類のサイトカインの濃度データを経時的に取得する。ここで，濃度データを経時的に取得するとは，濃度データを間欠的に採取したり（例えば，定期的に唾液や頬粘膜や血液等のサンプルを採取し，その中のサイトカインの濃度を調べる），センサを使って濃度データを連続的に取得したりすることをいう。こうして得られた少なくとも２種類のサイトカインの濃度データを経時的変化（例えば，時間とサイトカイン濃度の関係を示すグラフの接線の傾きや，肺がんのステージの進行とサイトカインの濃度の関係を示すグラフの接線の傾き等）を調べることによって，評価対象における肺がん進行度合いを評価する。発明者らの調査結果によれば，これにより，肺がん進行度合いを知る上で参考となり得る信頼性の高い情報を提供することができる。

[0013] また，本発明の肺がん進行度合いの評価方法では，データ取得ステップでは，少なくとも２種類のサイトカインの濃度データを経時的に取得し，評価

ステップでは，該データ取得ステップで経時的に取得した少なくとも２種類のサイトカインの濃度データに基づき，肺がんの進行度合いを評価するため，単一のサイトカインの濃度データの経時変化に基づいて肺がんの進行度合いを求める場合よりも，評価の信頼性が高くなる。

[0014] サイトカインの濃度の経時変化は，サイトカインの種類によってその挙動が異なる。発明者らの研究結果によれば，多くの種類のあるサイトカインの中でもIP-10,IL-1ra,IL-1β,IL-5,IL-6,IL-7,IL-8,IL-9,IL-10,IL-12p70,IL-13,G-CSF,TNF-α,MIP-1α,MIP-1β,VEGF,MCP-1,PDGF-BB,IFN-γ,FGF及びEotaxinについては，濃度データの経時変化と肺がんの進行度合いとの間に高い相関性が認められた。このため，本発明の肺がん進行度合いの評価方法において，これらのサイトカインの濃度データを経時的に取得することが好ましい。

[0015] 本発明の肺がん進行度合いの評価方法において，評価対象から採取するサンプルとしては，唾液や血液や頬粘膜からの抽出液等の体液が挙げられる。その中でも，唾液は採取が容易であり，より非侵襲的であるという観点から好ましい。

[0016] また，本発明の肺がん進行度合い評価装置は，評価対象における肺がん進行度を評価する装置であって，

制御部と記憶部とを備え，

前記制御部は，あらかじめ前記記憶部に記憶されたサイトカイン濃度データの経時的変化と，評価対象から取得した少なくとも２種類のサイトカインの濃度の経時的変化とを比較することにより肺がんの進行度合いを評価する評価手段を備えることを特徴とする。

[0017] また，本発明の肺がん進行度合いの評価方法は，

制御部と記憶部とを備えた情報処理装置において実行される，評価対象における肺がん進行度合いの評価方法であって，

前記制御部において実行される，あらかじめ前記記憶部に記憶されたサイトカイン濃度データの経時的変化と，評価対象から取得した少なくとも２種

類のサイトカインの濃度の経時的変化とを比較することにより肺がんの進行度合いを評価する評価ステップを含むことを特徴とする。

[0018] また，本発明の肺がん進行度合い評価プログラムは，

制御部と記憶部とを備えた情報処理装置において実行させるための評価対象における肺がん進行度を評価する肺がん進行度合い評価プログラムであって，

前記制御部において実行させるための，あらかじめ前記記憶部に記憶されたサイトカイン濃度データの経時的変化と，評価対象から取得した少なくとも２種類のサイトカインの濃度の経時的変化とを比較することにより肺がんの進行度合いを評価する評価ステップを含むことを特徴とする。

[0019] また，本発明の肺がん進行度合い評価システムは，

制御部と記憶部とを備え，評価対象における肺がん進行度を評価する肺がん進行度合い評価装置と，制御部を備え，サイトカインの濃度値に関する前記評価対象のサイトカイン濃度データを提供する情報通信端末装置と，がネットワークを介して通信可能に接続された肺がん進行度合い評価システムであって，

前記情報通信端末装置の前記制御部は，

前記評価対象の少なくとも２種類の前記サイトカイン濃度データを前記肺がん進行度合い評価装置へ送信するサイトカイン濃度データ送信手段と，前記肺がん進行度合い評価装置から送信された評価対象における前記肺がん進行度に関する評価結果を受信する評価結果受信手段と，を備え，

前記肺がん進行度合い評価装置の前記制御部は，前記情報通信端末装置から送信された前記評価対象の少なくとも２種類の前記サイトカイン濃度データを受信するサイトカイン濃度データ受信手段と，前記サイトカイン濃度データ受信手段で受信した前記評価対象の少なくとも２種類の前記サイトカイン濃度データの経時的変化に基づいて前記肺がん進行度を評価する評価手段と，前記評価手段で得られた前記評価結果を前記情報通信端末装置へ送信する評価結果送信手段と，を備えることを特徴とする。

[0020] また，本発明の情報通信端末装置は，

評価対象における肺がん進行度を評価する肺がん進行度合い評価装置とネットワークを介して通信可能に接続された制御部とを備え，サイトカインの濃度値に関する前記評価対象のサイトカイン濃度データを提供する情報通信端末装置であって，

前記制御部は，前記評価対象の少なくとも２種類の前記サイトカイン濃度データを前記肺がん進行度合い評価装置へ送信するサイトカイン濃度データ送信手段と，

前記肺がん進行度合い評価装置から送信された前記評価対象における前記肺がん進行度に関する評価結果を受信する評価結果受信手段と，を備え，

前記評価結果は，前記肺がん進行度合い評価装置が，前記情報通信端末装置から送信された前記表記評価対象の少なくとも２種類の前記サイトカイン濃度データを受信し，受信した前記評価対象の少なくとも２種類の前記サイトカイン濃度データの経時的変化に基づき肺がんの進行度合いを評価した結果であることを特徴とする。

[0021] また，本発明の肺がん進行度合い評価装置は，

サイトカインの濃度値に関する評価対象のサイトカイン濃度データを提供する情報通信端末装置とネットワークを介して通信可能に接続された制御部と記憶部とを備え，前記評価対象における肺がん進行度を評価する肺がん進行度合い評価装置であって，

前記制御部は，

前記情報通信端末装置から送信された前記評価対象の少なくとも２種類の前記サイトカイン濃度データを受信するサイトカイン濃度データ受信手段と，

前記サイトカイン濃度データ受信手段で受信した前記評価対象の少なくとも２種類の前記サイトカイン濃度データの経時的変化に基づき肺がんの進行度合いを評価する価手段と，

前記評価手段で得られた，前記評価対象における前記肺がん進行度に関す

る評価結果を前記情報通信端末装置へ送信する評価結果手段と，を備えることを特徴とする。

図面の簡単な説明

[0022] [図1]実施形態１の基本原理を示す図である。

[図2]実施例１における検体採取のタイムスケジュールを示す図である。

[図3]経時的に変化する肺がんのステージの数値と体液中のサイトカインの濃度との関係を示すグラフの例である。

[図4]血液検体中における27種類のサイトカインの濃度を分析した結果を濃度別に分類し，肺がんステージとの関係を示したグラフである。

[図5]血液検体中において，ステージの進行とともに上昇傾向となったサイトカインを分類し，値を正規化したグラフである。

[図6]血液検体中において，ステージの進行とともに一時は上昇したが，末期になるにつれ低下傾向となったサイトカインを分類し，値を正規化したグラフである。

[図7]唾液検体中における27種類のサイトカインの濃度を分析した結果を濃度別に分類し，肺がんステージとの関係を示したグラフである。

[図8]唾液検体において，ステージの進行とともに上昇傾向となったサイトカインを分類し，値を正規化したグラフである。

[図9]唾液検体において，ステージの進行とともに一時は上昇したが，末期になるにつれ低下傾向となったサイトカインを分類し，値を正規化したグラフである。

[図10]頬粘膜検体における27種類のサイトカインの濃度を分析した結果を濃度別に分類し，肺がんステージとの関係を示したグラフである。

[図11]頬粘膜検体において，ステージの進行とともに上昇傾向となったサイトカインを分類し，値を正規化したグラフである。

[図12]頬粘膜検体において，ステージの進行とともに一時は上昇したが，末期になるにつれ低下傾向となったサイトカインを分類し，値を正規化したグラフである。

[図13]実施形態１にかかる肺がん進行度合いの評価方法の一例を示すフローチャートである。

[図14]本システムの全体構成の一例を示す図である。

[図15]本システムの肺がん進行度合い評価装置１００の構成の一例を示すブロック図である。

発明を実施するための形態

[0023] 以下，本発明を具体化した実施形態について説明する。ただし，この発明はこの実施形態及び以下に示す実施例の説明に何ら限定されるものではない。特許請求の範囲を逸脱せず，当業者が容易に想到できる範囲で種々の変形態様もこの発明に含まれる。

[0024] ＜実施形態１＞

実施形態１の基本原理について，図１を参照して説明する。図１は実施形態１の基本原理を示す原理構成図である。

[0025] まず，評価対象（動物やヒト）から定期的にサンプル（例えば血液，唾液，頬粘膜，血漿，血清，汗，尿等）を取得し，各サンプル中の少なくとも２種類以上のサイトカインの濃度を経時的に複数回測定する（ステップＳ１１）。

[0026] なお，ステップＳ１１では，例えば，サイトカインの濃度測定を行う企業等が測定したサイトカイン濃度データを取得してもよく，また，評価対象から採取した血液や唾液や頬粘膜から測定サンプルを採取し，測定してもよい。サイトカイン濃度データの単位については特に限定はなく，例えばモル濃度や重量濃度，これらの濃度に任意の定数を加減乗除することで得られるものでもよい。

[0027] 次に，ステップＳ１１で経時的に取得した少なくとも２種類のサイトカイン濃度データの経時変化に基づき，評価対象における肺がん進行度合いを評価する（ステップＳ１２）。具体的には，サイトカインの種類別に，その濃度が肺がんの進行度合いとどのような相関関係があるかをあらかじめ調べておき，それらとの比較から肺がん度合いを評価する。肺がんの進行度合いが

進むにつれて濃度が上昇するサイトカインとしては，例えば，IP-10，IL-8，TNF-α等が挙げられる。また，これとは逆に，肺がんのステージ末期になって低下傾向となるサイトカインとして， VEGF，IL-1ra，PDGF-BB等が挙げられる。このようなサイトカインの濃度がステージ末期になって低下傾向となる現象を引き起こす一つの可能性として，がんが末期になり全身状態が悪くなると，白血球も減少し炎症反応自体が起きにくくなることがあるので，それに伴いサイトカインも少なくなるということが考えられる。いずれのサイトカインを選ぶにしても，肺がん進行度合いとサイトカインの濃度変化の相関性が高いものを選ぶことが好ましい。また，測定するサイトカインは２種類以上であるので，肺がんの評価度合いの評価の信頼性が高くなる。

[0028] 実施形態１の評価方法によれば，複数のサイトカイン濃度データの経時変化から，肺がん進行度合いを知る上で参考となり得る信頼性の高い情報を提供することができる。

[0029] 肺がん進行度合いは少なくとも２種類のサイトカイン濃度データの経時的変化に基づき肺がんの進行度合いを評価する。このような評価方法としては，例えば，あらかじめ求めておいた肺がんのステージの数値と体液中のサイトカインの濃度との関係を示すグラフと，評価時点におけるサイトカインの濃度との比較をし，肺がんの進行度合いをステージの数値で評価する方法が挙げられる。ただし，サイトカインの種類によっては，ステージの数値が大きくなるにつれて，いったん上昇したサイトカインの濃度が再び減ずる方向に向かうものもあるため，サイトカインの濃度の経時的な変化がどのように推移してきたかを考慮しなければならない。

[0030] また，肺がん進行度合いを評価するための評価式としては，経時的に変化する肺がんのステージの数値と体液中のサイトカインの濃度との関係を示すグラフの接線の傾きを求める評価式が挙げられる。肺がんのステージの段階は時間と共に進行するため，例えば，肺がんの進行度合いが進むにつれて濃度の上昇率が大きくなるサイトカインであれば，経時的にグラフの接線の傾きが大きくなる（図３左側グラフ参照）。一方，肺がんのステージ末期にな

って上昇傾向から低下傾向となるサイトカインでは，グラフの接線の傾きが経時的に小さくなり，さらにはマイナスとなる（図３右側グラフ参照）。このため，肺がん進行度合いの評価を具体的なグラフの接線の傾きという数値で定量化することができる。

[0031] また，評価式は，ロジスティック回帰式，分数式，線形判別式，重回帰式，サポートベクターマシンで作成された式，マハラノビス距離法で作成された式，正準判別分析で作成された式，決定木で作成された式のいずれか１つでもよい。これにより，肺がんの状態を知る上で参考となり得る情報の更なる信頼性向上を実現することができる。

[0032] また，評価式としては，一般に多変量解析で用いられる式の形式を意味するものであり，例えば分数式，重回帰式，多重ロジスティック回帰式，線形判別関数，マハラノビス距離，正準判別関数，サポートベクターマシン，決定木，異なる形式の式の和で示されるような式，などが挙げられる。ここで，重回帰式，多重ロジスティック回帰式，正準判別関数においては各変数に係数および定数項が付加されるが，この係数および定数項は，好ましくは実数であれば構わず，より好ましくは，データから前記の各種分類を行うために得られた係数および定数項の９９％信頼区間の範囲に属する値であれば構わず，さらに好ましくは，データから前記の各種分類を行うために得られた係数および定数項の９５％信頼区間の範囲に属する値であれば構わない。また，各係数の値及びその信頼区間は，それを実数倍したものでもよく，定数項の値及びその信頼区間は，それに任意の実定数を加減乗除したものでもよい。ロジスティック回帰，線形判別，重回帰分析などの表示式を評価式として用いる場合，表示式の線形変換（定数の加算，定数倍）及び単調増加（減少）の変換（例えばｌｏｇｉｔ変換など）は評価性能を変えるものではなく変換前と同等であるので，この表示式には，これらの変換が行われた後のものも含まれる。

[0033] 実施形態１では，肺がん進行度合いを評価する際，濃度データを測定するサイトカインとして，前記サイトカイン濃度データには，IP-10,IL-1ra,IL-1

β,IL-5,IL-6,IL-7,IL-8,IL-9,IL-10,IL-12p70,IL-13,G-CSF,TNF-α,MIP-1α,MIP-1β,VEGF,MCP-1,PDGF-BB,IFN-γ,FGF及びEotaxinの少なくとも１種のサイトカインの濃度データが含まれていることが好ましい。本発明者らの試験結果によれば，多くの種類があるサイトカインの中でもIP-10,IL-1ra,IL-1β,IL-5,IL-6,IL-7,IL-8,IL-9,IL-10,IL-12p70,IL-13,G-CSF,TNF-α,MIP-1α,MIP-1β,VEGF,MCP-1,PDGF-BB,IFN-γ,FGF及びEotaxinが特に肺がん進行度合いとの相関性が高い。このため，これらのサイトカイン濃度データの経時変化から，肺がん進行度合いを評価することにより，肺がんの進行度合いをさらに高い信頼性で評価することができる。

[0034] （実施例１）

肺がん患者男女20名，及び健常者23名の血液，唾液及び頬粘膜抽出液を採取し，そこに含まれるサイトカイン（27種）の同時分析を行った。検体の採取は，朝(7時～9時)，昼(11時～13時)及び夕(15時～17時)に時間を分け，血液は昼のみ，唾液は朝，昼，夕，頬粘膜は昼と夕に採取した(図２及び表１参照)。また，検体採取前の予備検査として唾液潜血試験を実施した(図２参照)。

[表1]

検体採取時刻と検体数

	肺がん患者		
	朝	昼	夕
血液	ー	○	ー
	ー	(18)	ー
唾液	○	○	○
	(20)	(20)	(20)
頬粘膜	ー	○	○
	ー	(20)	(19)

※カッコ内が検体数

[0035] 検体収集機関，分析装置，サイトカイン分析キット，分析を行ったサイトカインの種類及び検査方法の詳細を以下に示す。

・検体収集機関：信州大学医学部附属病院

・分析装置：Bio-Plex（バイオ・ラッドラボラトリーズ（株））

・サイトカイン分析キット：Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-Plex
（バイオ・ラッドラボラトリーズ（株）），

・検査項目：IL-1β，IL-1ra，IL-2，IL-4，IL-5，IL-6，IL-7，IL-8，IL-9，IL-10，IL-12 p70，IL-13，IL-15，IL-17A，FGF-2，Eotaxin，G-CSF，GM-CSF，IFN-γ，IP-10，MCP-1，MIP-1α，PDGF-BB，MIP-1β，RANTES，TNF-α，VEGF

・分析手順

（１）唾液からの測定サンプルの採取方法

１）採取カップ（日本メディカル：型番MS-50）を2つ用意し，IDを記入する（２つの採取カップのIDは同一とする）。

２）採取カップに採取量 150μL のラインを入れる。

３）２つのカップに必要量（およそ150μL）の唾液を入れ，採取後２時間以内に－80℃で凍結保存する。

（２）頬粘膜からの測定サンプルの採取方法

１）頬粘膜抽出液採取キット（Intercept，Oral fluid drug test，OraSure Technologies，Inc）から採取パッドを取り出す（この際，採取パッド部分には触れず，柄の部分を持つ）。

２）採取パッドを下の歯肉と頬粘膜の間に置き，パッドが湿るまで歯肉に沿って慎重に前後に動かす。

３）採取パッドが湿ったら，歯肉と頬粘膜の間に置いたまま5分間待つ。

４）5分後，青い液体の入った容器の蓋を慎重に開け，液体の中に採取パッドを入れる。

５）容器から飛び出ている柄の部分を切れ目のところで折り，蓋を閉める。

６）検体を回収後，保存のため採取された抽出液をマイクロチューブ（BIO-BIK：型番LT-0200）に移し変え，採取パッドに浸透している抽出液も管壁に押しつけて搾り出し，残りの抽出液も全てマイクロチューブに移す。

７）予備検体用にマイクロチューブをもう1つ用意し，半量を小分けにする

。

８）マイクロチューブにID等を記入し，2時間以内に－80℃で凍結保存する

。

（３）血液からの測定サンプルの採取方法

１）採血管により規定量の血液を採取する(3.2%クエン酸ナトリウム採血管(容量2.7ml))。

２）遠心分離を行い，上清を分離する。上清が溶血していないことを肉眼により判断し，溶血していると判断した場合は採血をやり直す。

３）分離された上清をマイクロチューブに200μLずつ分注し，３つに小分けにする。

４）小分けしたマイクロチューブにID等を記入し,唾液分と一緒に－80℃で凍結保存する。

[0036] 以上のようにして採取したサンプルについて，バイオマーカー分析装置：Bio-Plex（バイオ・ラッドラボラトリーズ（株））及びサイトカイン分析キット：Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-Plex（バイオ・ラッドラボラトリーズ（株））を用いて27種類のサイトカインの濃度を測定した。さらに，こうして得られた分析結果について，統計分析ソフト（IBM SPSS Statistics，日本アイ・ビー・エム（株））を使用してMann-Whitney test を行った。

[0037] ＜結　果＞

（Mann-Whitney testの結果について）

Mann-Whitney testによる統計分析を行った結果を表２及び表３に示す。これらの結果から，健常者と肺がん患者との間でサイトカインの濃度に有意差があるか否かは，サイトカインの種類によって異なることが分かった。

[0038]

[表2]

健常者と肺がん患者で有意差が観察されたサイトカイン（昼検体のみ）

血液	唾液	頬
健常者 n＝16，肺がん n＝18	健常者 n＝16，肺がん n＝20	健常者 n＝16，肺がん n＝20
IL-1ra, Eotaxin, IP-10, PDGF-BB, MIP-1β	IL-1β, IL-1ra, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p70, Eotaxin, MIP-1α, PDGF-BB, MIP-1β, TNF-α, VEGF	IL-1β, IL-1ra, IL-9, IL-12p70, Eotaxin, FGF, IFN-γ, MCP-1, MIP-1β, TNF-α, VEGF

＊Mann-Whitney test

[0039] [表3]

健常者と肺がん患者で有意差が観察されたサイトカイン（朝－昼－夕検体）

血液	唾液	頬
健常者 n＝23，肺がん n＝18	健常者 n＝23，肺がん n＝20	健常者 n＝23，肺がん n＝20
IL-1ra, Eotaxin, IP-10, PDGF-BB, MIP-1β, VEGF	IL-1β, IL-1ra, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, Eotaxin, G-CSF, MIP-1α, PDGF-BB, MIP-1β, TNF-α, VEGF	IL-1β, IL-1ra, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p70, Eotaxin, FGF, IP-10, MCP-1, MIP-1β, TNF-α, VEGF

＊Mann-Whitney test

[0040] （血液から分析したサイトカイン）

血液から採取した検体について，27種類のサイトカインを分析した結果を濃度別に分類し，グラフ化したものを図４に示す。さらに，図５に，ステージの進行とともに上昇傾向のあるサイトカインを分類し，値を正規化（肺がんの全体平均値を1として正規化）した後にグラフ化したものを示す。また，図６には，ステージの進行とともに一時は上昇するが，末期になるにつれて低下傾向のあるサイトカインを分類し，正規化したグラフを示す。

[0041] 以上の結果から，血液から採取した検体中のサイトカインの濃度は，サイトカインの種類によってその動向は異なり，ステージの進行とともに上昇傾向のあるサイトカイン（RANTES，IL-12 p70）や，ステージの進行とともに一時は上昇するが，末期になって濃度が低下するサイトカイン（IL-1ra,IL-5,IL-9,Eotaxin）があることが分かった。このため，それらのサイトカインの種類ごとの動向をあらかじめ調べておき，評価対象のサイトカインの経時的変化と比較することにより，肺がんの進行度合いを評価できることが分かった。

[0042]（唾液から分析したサイトカイン）

唾液から採取した検体について，27種類のサイトカインを分析した結果を肺がんのステージ別に表２に示す。また，その結果を濃度別に分類し，グラフ化したものを図７に示す。さらに，図８に，ステージの進行とともに上昇傾向のあるサイトカインを分類し，値を正規化（肺がんの全体平均値を1として正規化）した後にグラフ化したものを示す。また，図９には，ステージの進行とともに一時は上昇するが，末期になるにつれて低下傾向のあるサイトカインを分類し，正規化したグラフを示す。

[0043] 以上の結果から，唾液から採取した検体中のサイトカインの濃度は，サイトカインの種類によってその動向は異なり，ステージの進行とともに上昇傾向のあるサイトカイン（IP-10,IL-7，IL-8，MIP-1α，MIP-1β,TNF-α）や，ステージの進行とともに一時は上昇するが，末期になって濃度が低下するサイトカイン（IL-1ra，IL-10，IL-β,IL-12 p70,MCP-1,Eotaxin,VEGF）があることが分かった。このため，それらのサイトカインの種類ごとの動向をあらかじめ調べておき，評価対象のサイトカインの経時的変化と比較することにより，肺がんの進行度合いを評価できることが分かった。

[0044]（頬粘膜から分析したサイトカイン）

頬粘膜から採取した検体について，27種類のサイトカインを分析した結果を肺がんのステージ別に表３に示す。また，その結果を濃度別に分類し，グラフ化したものを図１０に示す。さらに，図１１には，ステージの進行とともに上昇傾向のあるサイトカインを分類し，値を正規化（肺がんの全体平均値を1として正規化）した後にグラフ化したものを示す。また，図１２には，ステージの進行とともに一時は上昇するが，末期になるにつれ低下傾向のあるサイトカインを分類し，正規化したグラフを示す。

[0045] 以上の結果から，頬粘膜から採取した検体中のサイトカインの濃度についても，サイトカインの種類によってその動向は異なり，ステージの進行とともに上昇傾向のあるサイトカイン（IL-8，IL-1β，G-CSF，MIP-1β,MIP-1α）や，ステージの進行とともに一時は上昇するが，末期になって濃度が低下

するサイトカイン（IL-1ra,IL-6,IL-10,VEGF,MCP-1）があることが分かった。このため，それらのサイトカインの種類ごとの動向をあらかじめ調べておき，評価対象のサイトカインの経時的変化と比較することにより，肺がんの進行度合いを評価できることが分かった。

[0046] ＜実施形態２＞

実施形態２の概要について，図１３を参照して説明する。図１３は実施形態２の基本原理を示す原理構成図である。

制御部は，少なくとも２種類の評価対象のサイトカインの経時的変化と，該少なくとも２種類のサイトカインの濃度値の経時変化に関する予め取得した蓄積データと，を比較することにより，評価対象における肺がん進行度合いを評価する。

[0047] 次に，実施形態２にかかる肺がん進行度合い評価システムの構成について説明する。まず，本システムの全体構成について図１４を参照して説明する。本システムは，図１４に示すように，評価対象である個体における肺がん進行度合いを評価する肺がん進行度合い評価装置１００と，評価対象者のサイトカインの濃度値の経時変化に関するデータを提供するクライアント装置２００（本発明の情報通信端末装置に相当）とを，ネットワーク３００を介して通信可能に接続して構成されている。さらに，本システムは，肺がん進行度合い評価装置１００やクライアント装置２００の他に，肺がん進行度合い評価装置１００で評価する際に用いる，サイトカインの濃度値の経時変化に関する過去の蓄積データ（以下「肺がん進行度合い情報」という）を格納したデータベース装置４００を，ネットワーク３００を介して通信可能に接続して構成されている。これにより，ネットワーク３００を介して，肺がん進行度合い評価装置１００からクライアント装置２００やデータベース装置４００へ，あるいはクライアント装置２００やデータベース装置４００から肺がん進行度合い評価装置１００へ，肺がん進行度合いを知る上で参考となる情報などが提供される。ここで，肺がん進行度合いを知る上で参考となる情報とは，ヒトを含む生物の肺がん進行度合いに関する特定の項目について

測定した値に関する情報である。また，肺がん進行度合いを知る上で参考となる情報は，肺がん進行度合い評価装置１００やクライアント装置２００や他の装置（例えば各種の計測装置等）で生成され，主にデータベース装置４００に蓄積される。

[0048] つぎに，本システムの肺がん進行度合い評価装置１００の構成について説明する。図１５は，本システムの肺がん進行度合い評価装置１００の構成の一例を示すブロック図であり，該構成のうち本発明に関係する部分のみを概念的に示している。

[0049] 肺がん進行度合い評価装置１００は，当該肺がん進行度合い評価装置を統括的に制御するＣＰＵ等の制御部１０２と，ルータ等の通信装置および専用線等の通信回線を介して当該肺がん進行度合い評価装置をネットワーク３００に通信可能に接続する通信インターフェース部１０４と，各種のデータベースやテーブルやファイルなどを格納する記憶部１０６と，入力装置１１２や出力装置１１４に接続する入出力インターフェース部１０８と，で構成されており，これら各部は任意の通信路を介して通信可能に接続されている。ここで，肺がん進行度合い評価装置１００は，各種の分析装置と同一筐体で構成されてもよい。

[0050] 記憶部１０６は，ストレージ手段であり，OS(Operating System)と協働してＣＰＵに命令を与え各種処理を行うためのコンピュータプログラムが記録されている。記憶部１０６は，利用者情報ファイル１０６ａと，サイトカイン濃度データファイル１０６ｂと，肺がん進行度合い情報ファイル１０６ｃと，指定肺がん進行度合い情報ファイル１０６ｄと，評価式関連情報データベース１０６ｅと，評価結果ファイル１０６ｆと，を格納する。

[0051] 利用者情報ファイル１０６ａは，利用者に関する利用者情報を格納する。

サイトカイン濃度データファイル１０６ｂは，サイトカインの濃度値に関するサイトカイン濃度データを格納する。

肺がん進行度合い情報ファイル１０６ｃは，あらかじめ調べられたサイトカインンの濃度の経時変化と肺がん進行度合いと，評価対象のサイトカイン

の濃度の経時変化とを比較する際に用いる肺がん進行度合い情報を格納する。

[0052] 指定肺がん進行度合い情報ファイル１０６ｄは，後述する肺がん進行度合い情報指定部１０２ｇで指定した肺がん進行度合い情報を格納する。

評価式関連情報データベース１０６ｅは，後述する候補式作成部１０２ｈ１で作成した候補式を格納する候補式ファイル１０６ｅ１と，後述する候補式検証部１０２ｈ２での検証結果を格納する検証結果ファイル１０６ｅ２と，後述する変数選択部１０２ｈ３で選択したサイトカイン濃度データの組み合わせを含む肺がん進行度合い情報を格納する選択肺がん進行度合い情報ファイル１０６ｅ３と，後述する評価式作成部１０２ｈで作成した評価式を格納する評価式ファイル１０６ｅ４と，で構成される。

[0053] 候補式ファイル１０６ｅ１は，後述する候補式作成部１０２ｈ１で作成した候補式を格納する。

検証結果ファイル１０６ｅ２は，後述する候補式検証部１０２ｈ２での検証結果を格納する。検証結果ファイル１０６ｅ２に格納される情報は，ランクと，候補式と，各候補式の検証結果（例えば各候補式の評価値）と，を相互に関連付けて構成されている。

[0054] 選択肺がん進行度合い情報ファイル１０６ｅ３は，後述する変数選択部１０２ｈ３で選択した変数に対応するサイトカイン濃度データの組み合わせを含む肺がん進行度合い情報を格納する。選択肺がん進行度合い情報ファイル１０６ｅ３に格納される情報は，個体番号と，後述する肺がん進行度合い情報指定部１０２ｇで指定した肺がん進行度合い指標データと，後述する変数選択部１０２ｈ３で選択したサイトカイン濃度データと，を相互に関連付けて構成されている。

[0055] 評価式ファイル１０６ｅ４は，後述する評価式作成部１０２ｈで作成した評価式を格納する。評価結果ファイル１０６ｆは，後述する評価部１０２ｉで得られた評価結果を格納する。

[0056] 記憶部１０６には，上述した情報以外にその他情報として，Ｗｅｂサイト

をクライアント装置２００に提供するための各種のＷｅｂデータや，ＣＧＩプログラム等が記録されている。

[0057] 通信インターフェース部１０４は，肺がん進行度合い評価装置１００とネットワーク３００（またはルータ等の通信装置）との間における通信を媒介する。すなわち，通信インターフェース部１０４は，他の端末と通信回線を介してデータを通信する機能を有する。

[0058] 入出力インターフェース部１０８は，入力装置１１２や出力装置１１４に接続する（なお，以下では，出力装置１１４をモニタ１１４として記載する場合がある。）。

[0059] 制御部１０２は，OS(Operating System)等の制御プログラム・各種の処理手順等を規定したプログラム・所要データなどを格納するための内部メモリを有し，これらのプログラムに基づいて種々の情報処理を実行する。

[0060] 要求解釈部１０２ａは，クライアント装置２００やデータベース装置４００からの要求内容を解釈し，その解釈結果に応じて制御部１０２の各部に処理を受け渡す。閲覧処理部１０２ｂは，クライアント装置２００からの各種画面の閲覧要求を受けて，これら画面のＷｅｂデータの生成や送信を行なう。認証処理部１０２ｃは，クライアント装置２００やデータベース装置４００からの認証要求を受けて，認証判断を行う。電子メール生成部１０２ｄは，各種の情報を含んだ電子メールを生成する。Ｗｅｂページ生成部１０２ｅは，利用者がクライアント装置２００で閲覧するＷｅｂページを生成する。

[0061] 受信部１０２ｆは，クライアント装置２００やデータベース装置４００から送信された情報（具体的には，サイトカイン濃度データや肺がん進行度合い情報，評価式など）を，ネットワーク３００を介して受信する。肺がん進行度合い情報指定部１０２ｇは，評価式を作成するにあたり，対象とする肺がん進行度合い指標データおよびサイトカイン濃度データを指定する。

[0062] 評価式作成部１０２ｈは，受信部１０２ｆで受信した肺がん進行度合い情報や肺がん進行度合い情報指定部１０２ｇで指定した肺がん進行度合い情報に基づいて評価式を作成する。具体的には，評価式作成部１０２ｈは，肺が

ん進行度合い情報から，候補式作成部１０２ｈ１，候補式検証部１０２ｈ２および変数選択部１０２ｈ３を繰り返し実行させることにより蓄積された検証結果に基づいて，複数の候補式の中から評価式として採用する候補式を選出することで，評価式を作成する。

[0063] 評価部１０２ｉは，事前に得られた式（例えば，評価式作成部１０２ｈで作成した評価式，又は，受信部１０２ｆで受信した評価式など）及び受信部１０２ｆで受信した個体のサイトカイン濃度データを用いて，評価式の値を算出することで，個体における肺がん進行度合いを評価する。

[0064] 結果出力部１０２ｉは，制御部１０２の各処理部での処理結果（評価部１０２ｉで得られた評価結果を含む）等を出力装置１１４に出力する。

[0065] 送信部１０２ｋは，評価対象のサイトカイン濃度データの送信元のクライアント装置２００に対して評価結果を送信したり，データベース装置４００に対して，肺がん進行度合い評価装置１００で作成した評価式や評価結果を送信したりする。

[0066] つぎに，本システムのクライアント装置２００の構成について説明する。

このクライアント装置２００は，制御部とＲＯＭとＨＤとＲＡＭと入力装置と出力装置と入出力と通信ＩＦとで構成されており，これら各部は任意の通信路を介して通信可能に接続されている。

[0067] 制御部は，Ｗｅｂブラウザ，電子メーラ，受信部，送信部を備えている。Ｗｅｂブラウザは，Ｗｅｂデータを解釈し，解釈したＷｅｂデータをモニタに表示するブラウズ処理を行う。電子メーラは，所定の通信規約に従って電子メールの送受信を行う。受信部は，通信を介して，肺がん進行度合い評価装置１００から送信された評価結果などの各種情報を受信する。送信部は，通信ＩＦを介して，個体のサイトカイン濃度データなどの各種情報を肺がん進行度合い評価装置１００へ送信する。

[0068] 通信ＩＦは，クライアント装置２００とネットワーク３００（またはルータ等の通信装置）とを通信可能に接続する。換言すると，クライアント装置２００は，モデムやＴＡやルータなどの通信装置および電話回線を介して，

または専用線を介してネットワーク３００に接続される。これにより，クライアント装置２００は，所定の通信規約に従って肺がん進行度合い評価装置１００にアクセスすることができる。

[0069] つぎに，本システムのネットワーク３００について図１４を参照して説明する。ネットワーク３００は，肺がん進行度合い評価装置１００とクライアント装置２００とデータベース装置４００とを相互に通信可能に接続する機能を有し，例えばインターネットやイントラネットやＬＡＮ（有線／無線の双方を含む）等である。なお，ネットワーク３００は，ＶＡＮや，パソコン通信網や，公衆電話網（アナログ／デジタルの双方を含む）や，専用回線網（アナログ／デジタルの双方を含む）や，ＣＡＴＶ網や，携帯回線交換網または携帯パケット交換網(IMT2000方式，GSM(登録商標)方式またはPDC/PDC-P方式等を含む)や，無線呼出網や，Bluetooth(登録商標)等の局所無線網や，PHS網や，衛星通信網(CS，BSまたはISDB等を含む)等でもよい。

[0070] つぎに，本システムのデータベース装置４００の構成について説明する。

このデータベース装置４００は，肺がん進行度合い評価装置１００または当該データベース装置４００で評価式を作成する際に用いる肺がん進行度合い情報や，肺がん進行度合い評価装置１００で作成した評価式，肺がん進行度合い評価装置１００での評価結果などを格納する機能を有する。データベース装置４００は，当該データベース装置４００を統括的に制御するＣＰＵ等の制御部と，ルータ等の通信装置および専用線等の有線または無線の通信回路を介して当該データベース装置４００をネットワークに通信可能に接続する通信インターフェース部と，各種のデータベースやテーブルやファイルなどを格納する記憶部と，入力装置や出力装置に接続する入出力インターフェース部と，で構成されており，これら各部は任意の通信路を介して通信可能に接続されている。

[0071] 記憶部は，ストレージ手段であり，例えば，ＲＡＭ・ＲＯＭ等のメモリ装置や，ハードディスクのような固定ディスク装置や，フレキシブルディスクや，光ディスク等を用いることができる。記憶部には，各種処理に用いる各

種プログラム等を格納する。通信インターフェース部は，データベース装置４００とネットワークとの間における通信を媒介する。すなわち，通信インターフェース部は，他の端末と通信回線を介してデータを通信する機能を有する。入出力インターフェース部は，入力装置や出力装置に接続する。

[0072] 制御部は，OS(Operating System)等の制御プログラム・各種の処理手順等を規定したプログラム・所要データなどを格納するための内部メモリを有し，これらのプログラムに基づいて種々の情報処理を実行する。制御部は，大別して，要求解釈部と閲覧処理部と認証処理部と電子メール生成部とＷｅｂページ生成部と送信部とを備えている。

[0073] 要求解釈部は，肺がん進行度合い評価装置１００からの要求内容を解釈し，その解釈結果に応じて制御部の各部に処理を受け渡す。閲覧処理部は，肺がん進行度合い評価装置１００からの各種画面の閲覧要求を受けて，これら画面のＷｅｂデータの生成や送信を行う。認証処理部は，肺がん進行度合い評価装置１００からの認証要求を受けて，認証判断を行う。電子メール生成部は，各種の情報を含んだ電子メールを生成する。Ｗｅｂページ生成部は，利用者がクライアント装置２００で閲覧するＷｅｂページを生成する。送信部は，肺がん進行度合い情報や評価式などの各種情報を，肺がん進行度合い評価装置１００へ送信する。

[0074] 最後に，肺がん進行度合い評価装置１００で行う評価式作成処理の一例について説明する。なお，当該評価式作成処理は，肺がん進行度合い情報を管理するデータベース装置で行ってもよい。

[0075] なお，本説明では，肺がん進行度合い評価装置１００は，データベース装置４００から事前に取得した肺がん進行度合い情報を，肺がん進行度合い情報ファイル１０６ｃの所定の記憶領域に格納しているものとする。また，肺がん進行度合い評価装置１００は，肺がん進行度合い情報指定部１０２ｇで事前に指定した肺がん進行度合い指標データおよびサイトカイン濃度データを含む肺がん進行度合い情報を，指定肺がん進行度合い情報ファイル１０６ｄの所定の記憶領域に格納しているものとする。

[0076] まず，評価式作成部１０２ｈは，候補式作成部１０２ｈ１で，指定肺がん進行度合い情報ファイル１０６ｄの所定の記憶領域に格納されている肺がん進行度合い情報から所定の式作成手法に基づいて候補式を作成し，作成した候補式を候補式ファイル１０６ｅ１の所定の記憶領域に格納する。つぎに，評価式作成部１０２ｈは，候補式作成部１０２ｈ１で，膵臓癌進行度合い情報に基づいて，選択した式選択手法に対応する種々（例えば平均や分散など）の計算を実行する。つぎに，評価式作成部１０２ｈは，候補式作成部１０２ｈ１で，計算結果および決定した候補式のパラメータを決定する。これにより，選択した式作成手法に基づいて候補式が作成される。なお，複数の異なる式作成手法を併用して候補式を同時並行（並列）的に作成する場合は，選択した式作成手法ごとに上記の処理を並行して実行すればよい。また，複数の異なる式作成手法を併用して候補式を直列的に作成する場合は，例えば，主成分分析を行って作成した候補式を利用して肺がん進行度合い情報を変換し，変換した肺がん進行度合い情報に対して判別分析を行うことで候補式を作成してもよい。

[0077] つぎに，評価式作成部１０２ｈは，候補式検証部１０２ｈ２で作成した候補式を所定の検証手法に基づいて検証（相互検証）し，検証結果を検証結果ファイル１０６ｅ２の所定の記憶領域に格納する。具体的には，評価式作成部１０２ｈは，候補式検証部１０２ｈ２で，指定肺がん進行度合い情報ファイル１０６ｄの所定の記憶領域に格納されている肺がん進行度合い情報に基づいて候補式を検証する際に用いる検証用データを作成し，作成した検証用データに基づいて候補式を検証する。

[0078] つぎに，評価式作成部１０２ｈは，変数選択部１０２ｈ３で，所定の変数選択手法に基づいて，候補式の変数を選択することで，候補式を作成する際に用いる肺がん進行度合い情報に含まれるサイトカイン濃度データの組み合わせを選択し，選択したサイトカイン濃度データの組み合わせを含む肺がん進行度合い情報を選択肺がん進行度合い情報ファイル１０６ｅ３の所定の記憶領域に格納する。

[0079] つぎに，評価式作成部１０２ｈは，指定肺がん進行度合い情報ファイル１０６ｄの所定の記憶領域に格納されている肺がん進行度合い情報に含まれるサイトカイン濃度データの全ての組み合わせが終了したか否かを判定し，判定結果が「終了」であった場合には次のステップへ進み，判定結果が「終了」でなかった場合にはもとのステップへ戻る。なお，評価式作成部１０２ｈは，予め設定した回数が終了したか否かを判定し，判定結果が「終了」であった場合には次のステップへ進み，判定結果が「終了」でなかった場合にはもとのステップへ戻ってもよい。

[0080] つぎに，評価式作成部１０２ｈは，検証結果に基づいて，複数の候補式の中から評価式として採用する候補式を選出することで評価式を決定し，決定した評価式（選出した候補式）を評価式ファイル１０６ｅ４の所定の記憶領域に格納する。

[0081] この発明は上記発明の実施の態様及び実施例の説明に何ら限定されるものではない。特許請求の範囲を逸脱せず，当業者が容易に想到できる範囲で種々の変形態様もこの発明に含まれる。

符号の説明

[0082] Ｓ１１…データ取得ステップ，Ｓ１２…評価ステップ，

１００…肺がん進行度合い評価装置

１０２…制御部（１０２ａ…要求解釈部，１０２ｂ…閲覧処理部，１０２ｃ…認証処理部，１０２ｄ…電子メール生成部，１０２ｅ…Ｗｅｂページ生成部，１０２ｆ…受信部，１０２ｇ…肺がん進行度合い情報指定部，１０２ｈ…評価式作成部，１０２ｈ１…候補式作成部，１０２ｈ２…候補式検証部，１０２ｈ３…変数選択部，１０２ｉ…評価部，１０２ｉ１…算出部，１０２ｉ２…変換部，１０２ｉ３…生成部，１０２ｉ４…分類部，１０２ｊ…結果出力部，１０２ｋ…送信部）

１０４…通信インターフェース部

１０６…記憶部（１０６ａ…利用者情報ファイル，１０６ｂ…サイトカイン濃度データファイル，１０６ｃ…肺がん進行度合い情報ファイル，１０６

ｄ…指定肺がん進行度合い情報ファイル，１０６ｅ…評価式関連情報データベース，１０６ｅ１…候補式ファイル，１０６ｅ２…検証結果ファイル，１０６ｅ３…選択肺がん進行度合い情報ファイル，１０６ｅ４…評価式ファイル，１０６ｆ…評価結果ファイル）

１０８…入出力インターフェース部

１１２…入力装置

１１４…出力装置

２００…クライアント装置（情報通信端末装置）

３００…ネットワーク

４００…データベース装置

請求の範囲

[請求項1] 評価対象から採取したサンプル中のサイトカインの濃度データを経時的に取得するデータ取得ステップと，

該サイトカイン濃度データの経時的変化に基づき，肺がんの進行度合いを評価する評価ステップと，を備える肺がん進行度合いの評価方法であって，

前記データ取得ステップでは，少なくとも２種類のサイトカインの濃度データを経時的に取得し，

前記評価ステップでは，該データ取得ステップで経時的に取得した少なくとも２種類のサイトカインの濃度データに基づき，肺がんの進行度合いを評価する，肺がん進行度合いの評価方法。

[請求項2] 前記サイトカイン濃度データにはIP-10,IL-1ra,IL-1β,IL-5,IL-6,IL-7,IL-8,IL-9,IL-10,IL-12p70,IL-13,G-CSF,TNF-α,MIP-1α,MIP-1β,VEGF,MCP-1,PDGF-BB,IFN-γ,FGF及びEotaxinの少なくとも２種のサイトカインの濃度データが含まれていることを特徴とする請求項１に記載の肺がん進行度合いの評価方法。

[請求項3] 前記サンプルは唾液であることを特徴とする請求項１又は２に記載の肺がん進行度合いの評価方法。

[請求項4] 評価対象における肺がん進行度を評価する装置であって，

制御部と記憶部とを備え，

前記制御部は，あらかじめ前記記憶部に記憶されたサイトカイン濃度データの経時的変化と，評価対象から取得した少なくとも２種類のサイトカインの濃度の経時的変化とを比較することにより肺がんの進行度合いを評価する評価手段を備えることを特徴とする肺がん進行度合い評価装置。

[請求項5] 制御部と記憶部とを備えた情報処理装置において実行される，評価対象における肺がん進行度合いの評価方法であって，

前記制御部において実行される，あらかじめ前記記憶部に記憶され

たサイトカイン濃度データの経時的変化と，評価対象から取得した少なくとも２種類のサイトカインの濃度の経時的変化とを比較することにより肺がんの進行度合いを評価する評価ステップを含むことを特徴とする肺がん進行度合いの評価方法。

[請求項6] 制御部と記憶部とを備えた情報処理装置において実行させるための評価対象における肺がん進行度を評価する肺がん進行度合い評価プログラムであって，

前記制御部において実行させるための，あらかじめ前記記憶部に記憶されたサイトカイン濃度データの経時的変化と，評価対象から取得した少なくとも２種類のサイトカインの濃度の経時的変化とを比較することにより肺がんの進行度合いを評価する評価ステップを含むことを特徴とする肺がん進行度合い評価プログラム。

[請求項7] 制御部と記憶部とを備え，評価対象における肺がん進行度を評価する肺がん進行度合い評価装置と，制御部を備え，サイトカインの濃度値に関する前記評価対象のサイトカイン濃度データを提供する情報通信端末装置と，がネットワークを介して通信可能に接続された肺がん進行度合い評価システムであって，

前記情報通信端末装置の前記制御部は，

前記評価対象の少なくとも２種類の前記サイトカイン濃度データを前記肺がん進行度合い評価装置へ送信するサイトカイン濃度データ送信手段と，前記肺がん進行度合い評価装置から送信された評価対象における前記肺がん進行度に関する評価結果を受信する評価結果受信手段と，を備え，

前記肺がん進行度合い評価装置の前記制御部は，前記情報通信端末装置から送信された前記評価対象の少なくとも２種類の前記サイトカイン濃度データを受信するサイトカイン濃度データ受信手段と，前記サイトカイン濃度データ受信手段で受信した前記評価対象の少なくとも２種類の前記サイトカイン濃度データの経時的変化に基づいて前記

肺がん進行度を評価する評価手段と，前記評価手段で得られた前記評価結果を前記情報通信端末装置へ送信する評価結果送信手段と，を備えることを特徴とする肺がん進行度合い評価システム。

[請求項8] 評価対象における肺がん進行度を評価する肺がん進行度合い評価装置とネットワークを介して通信可能に接続された制御部とを備え，サイトカインの濃度値に関する前記評価対象のサイトカイン濃度データを提供する情報通信端末装置であって，

前記制御部は，前記評価対象の少なくとも２種類の前記サイトカイン濃度データを前記肺がん進行度合い評価装置へ送信するサイトカイン濃度データ送信手段と，

前記肺がん進行度合い評価装置から送信された前記評価対象における前記肺がん進行度に関する評価結果を受信する評価結果受信手段と，を備え，

前記評価結果は，前記肺がん進行度合い評価装置が，前記情報通信端末装置から送信された前記表記評価対象の少なくとも２種類の前記サイトカイン濃度データを受信し，受信した前記評価対象の少なくとも２種類の前記サイトカイン濃度データの経時的変化に基づき肺がんの進行度合いを評価した結果であることを特徴とする情報通信端末装置。

[請求項9] サイトカインの濃度値に関する評価対象のサイトカイン濃度データを提供する情報通信端末装置とネットワークを介して通信可能に接続された制御部と記憶部とを備え，前記評価対象における肺がん進行度を評価する肺がん進行度合い評価装置であって，

前記制御部は，

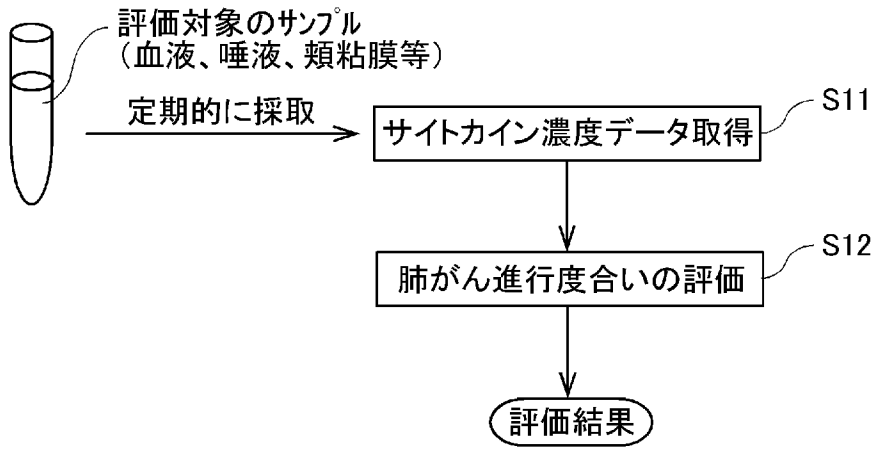
前記情報通信端末装置から送信された前記評価対象の少なくとも２種類の前記サイトカイン濃度データを受信するサイトカイン濃度データ受信手段と，

前記サイトカイン濃度データ受信手段で受信した前記評価対象の少

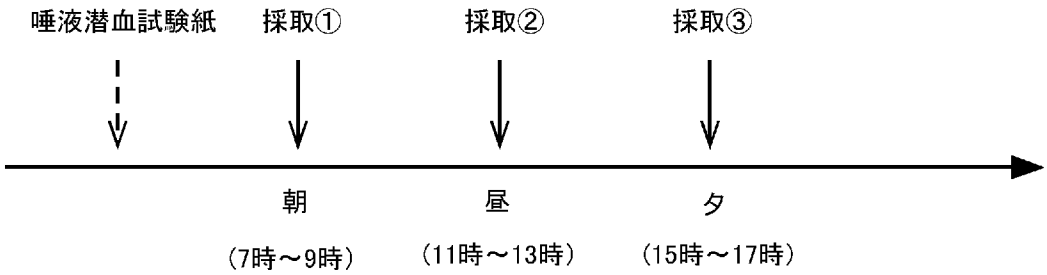
なくとも２種類の前記サイトカイン濃度データの経時的変化に基づき肺がんの進行度合いを評価する価手段と，

前記評価手段で得られた，前記評価対象における前記肺がん進行度に関する評価結果を前記情報通信端末装置へ送信する評価結果手段と，を備えることを特徴とする肺がん進行度合い評価装置。

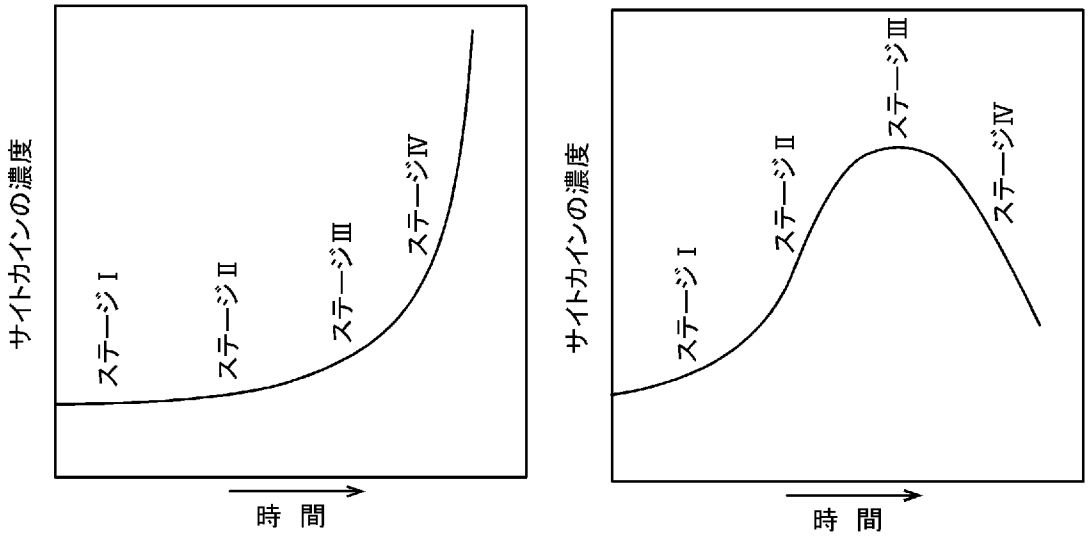
[図1]


評価対象のサンプル
（血液、唾液、頬粘膜等）
定期的に採取
サイトカイン濃度データ取得
S11
肺がん進行度合いの評価
S12
評価結果

[図2]

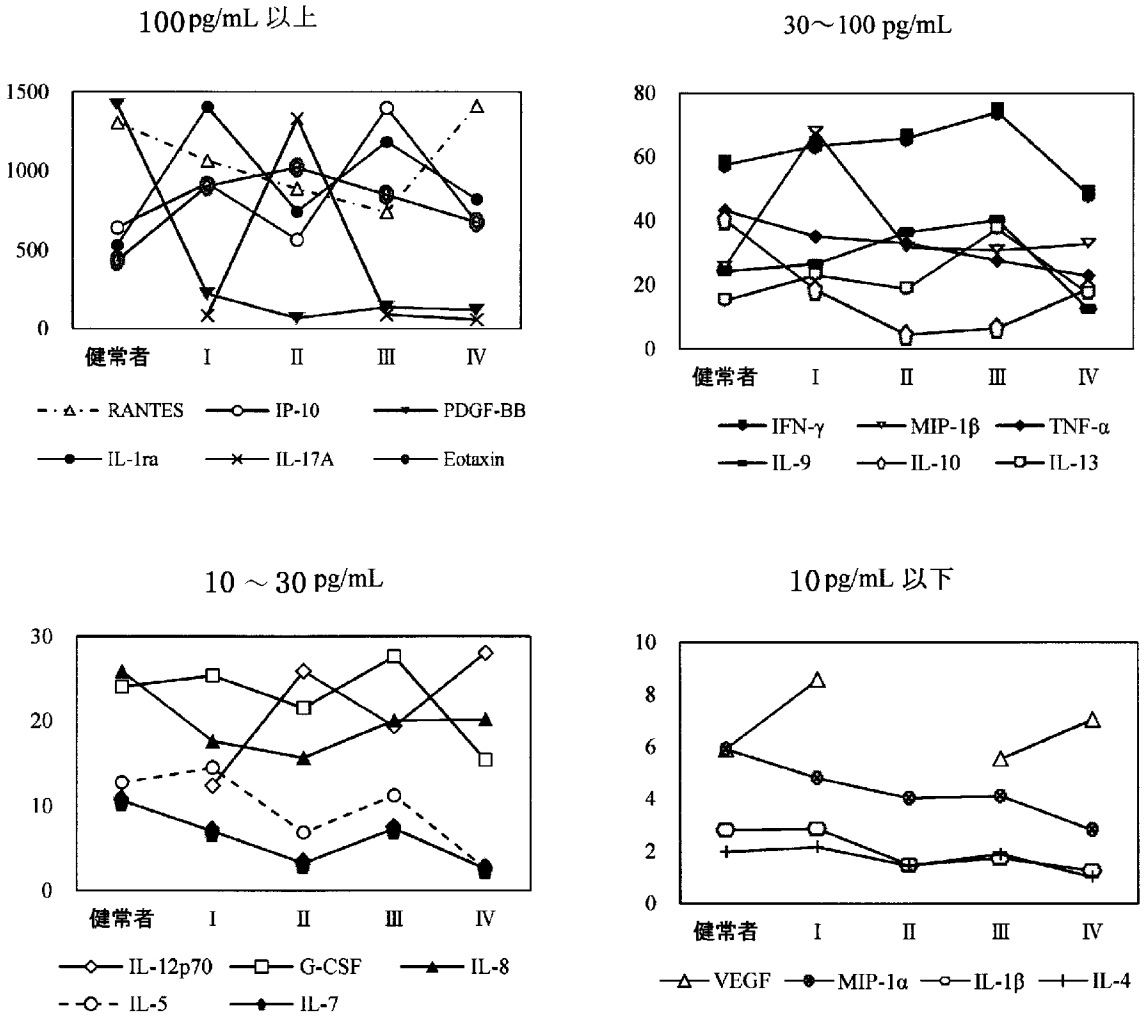

唾液潜血試験紙
採取①
採取②
採取③
朝
（7時～9時）
昼
（11時～13時）
夕
（15時～17時）

[図3]


サイトカインの濃度
ステージⅠ
ステージⅡ
ステージⅢ
ステージⅣ
時 間
サイトカインの濃度
ステージⅠ
ステージⅡ
ステージⅢ
ステージⅣ
時 間

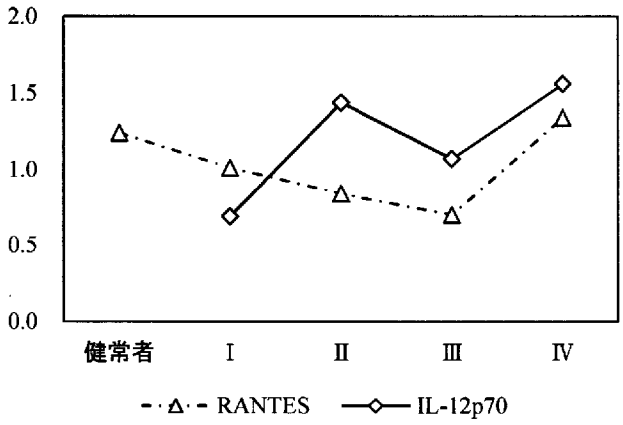
[図4]

血液検体におけるステージ別平均値結果（濃度別）



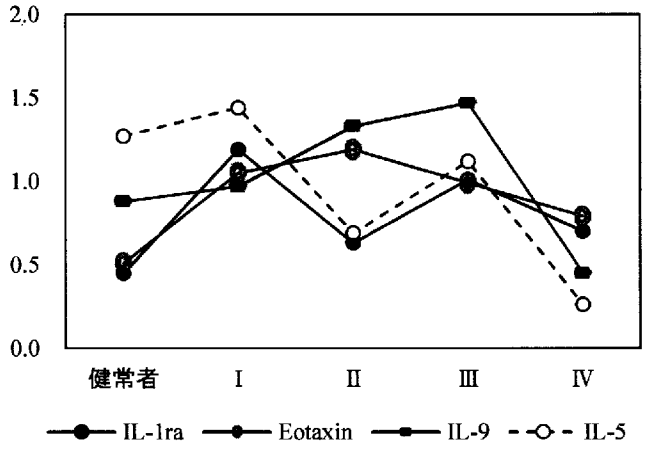
[図5]

ステージとともに濃度が上昇傾向にあるサイトカイン（血液検体）



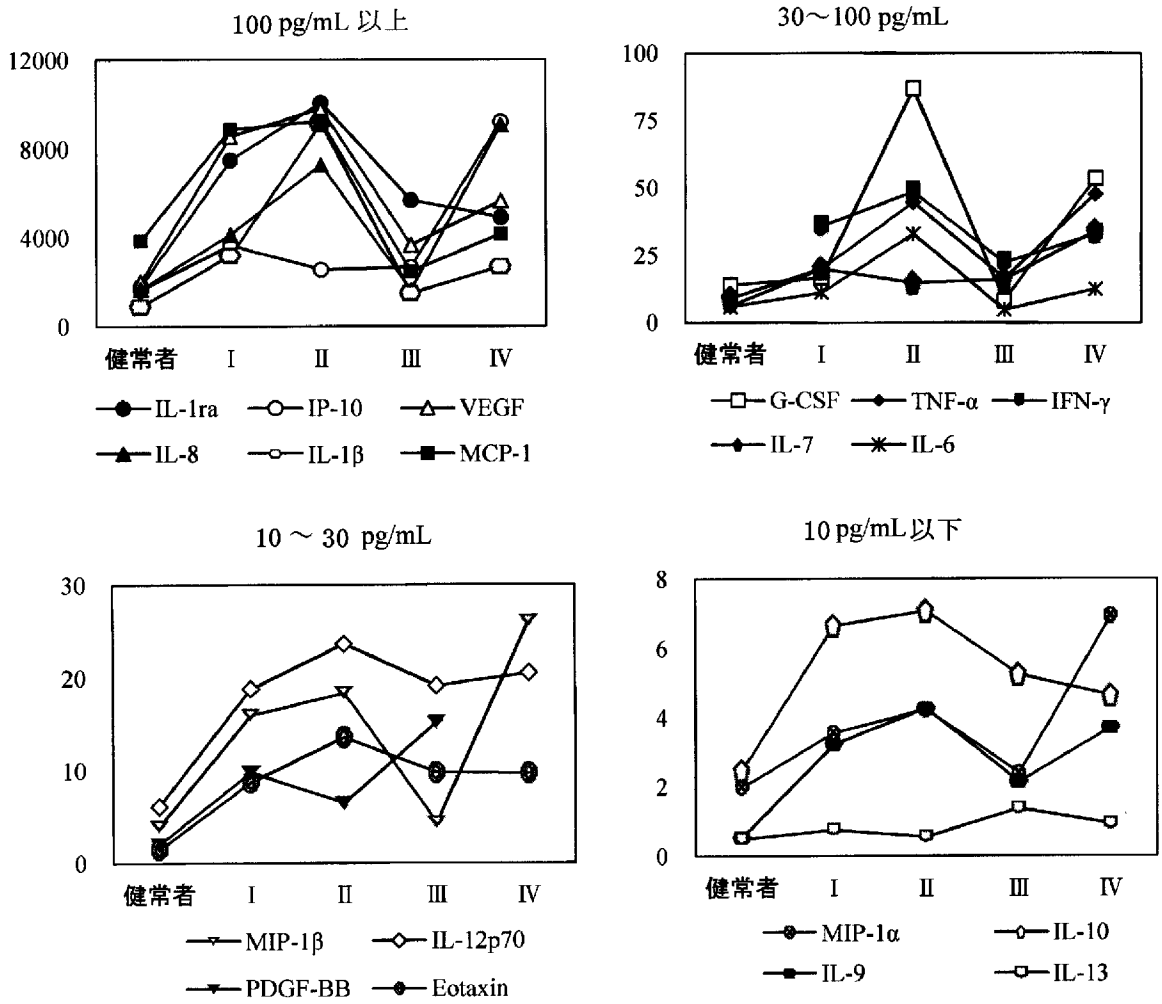
[図6]

ステージ初期には上昇するが、末期には下降するサイトカイン（血液検体）



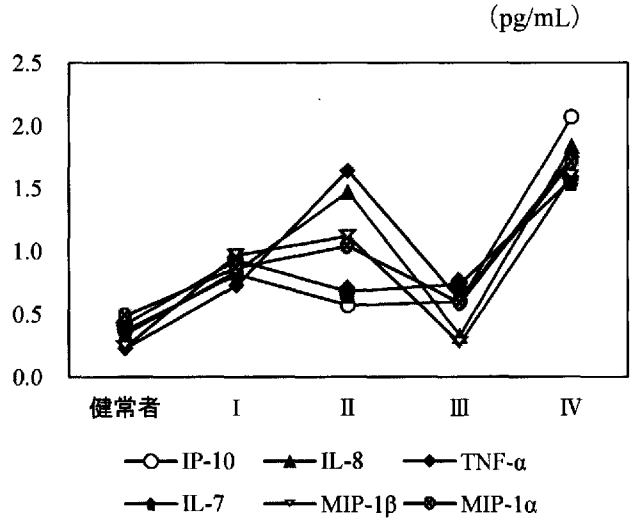
[図7]

唾液検体におけるステージ別平均値結果（濃度別）



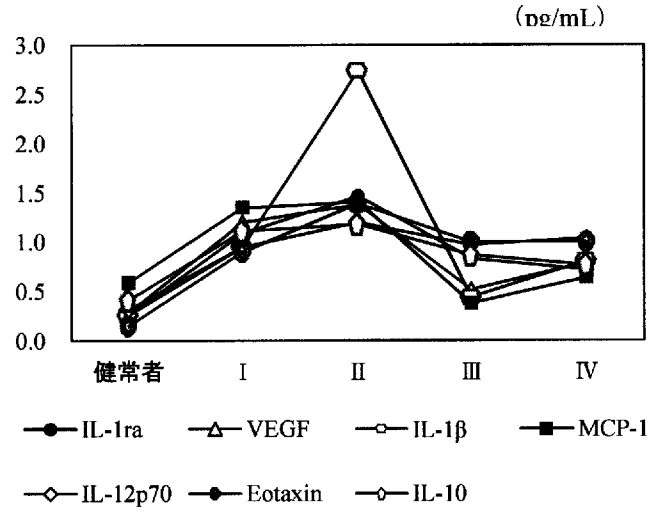
[図8]

ステージとともに濃度が上昇傾向にあるサイトカイン（唾液検体）



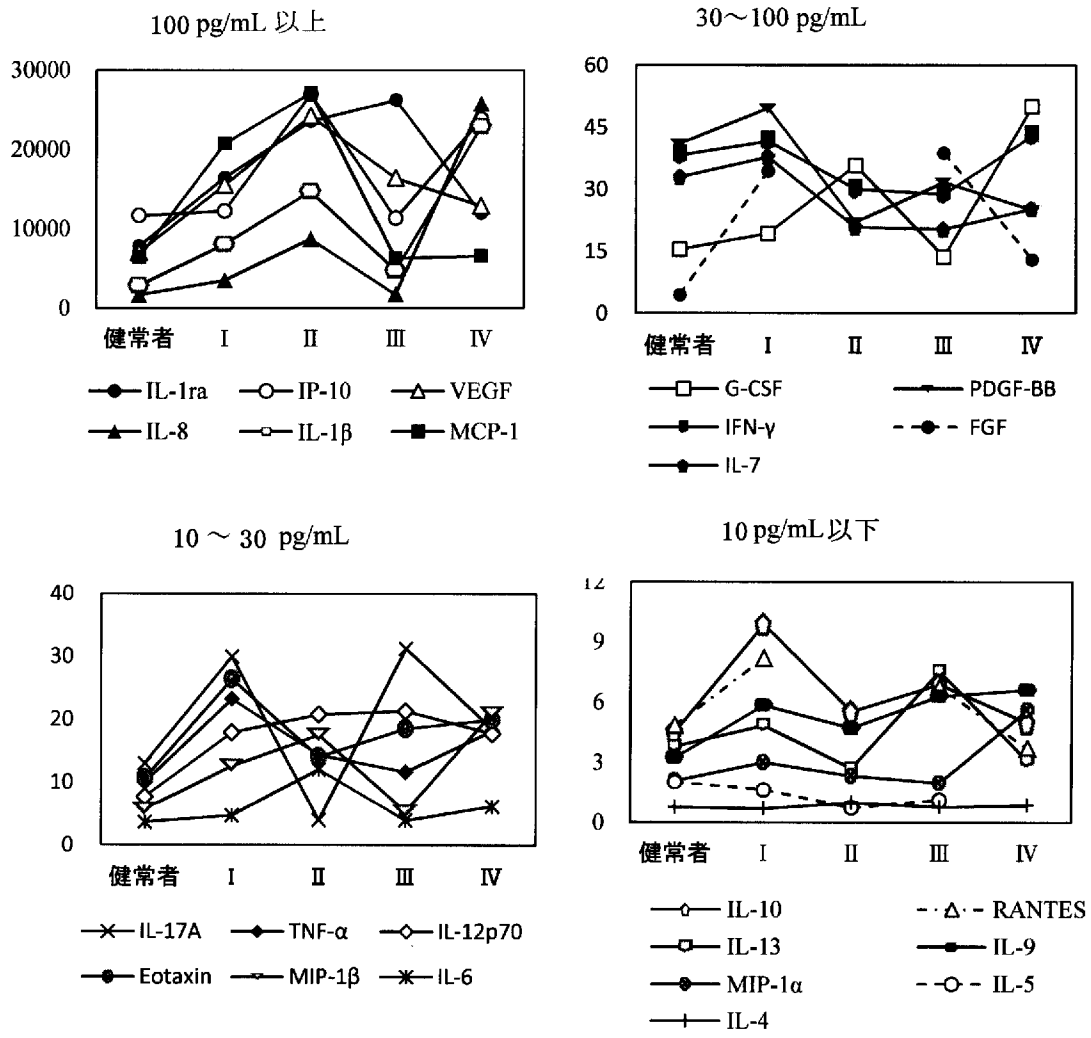
[図9]

ステージ初期には上昇するが、末期には下降するサイトカイン（唾液検体）



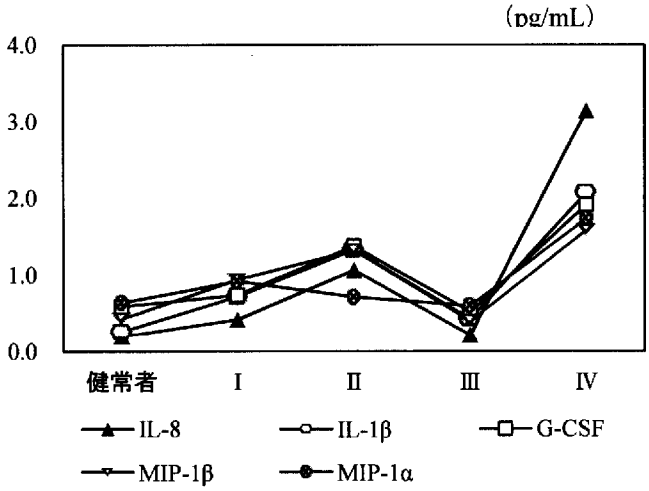
[図10]

頬粘膜検体におけるステージ別平均値結果（濃度別）



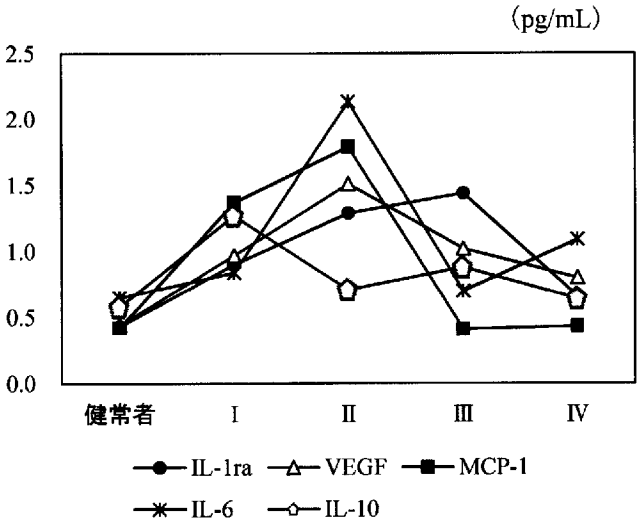
[図11]

ステージとともに濃度が上昇傾向にあるサイトカイン（頬粘膜検体）

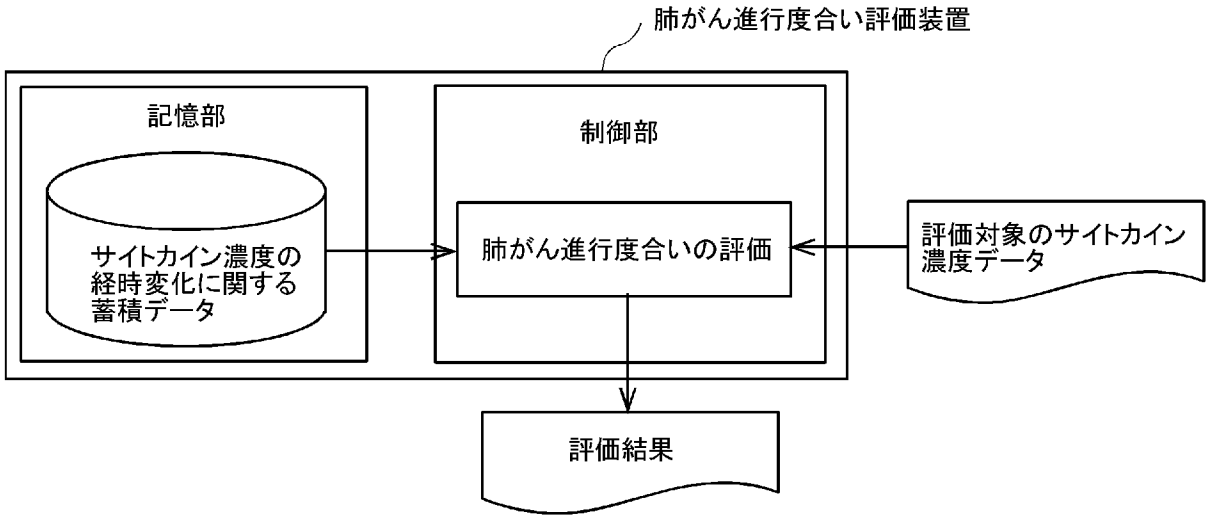


[図12]

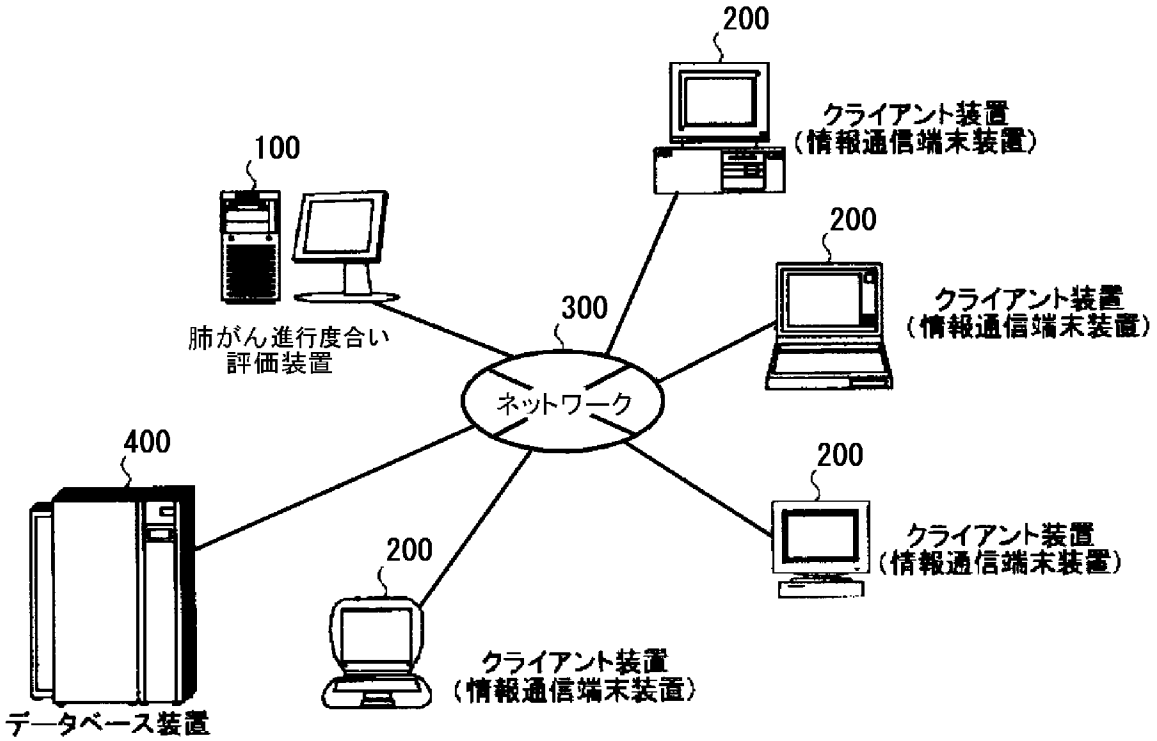
ステージ初期には上昇するが、末期には下降するサイトカイン（頬粘膜検体）



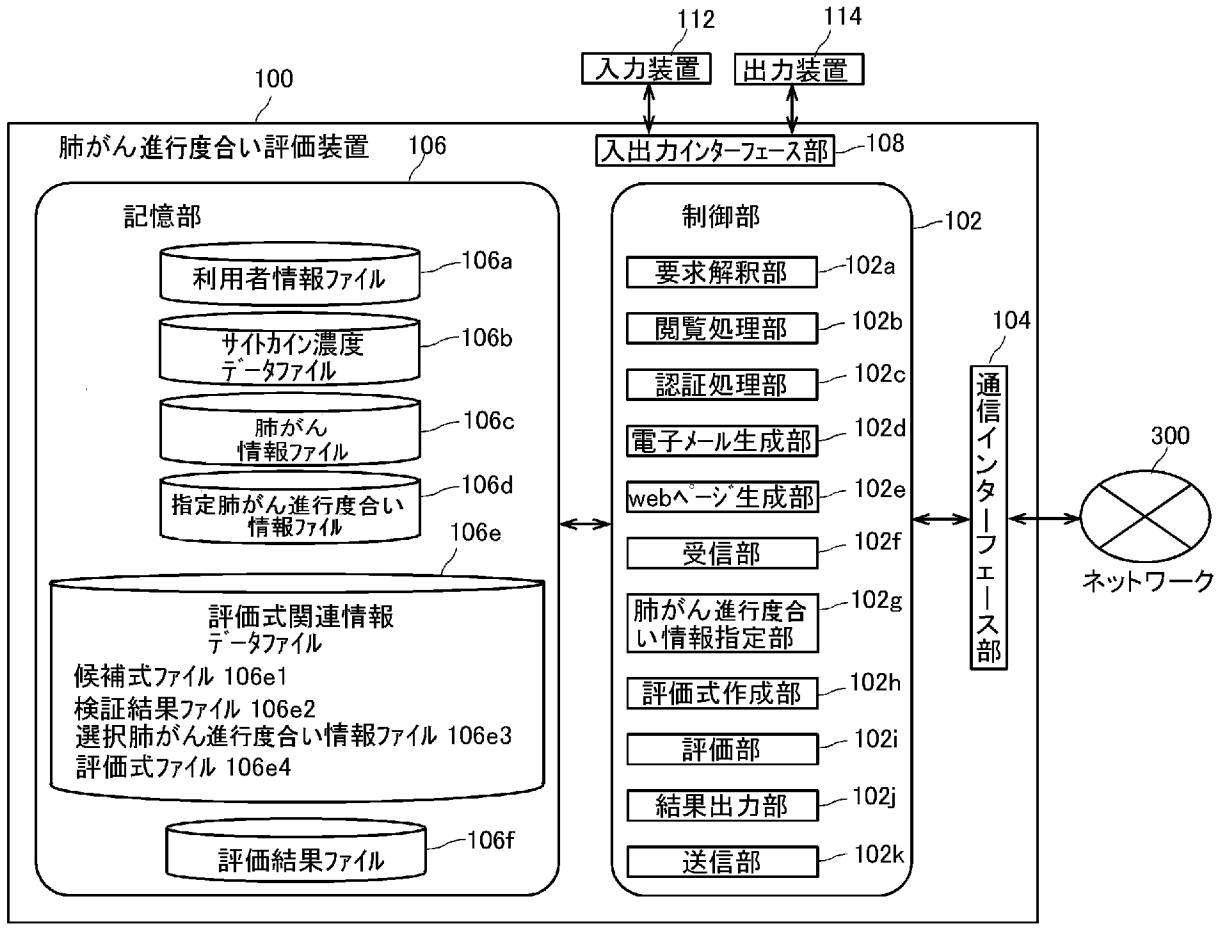
[図13]



[図14]


200
クライアント装置
(情報通信端末装置)
100
肺がん進行度合い
評価装置
300
ネットワーク
200
クライアント装置
(情報通信端末装置)
400
200
クライアント装置
(情報通信端末装置)
200
クライアント装置
(情報通信端末装置)
データベース装置

[図15]


112
114
入力装置
出力装置
100
肺がん進行度合い評価装置
106
入出力インターフェース部
108
記憶部
制御部
102
利用者情報ファイル
106a
要求解釈部
102a
サイトカイン濃度
データファイル
106b
閲覧処理部
102b
104
肺がん
情報ファイル
106c
認証処理部
102c
電子メール生成部
102d
300
指定肺がん進行度合い
情報ファイル
106d
webページ生成部
102e
106e
受信部
102f
通信インターフェース部
ネットワーク
評価式関連情報
データファイル
肺がん進行度合
い情報指定部
102g
候補式ファイル 106e1
検証結果ファイル 106e2
選択肺がん進行度合い情報ファイル 106e3
評価式ファイル 106e4
評価式作成部
102h
評価部
102i
結果出力部
102j
評価結果ファイル
106f
送信部
102k

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/030043

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
G01N33/68(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G01N33/68

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2017 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2017

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII),
CAplus/WPIDS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WOJCIK, E. et al., IL-6 and VEGF in Small Cell Lung Cancer Patients, ANTICANCER RESEARCH, 2010, Vo. 30, pp. 1773-1778	1-2 4-9
Y	Yuji KAWASAKI et al., "Circadian Rhythms in Serum GM-CSF Levels in Patients with Lung Cancer", Biotherapy, 1998.09, vol.12, no.9, pages 1243 to 1248	1-2,4-9
Y	Masaaki MIKAMI et al., "Rhythm alteration of serum Interleukin-6 levels in patients with lung cancer: Relationships with clinical stage", The Journal of the Yonago Medical Association, 1998, vol.49, no.2, pages 69 to 82	1-2,4-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
06 November 2017 (06.11.17)	21 November 2017 (21.11.17)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3,Kasumigaseki,Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915,Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/030043

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	XIAO, H. et al., Proteomic Analysis of Human Saliva From Lung Cancer Patients Using Two-Dimensional Difference Gel Electrophoresis and Mass Spectrometry, Molecular & Cellular Proteomics, 2012.02, Vol. 11, No. 2, pp. 1-12	1-2,4-9 3
Y	WO 2008/016111 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 07 February 2008 (07.02.2008), paragraphs [0239] to [0314]; fig. 6 to 20 & US 2010/0017144 A1 paragraphs [0372] to [0448]; fig. 6 to 20 & EP 2081027 A1	4-9
A	ZHANG, L. et al., Development of transcriptomic biomarker signature in human saliva to detect lung cancer, Cellular and Molecular Life Sciences, 2012, Vol. 69, No. 19, pp. 3341-3350	1-9
A	IDRIS, A. et al., Interleukin 1beta - A Potential Salivary Biomarker for Cancer Progression?, BIOMARKERS IN CANCER, 2015, Vol. 7, pp. 25-29	1-9

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１７／０３００４３

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　G01N33/68(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　G01N33/68

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１７年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
CAplus/WPIDS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X Y	WOJCIK, E. et al., IL-6 and VEGF in Small Cell Lung Cancer Patients, ANTICANCER RESEARCH, 2010, Vo. 30, pp. 1773-1778	1-2 4-9
Y	河崎雄司ほか, 肺癌症例における血清中のGM-CSF値の日内変動, Biotherapy, 1998.09, Vol. 12, No. 9, pp. 1243-1248	1-2,4-9
Y	三上真顕ほか, 肺癌患者における血清Interleukin-6の日内リズムと病期との関係, 米子医学雑誌, 1998, Vol. 49, No. 2, pp. 69-82	1-2,4-9

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
０６．１１．２０１７	２１．１１．２０１７

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　２Ｊ　６２０２
黒田　浩一
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３２５２

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y A	XIAO, H. et al., Proteomic Analysis of Human Saliva From Lung Cancer Patients Using Two-Dimensional Difference Gel Electrophoresis and Mass Spectrometry, Molecular & Cellular Proteomics, 2012.02, Vol. 11, No. 2, pp. 1-12	1-2,4-9 3
Y	WO 2008/016111 A1 (味の素株式会社) 2008.02.07, [0239]-[0314], 図6-20 & US 2010/0017144 A1 [0372]-[0448], Figs. 6-20 & EP 2081027 A1	4-9
A	ZHANG, L. et al., Development of transcriptomic biomarker signature in human saliva to detect lung cancer, Cellular and Molecular Life Sciences, 2012, Vol. 69, No. 19, pp. 3341-3350	1-9
A	IDRIS, A. et al., Interleukin 1beta - A Potential Salivary Biomarker for Cancer Progression?, BIOMARKERS IN CANCER, 2015, Vol. 7, pp. 25-29	1-9