

(43) 国際公開日
2008年6月26日 (26.06.2008)

PCT

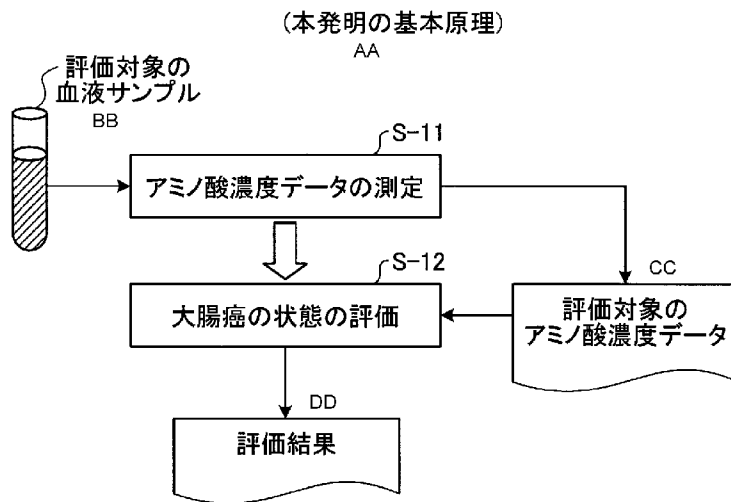
(10) 国際公開番号
WO 2008/075663 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 33/68 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2007/074270
- (22) 国際出願日: 2007年12月18日 (18.12.2007)
- (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 2006-344935
2006年12月21日 (21.12.2006) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋一丁目15番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 今泉 明 (IMAIZUMI, Akira) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 安東 敏彦 (ANDO, Toshihiko) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 岡本 直幸 (OKAMOTO, Naoyuki) [JP/JP]; 〒2410815 神奈川県横浜市旭区中尾1-1-2 神奈川県立がんセンター内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 酒井 宏明 (SAKAI, Hiroaki); 〒1006020 東京都千代田区霞が関三丁目2番5号 霞が関ビルディング 酒井国際特許事務所 Tokyo (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,

[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR EVALUATION OF COLORECTAL CANCER, COLORECTAL CANCER EVALUATION APPARATUS, COLORECTAL CANCER EVALUATION METHOD, COLORECTAL CANCER EVALUATION SYSTEM, COLORECTAL CANCER EVALUATION PROGRAM, AND RECORDING MEDIUM

(54) 発明の名称: 大腸癌の評価方法、ならびに大腸癌評価装置、大腸癌評価方法、大腸癌評価システム、大腸癌評価プログラムおよび記録媒体



AA. (BASIC PRINCIPLE OF THE INVENTION)
 BB. BLOOD SAMPLE COLLECTED FROM SUBJECT TO BE EVALUATED
 S-11. OBTAIN AMINO ACID LEVEL DATA
 S-12. EVALUATE THE CONDITION OF COLORECTAL CANCER
 CC. AMINO ACID LEVEL DATA FOR SUBJECT TO BE EVALUATED
 DD. RESULTS OF EVALUATION

(57) Abstract: Disclosed are: a method for the evaluation of colorectal cancer, which can evaluate the condition of colorectal cancer accurately by utilizing the level of an amino acid in the blood, particularly the level of an amino acid associated with the condition of colorectal cancer in the blood; a colorectal cancer evaluation apparatus; a colorectal cancer evaluation method; a colorectal cancer evaluation system; a colorectal cancer evaluation program; and a recording medium. The method for the evaluation of colorectal cancer comprises the steps of: obtaining amino acid level data which relates to the amino acid levels in a blood collected from a subject to be evaluated; and evaluating the condition of colorectal cancer in the subject based on a value of the level of at least one amino acid selected from Arg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile and His included in the amino acid level data for the subject.

(57) 要約: 血液中のアミノ酸の濃度のうち大腸癌の状態と関連するアミノ

酸の濃度を利用して大腸癌の状態を精度よく評価することができる大腸癌の評価方法、ならびに大腸癌評価装置、大腸癌評価方法、大腸癌評価システム、大腸癌評価プログラムおよび記録媒体を提供することを課題とする。本発明にかかる大腸癌の評価方法は、評価対象から採取した血液から、アミノ酸の濃度値に関するアミノ酸濃度データを測定し、測定した評価対象のアミノ酸濃度データに含まれる Arg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, His のうち少なくとも1つの濃度値に基づいて、評価対象につき大腸癌の状態を評価する。



DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(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, LS, MW, MZ, NA, SD,

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

大腸癌の評価方法、ならびに大腸癌評価装置、大腸癌評価方法、大腸癌評価システム、大腸癌評価プログラムおよび記録媒体

技術分野

[0001] 本発明は、血液(血漿)中のアミノ酸濃度を利用した大腸癌の評価方法、ならびに大腸癌評価装置、大腸癌評価方法、大腸癌評価システム、大腸癌評価プログラムおよび記録媒体に関するものである。

背景技術

[0002] 日本における大腸癌による死亡は2003年で男21962人・女18373人で、男性では癌による死亡の第四位、女性では癌による死亡の第一位である。大腸癌の罹患率は近年横ばい傾向である。

[0003] また、初期(デュークス分類のA, B)の大腸癌の5年生存率は80%以上で、特にA分類の大腸癌(腫瘍が大腸壁内にとどまるもの)の5年生存率は約90%である。

[0004] しかし、進行した大腸癌、特にデュークス分類のD分類(腹膜、肝、肺などへの遠隔転移のあるもの)では5年生存率は10%程度と極度に低下する。それゆえ、早期発見が大腸癌治癒にとっては重要である。

[0005] ここで、大腸癌の診断には、大便の免疫学的潜血反応による診断、大腸内視鏡による診断などがある。

[0006] しかし、便潜血による診断は確定診断とはならず、有所見者のほとんどは偽陽性である。また、初期の大腸癌においては、便潜血による診断や大腸内視鏡による診断では、検出感度・検出特異度ともに更に低くなることが懸念され、特に右側結腸の初期癌は便潜血では見落としが多い。また、CT, MRI, PETなどによる画像診断は、大腸癌の診断には不向きである。

[0007] 一方、大腸内視鏡による大腸生検は確定診断になるが、侵襲度の高い検査であり、スクリーニングの段階で大腸内視鏡検査を施行するのは实际的でない。さらに、大腸内視鏡のような侵襲的診断では、患者が苦痛を伴うなど負担があり、また検査による出血などのリスクも起こりえる。

[0008] そのため、患者に対する身体的負担および費用対効果の面から、大腸癌発症の可能性の高い被験者を絞り込んで、その者を治療の対象とすることが望ましい。具体的には、侵襲の少ない方法で被験者を選択し、選択した被験者に対し大腸内視鏡検査を実施することで被験者を絞り込み、大腸癌の確定診断が得られた被験者を治療の対象とすることが望ましい。

[0009] ところで、血中アミノ酸の濃度が、癌発症により変化することについては知られている。例えば、シノベールによれば(非特許文献1)、例えばグルタミンは主に酸化エネルギー源として、アルギニンは窒素酸化物やポリアミンの前駆体として、メチオニンは癌細胞がメチオニン取り込み能の活性化により、それぞれ癌細胞での消費量が増加するという報告がある。また、ヴィッセルスら(非特許文献2)やパーク(非特許文献3)によれば、大腸癌患者の血漿中アミノ酸組成は健常者と異なっていることが報告されている。

[0010] 非特許文献1:Cynober, L. ed., Metabolic and therapeutic aspects of amino acids in clinical nutrition. 2nd ed., CRC Press

非特許文献2:Vissers, Y. L.J., et. al., Plasma arginine concentration are reduced in cancer patients: evidence for arginine deficiency?, The American Journal of Clinical Nutrition, 2005. 81, p1142-1146

非特許文献3:Park, K. G., et. al., Arginine metabolism in benign and malignant disease of breast and colon: evidence for possible inhibition of tumor-infiltrating macrophages., Nutrition, 1991. 7, p. 185-188

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0011] しかしながら、これまでに、複数のアミノ酸を変数として大腸癌発症の有無を診断する技術の開発は時間的および金銭的な観点から行われておらず、実用化されていないという問題点があった。

[0012] 本発明は、上記問題点に鑑みてなされたものであって、血液中のアミノ酸の濃度の

うち大腸癌の状態と関連するアミノ酸の濃度を利用して大腸癌の状態を精度よく評価することができる大腸癌の評価方法、ならびに大腸癌評価装置、大腸癌評価方法、大腸癌評価システム、大腸癌評価プログラムおよび記録媒体を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0013] 本発明者らは、上述した課題を解決するために鋭意検討した結果、大腸癌と非大腸癌との2群判別に有用なアミノ酸(具体的には大腸癌と非大腸癌との2群間で統計的有意差をもって変動するアミノ酸)を同定すると共に、さらに同定したアミノ酸の濃度を変数として含む多変量判別式(指標式、相関式)が大腸癌(具体的には初期大腸癌)の状態(具体的には病態進行)に有意な相関があることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0014] すなわち、上述した課題を解決し、目的を達成するために、本発明にかかる請求項1に記載の大腸癌の評価方法は、評価対象から採取した血液からアミノ酸の濃度値に関するアミノ酸濃度データを測定する測定ステップと、前記測定ステップで測定した前記評価対象の前記アミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA(ABAは α -アミノ酪酸を表す。以下同様。), Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの前記濃度値に基づいて、前記評価対象につき大腸癌の状態を評価する濃度値基準評価ステップとを含むことを特徴とする。

[0015] また、本発明にかかる請求項2に記載の大腸癌の評価方法は、請求項1に記載の大腸癌の評価方法において、前記濃度値基準評価ステップは、前記測定ステップで測定した前記評価対象の前記アミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの前記濃度値に基づいて、前記評価対象につき前記大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別する濃度値基準判別ステップをさらに含むことを特徴とする。

[0016] また、本発明にかかる請求項3に記載の大腸癌の評価方法は、請求項1に記載の大腸癌の評価方法において、前記濃度値基準評価ステップは、前記測定ステップで測定した前記評価対象の前記アミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの前記濃度値およ

び前記アミノ酸の濃度を変数とする予め設定した多変量判別式に基づいて、当該多変量判別式の値である判別値を算出する判別値算出ステップと、前記判別値算出ステップで算出した前記判別値に基づいて前記評価対象につき前記大腸癌の前記状態を評価する判別値基準評価ステップとをさらに含み、前記多変量判別式は、Arg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを前記変数として含むことを特徴とする。

[0017] また、本発明にかかる請求項4に記載の大腸癌の評価方法は、請求項3に記載の大腸癌の評価方法において、前記判別値基準評価ステップは、前記判別値算出ステップで算出した前記判別値に基づいて前記評価対象につき前記大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別する判別値基準判別ステップをさらに含むことを特徴とする。

[0018] また、本発明にかかる請求項5に記載の大腸癌の評価方法は、請求項4に記載の大腸癌の評価方法において、前記多変量判別式は、1つの分数式または複数の前記分数式の和で表され、それを構成する前記分数式の分子および／または分母に Arg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを前記変数として含むことを特徴とする。

[0019] また、本発明にかかる請求項6に記載の大腸癌の評価方法は、請求項5に記載の大腸癌の評価方法において、前記多変量判別式は数式1または数式2であることを特徴とする。

$$a_1 \times \text{Orn} / (\text{Trp} + \text{His}) + b_1 \times (\text{ABA} + \text{Ile}) / \text{Leu} + c_1 \dots (\text{数式1})$$

$$a_2 \times \text{Gln} / \text{Val} + b_2 \times \text{Cit} / \text{ABA} + c_2 \times \text{Thr} / \text{Glu} + d_2 \dots (\text{数式2})$$

(数式1において a_1, b_1 はゼロでない任意の実数、 c_1 は任意の実数であり、数式2において a_2, b_2, c_2 はゼロでない任意の実数、 d_2 は任意の実数である。)

[0020] また、本発明にかかる請求項7に記載の大腸癌の評価方法は、請求項4に記載の大腸癌の評価方法において、前記多変量判別式は、ロジスティック回帰式、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つであることを特徴とする。

[0021] また、本発明にかかる請求項8に記載の大腸癌の評価方法は、請求項7に記載の大腸癌の評価方法において、前記多変量判別式は、Orn, Gln, Trp, Citを前記変数とする前記ロジスティック回帰式、またはOrn, Gln, Trp, Phe, Cit, Tyrを前記変数とする前記線形判別式であること、またはVal, Glu, Thr, ABA, Gln, Proを前記変数とする前記ロジスティック回帰式、またはIle, His, Glu, ABAを前記変数とする前記線形判別式であることを特徴とする。

[0022] また、本発明は大腸癌評価装置に関するものであり、本発明にかかる請求項9に記載の大腸癌評価装置は、制御手段と記憶手段とを備え評価対象につき大腸癌の状態を評価する大腸癌評価装置であって、前記制御手段は、アミノ酸の濃度を変数としArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを前記変数として含む前記記憶手段で記憶した多変量判別式および前記アミノ酸の濃度値に関する予め取得した前記評価対象のアミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの前記濃度値に基づいて、当該多変量判別式の値である判別値を算出する判別値算出手段と、前記判別値算出手段で算出した前記判別値に基づいて前記評価対象につき前記大腸癌の前記状態を評価する判別値基準評価手段とを備えたことを特徴とする。

[0023] また、本発明にかかる請求項10に記載の大腸癌評価装置は、請求項9に記載の大腸癌評価装置において、前記判別値基準評価手段は、前記判別値算出手段で算出した前記判別値に基づいて前記評価対象につき前記大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別する判別値基準判別手段をさらに備えたことを特徴とする。

[0024] また、本発明にかかる請求項11に記載の大腸癌評価装置は、請求項10に記載の大腸癌評価装置において、前記多変量判別式は、1つの分数式または複数の前記分数式の和で表され、それを構成する前記分数式の分子および／または分母にArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを前記変数として含むことを特徴とする。

[0025] また、本発明にかかる請求項12に記載の大腸癌評価装置は、請求項11に記載の大腸癌評価装置において、前記多変量判別式は数式1または数式2であることを特徴とする。

$$a_1 \times \text{Orn} / (\text{Trp} + \text{His}) + b_1 \times (\text{ABA} + \text{Ile}) / \text{Leu} + c_1 \dots (\text{数式1})$$

$$a_2 \times \text{Gln} / \text{Val} + b_2 \times \text{Cit} / \text{ABA} + c_2 \times \text{Thr} / \text{Glu} + d_2 \dots (\text{数式2})$$

(数式1において a_1, b_1 はゼロでない任意の実数、 c_1 は任意の実数であり、数式2において a_2, b_2, c_2 はゼロでない任意の実数、 d_2 は任意の実数である。)

[0026] また、本発明にかかる請求項13に記載の大腸癌評価装置は、請求項10に記載の大腸癌評価装置において、前記多変量判別式は、ロジスティック回帰式、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つであることを特徴とする。

[0027] また、本発明にかかる請求項14に記載の大腸癌評価装置は、請求項13に記載の大腸癌評価装置において、前記多変量判別式は、Orn, Gln, Trp, Citを前記変数とする前記ロジスティック回帰式、またはOrn, Gln, Trp, Phe, Cit, Tyrを前記変数とする前記線形判別式であること、またはVal, Glu, Thr, ABA, Gln, Proを前記変数とする前記ロジスティック回帰式、またはIle, His, Glu, ABAを前記変数とする前記線形判別式であることを特徴とする。

[0028] また、本発明にかかる請求項15に記載の大腸癌評価装置は、請求項9から14のいずれか1つに記載の大腸癌評価装置において、前記制御手段は、前記アミノ酸濃度データと前記大腸癌の前記状態を表す指標に関する大腸癌状態指標データとを含む前記記憶手段で記憶した大腸癌状態情報に基づいて、前記記憶手段で記憶する前記多変量判別式を作成する多変量判別式作成手段をさらに備え、前記多変量判別式作成手段は、前記大腸癌状態情報から所定の式作成手法に基づいて、前記多変量判別式の候補である候補多変量判別式を作成する候補多変量判別式作成手段と、前記候補多変量判別式作成手段で作成した前記候補多変量判別式を、所定

の検証手法に基づいて検証する候補多変量判別式検証手段と、前記候補多変量判別式検証手段での検証結果から所定の変数選択手法に基づいて前記候補多変量判別式の変数を選択することで、前記候補多変量判別式を作成する際に用いる前記大腸癌状態情報に含まれる前記アミノ酸濃度データの組み合わせを選択する変数選択手段と、をさらに備え、前記候補多変量判別式作成手段、前記候補多変量判別式検証手段および前記変数選択手段を繰り返し実行して蓄積した前記検証結果に基づいて、複数の前記候補多変量判別式の中から前記多変量判別式として採用する前記候補多変量判別式を選出することで、前記多変量判別式を作成することを特徴とする。

[0029] また、本発明は大腸癌評価方法に関するものであり、本発明にかかる請求項16に記載の大腸癌評価方法は、制御手段と記憶手段とを備えた情報処理装置で実行する、評価対象につき大腸癌の状態を評価する大腸癌評価方法であって、前記制御手段で、アミノ酸の濃度を変数としArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを前記変数として含む前記記憶手段で記憶した多変量判別式および前記アミノ酸の濃度値に関する予め取得した前記評価対象のアミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの前記濃度値に基づいて、当該多変量判別式の値である判別値を算出する判別値算出ステップと、前記判別値算出ステップで算出した前記判別値に基づいて前記評価対象につき前記大腸癌の前記状態を評価する判別値基準評価ステップとを実行することを特徴とする。

[0030] また、本発明にかかる請求項17に記載の大腸癌評価方法は、請求項16に記載の大腸癌評価方法において、前記判別値基準評価ステップは、前記判別値算出ステップで算出した前記判別値に基づいて前記評価対象につき前記大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別する判別値基準判別ステップをさらに含むことを特徴とする。

[0031] また、本発明にかかる請求項18に記載の大腸癌評価方法は、請求項17に記載の大腸癌評価方法において、前記多変量判別式は、1つの分数式または複数の前記分数式の和で表され、それを構成する前記分数式の分子および／または分母にArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1

つを前記変数として含むことを特徴とする。

- [0032] また、本発明にかかる請求項19に記載の大腸癌評価方法は、請求項18に記載の大腸癌評価方法において、前記多変量判別式は数式1または数式2であることを特徴とする。

$$a_1 \times \text{Orn} / (\text{Trp} + \text{His}) + b_1 \times (\text{ABA} + \text{Ile}) / \text{Leu} + c_1 \dots (\text{数式1})$$

$$a_2 \times \text{Gln} / \text{Val} + b_2 \times \text{Cit} / \text{ABA} + c_2 \times \text{Thr} / \text{Glu} + d_2 \dots (\text{数式2})$$

(数式1において a_1, b_1 はゼロでない任意の実数、 c_1 は任意の実数であり、数式2において a_2, b_2, c_2 はゼロでない任意の実数、 d_2 は任意の実数である。)

- [0033] また、本発明にかかる請求項20に記載の大腸癌評価方法は、請求項17に記載の大腸癌評価方法において、前記多変量判別式は、ロジスティック回帰式、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つであることを特徴とする。

- [0034] また、本発明にかかる請求項21に記載の大腸癌評価方法は、請求項20に記載の大腸癌評価方法において、前記多変量判別式は、Orn, Gln, Trp, Citを前記変数とする前記ロジスティック回帰式、またはOrn, Gln, Trp, Phe, Cit, Tyrを前記変数とする前記線形判別式であること、またはVal, Glu, Thr, ABA, Gln, Proを前記変数とする前記ロジスティック回帰式、またはIle, His, Glu, ABAを前記変数とする前記線形判別式であることを特徴とする。

- [0035] また、本発明にかかる請求項22に記載の大腸癌評価方法は、請求項16から21のいずれか1つに記載の大腸癌評価方法において、前記制御手段で、前記アミノ酸濃度データと前記大腸癌の前記状態を表す指標に関する大腸癌状態指標データとを含む前記記憶手段で記憶した大腸癌状態情報に基づいて、前記記憶手段で記憶する前記多変量判別式を作成する多変量判別式作成ステップをさらに実行し、前記多変量判別式作成ステップは、前記大腸癌状態情報から所定の式作成手法に基づいて、前記多変量判別式の候補である候補多変量判別式を作成する候補多変量判

別式作成ステップと、前記候補多変量判別式作成ステップで作成した前記候補多変量判別式を、所定の検証手法に基づいて検証する候補多変量判別式検証ステップと、前記候補多変量判別式検証ステップでの検証結果から所定の変数選択手法に基づいて前記候補多変量判別式の変数を選択することで、前記候補多変量判別式を作成する際に用いる前記大腸癌状態情報に含まれる前記アミノ酸濃度データの組み合わせを選択する変数選択ステップと、をさらに含み、前記候補多変量判別式作成ステップ、前記候補多変量判別式検証ステップおよび前記変数選択ステップを繰り返し実行して蓄積した前記検証結果に基づいて、複数の前記候補多変量判別式の中から前記多変量判別式として採用する前記候補多変量判別式を選出することで、前記多変量判別式を作成することを特徴とする。

[0036] また、本発明は大腸癌評価システムに関するものであり、本発明にかかる請求項23に記載の大腸癌評価システムは、制御手段と記憶手段とを備え評価対象につき大腸癌の状態を評価する大腸癌評価装置と、アミノ酸の濃度値に関する前記評価対象のアミノ酸濃度データを提供する情報通信端末装置とを、ネットワークを介して通信可能に接続して構成された大腸癌評価システムであって、前記情報通信端末装置は、前記評価対象の前記アミノ酸濃度データを前記大腸癌評価装置へ送信するアミノ酸濃度データ送信手段と、前記大腸癌評価装置から送信された前記大腸癌の前記状態に関する前記評価対象の評価結果を受信する評価結果受信手段とを備え、前記大腸癌評価装置の前記制御手段は、前記情報通信端末装置から送信された前記評価対象の前記アミノ酸濃度データを受信するアミノ酸濃度データ受信手段と、前記アミノ酸の濃度を変数としArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを前記変数として含む前記記憶手段で記憶した多変量判別式および前記アミノ酸濃度データ受信手段で受信した前記評価対象の前記アミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの前記濃度値に基づいて、当該多変量判別式の値である判別値を算出する判別値算出手段と、前記判別値算出手段で算出した前記判別値に基づいて前記評価対象につき前記大腸癌の前記状態を評価する判別値基準評価手段と、前記判別値基準評価手段での前記評価対象の前記評価結果を

前記情報通信端末装置へ送信する評価結果送信手段と、を備えたことを特徴とする。

[0037] また、本発明にかかる大腸癌評価システムは、請求項23に記載の大腸癌評価システムにおいて、前記判別値基準評価手段は、前記判別値算出手段で算出した前記判別値に基づいて前記評価対象につき前記大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別する判別値基準判別手段をさらに備えたことを特徴とする。

[0038] また、本発明にかかる大腸癌評価システムは、前記に記載の大腸癌評価システムにおいて、前記多変量判別式は、1つの分数式または複数の前記分数式の和で表され、それを構成する前記分数式の分子および／または分母にArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを前記変数として含むことを特徴とする。

[0039] また、本発明にかかる大腸癌評価システムは、前記に記載の大腸癌評価システムにおいて、前記多変量判別式は数式1または数式2であることを特徴とする。

$$a_1 \times \text{Orn} / (\text{Trp} + \text{His}) + b_1 \times (\text{ABA} + \text{Ile}) / \text{Leu} + c_1 \dots (\text{数式1})$$

$$a_2 \times \text{Gln} / \text{Val} + b_2 \times \text{Cit} / \text{ABA} + c_2 \times \text{Thr} / \text{Glu} + d_2 \dots (\text{数式2})$$

(数式1において a_1, b_1 はゼロでない任意の実数、 c_1 は任意の実数であり、数式2において a_2, b_2, c_2 はゼロでない任意の実数、 d_2 は任意の実数である。)

[0040] また、本発明にかかる大腸癌評価システムは、前記に記載の大腸癌評価システムにおいて、前記多変量判別式は、ロジスティック回帰式、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つであることを特徴とする。

[0041] また、本発明にかかる大腸癌評価システムは、前記に記載の大腸癌評価システムにおいて、前記多変量判別式は、Orn, Gln, Trp, Citを前記変数とする前記ロジスティック回帰式、またはOrn, Gln, Trp, Phe, Cit, Tyrを前記変数とする前記線形判別式であること、またはVal, Glu, Thr, ABA, Gln, Proを前記変数とする前記ロ

ジスティック回帰式、またはIle, His, Glu, ABAを前記変数とする前記線形判別式であることを特徴とする。

[0042] また、本発明にかかる大腸癌評価システムは、請求項23を含む前記のいずれか1つに記載の大腸癌評価システムにおいて、前記制御手段は、前記アミノ酸濃度データと前記大腸癌の前記状態を表す指標に関する大腸癌状態指標データとを含む前記記憶手段で記憶した大腸癌状態情報に基づいて、前記記憶手段で記憶する前記多変量判別式を作成する多変量判別式作成手段をさらに備え、前記多変量判別式作成手段は、前記大腸癌状態情報から所定の式作成手法に基づいて、前記多変量判別式の候補である候補多変量判別式を作成する候補多変量判別式作成手段と、前記候補多変量判別式作成手段で作成した前記候補多変量判別式を、所定の検証手法に基づいて検証する候補多変量判別式検証手段と、前記候補多変量判別式検証手段での検証結果から所定の変数選択手法に基づいて前記候補多変量判別式の変数を選択することで、前記候補多変量判別式を作成する際に用いる前記大腸癌状態情報に含まれる前記アミノ酸濃度データの組み合わせを選択する変数選択手段と、をさらに備え、前記候補多変量判別式作成手段、前記候補多変量判別式検証手段および前記変数選択手段を繰り返し実行して蓄積した前記検証結果に基づいて、複数の前記候補多変量判別式の中から前記多変量判別式として採用する前記候補多変量判別式を選出することで、前記多変量判別式を作成することを特徴とする。

[0043] また、本発明は大腸癌評価プログラムに関するものであり、本発明にかかる請求項24に記載の大腸癌評価プログラムは、制御手段と記憶手段とを備えた情報処理装置に実行させる、評価対象につき大腸癌の状態を評価する大腸癌評価プログラムであって、前記制御手段に、アミノ酸の濃度を変数としArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを前記変数として含む前記記憶手段で記憶した多変量判別式および前記アミノ酸の濃度値に関する予め取得した前記評価対象のアミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの前記濃度値に基づいて、当該多変量判別式の値である判別値を算出する判別値算出ステップと、前記判別

値算出ステップで算出した前記判別値に基づいて前記評価対象につき前記大腸癌の前記状態を評価する判別値基準評価ステップとを実行させることを特徴とする。

[0044] また、本発明にかかる大腸癌評価プログラムは、請求項24に記載の大腸癌評価プログラムにおいて、前記判別値基準評価ステップは、前記判別値算出ステップで算出した前記判別値に基づいて前記評価対象につき前記大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別する判別値基準判別ステップをさらに含むことを特徴とする。

[0045] また、本発明にかかる大腸癌評価プログラムは、前記に記載の大腸癌評価プログラムにおいて、前記多変量判別式は、1つの分数式または複数の前記分数式の和で表され、それを構成する前記分数式の分子および／または分母にArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを前記変数として含むことを特徴とする。

[0046] また、本発明にかかる大腸癌評価プログラムは、前記に記載の大腸癌評価プログラムにおいて、前記多変量判別式は数式1または数式2であることを特徴とする。

$$a_1 \times \text{Orn} / (\text{Trp} + \text{His}) + b_1 \times (\text{ABA} + \text{Ile}) / \text{Leu} + c_1 \dots (\text{数式1})$$

$$a_2 \times \text{Gln} / \text{Val} + b_2 \times \text{Cit} / \text{ABA} + c_2 \times \text{Thr} / \text{Glu} + d_2 \dots (\text{数式2})$$

(数式1において a_1 , b_1 はゼロでない任意の実数、 c_1 は任意の実数であり、数式2において a_2 , b_2 , c_2 はゼロでない任意の実数、 d_2 は任意の実数である。)

[0047] また、本発明にかかる大腸癌評価プログラムは、前記に記載の大腸癌評価プログラムにおいて、前記多変量判別式は、ロジスティック回帰式、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つであることを特徴とする。

[0048] また、本発明にかかる大腸癌評価プログラムは、前記に記載の大腸癌評価プログラムにおいて、前記多変量判別式は、Orn, Gln, Trp, Citを前記変数とする前記ロジスティック回帰式、またはOrn, Gln, Trp, Phe, Cit, Tyrを前記変数とする前記線形判別式であること、またはVal, Glu, Thr, ABA, Gln, Proを前記変数とする前記

ロジスティック回帰式、またはIle, His, Glu, ABAを前記変数とする前記線形判別式であることを特徴とする。

[0049] また、本発明にかかる大腸癌評価プログラムは、請求項24を含む前記のいずれか1つに記載の大腸癌評価プログラムにおいて、前記制御手段で、前記アミノ酸濃度データと前記大腸癌の前記状態を表す指標に関する大腸癌状態指標データとを含む前記記憶手段で記憶した大腸癌状態情報に基づいて、前記記憶手段で記憶する前記多変量判別式を作成する多変量判別式作成ステップをさらに実行し、前記多変量判別式作成ステップは、前記大腸癌状態情報から所定の式作成手法に基づいて、前記多変量判別式の候補である候補多変量判別式を作成する候補多変量判別式作成ステップと、前記候補多変量判別式作成ステップで作成した前記候補多変量判別式を、所定の検証手法に基づいて検証する候補多変量判別式検証ステップと、前記候補多変量判別式検証ステップでの検証結果から所定の変数選択手法に基づいて前記候補多変量判別式の変数を選択することで、前記候補多変量判別式を作成する際に用いる前記大腸癌状態情報に含まれる前記アミノ酸濃度データの組み合わせを選択する変数選択ステップと、をさらに含み、前記候補多変量判別式作成ステップ、前記候補多変量判別式検証ステップおよび前記変数選択ステップを繰り返し実行して蓄積した前記検証結果に基づいて、複数の前記候補多変量判別式の中から前記多変量判別式として採用する前記候補多変量判別式を選出することで、前記多変量判別式を作成することを特徴とする。

[0050] また、本発明は記録媒体に関するものであり、本発明にかかる請求項25に記載の記録媒体は、請求項24を含む前記のいずれか1つに記載の大腸癌評価プログラムを記録したことを特徴とする。

発明の効果

[0051] 本発明にかかる大腸癌の評価方法によれば、評価対象から採取した血液からアミノ酸の濃度値に関するアミノ酸濃度データを測定し、測定した評価対象のアミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの濃度値に基づいて、評価対象につき大腸癌の状態を評価するので、血液中のアミノ酸の濃度のうち大腸癌の状態と関連するアミノ酸の濃度を利

用して大腸癌の状態を精度よく評価することができるという効果を奏する。

[0052] また、本発明にかかる大腸癌の評価方法によれば、測定した評価対象のアミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの濃度値に基づいて、評価対象につき大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別するので、血液中のアミノ酸の濃度のうち大腸癌と非大腸癌との2群判別に有用なアミノ酸の濃度を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別を精度よく行うことができるという効果を奏する。

[0053] また、本発明にかかる大腸癌の評価方法によれば、測定した評価対象のアミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの濃度値およびアミノ酸の濃度を変数としArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを変数として含む予め設定した多変量判別式に基づいて、当該多変量判別式の値である判別値を算出し、算出した判別値に基づいて評価対象につき大腸癌の状態を評価するので、大腸癌の状態と有意な相関がある多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌の状態を精度よく評価することができるという効果を奏する。

[0054] また、本発明にかかる大腸癌の評価方法によれば、算出した判別値に基づいて評価対象につき大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別するので、大腸癌と非大腸癌との2群判別に有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別を精度よく行うことができるという効果を奏する。

[0055] また、本発明にかかる大腸癌の評価方法によれば、多変量判別式は、1つの分数式または複数の分数式の和で表され、それを構成する分数式の分子および／または分母にArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを変数として含むので、大腸癌と非大腸癌との2群判別に特に有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別をさらに精度よく行うことができるという効果を奏する。

[0056] また、本発明にかかる大腸癌の評価方法によれば、多変量判別式は数式1または数式2であるので、大腸癌と非大腸癌との2群判別に特に有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別をさらに精度よく行うことがで

きるという効果を奏する。

$$a_1 \times \text{Orn} / (\text{Trp} + \text{His}) + b_1 \times (\text{ABA} + \text{Ile}) / \text{Leu} + c_1 \dots (\text{数式1})$$

$$a_2 \times \text{Gln} / \text{Val} + b_2 \times \text{Cit} / \text{ABA} + c_2 \times \text{Thr} / \text{Glu} + d_2 \dots (\text{数式2})$$

(数式1において a_1 , b_1 はゼロでない任意の実数、 c_1 は任意の実数であり、数式2において a_2 , b_2 , c_2 はゼロでない任意の実数、 d_2 は任意の実数である。)

[0057] また、本発明にかかる大腸癌の評価方法によれば、多変量判別式は、ロジスティック回帰式、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つであるので、大腸癌と非大腸癌との2群判別に特に有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別をさらに精度よく行うことができるという効果を奏する。

[0058] また、本発明にかかる大腸癌の評価方法によれば、多変量判別式は、Orn, Gln, Trp, Citを変数とするロジスティック回帰式、またはOrn, Gln, Trp, Phe, Cit, Tyrを変数とする線形判別式、またはVal, Glu, Thr, ABA, Gln, Proを変数とするロジスティック回帰式、またはIle, His, Glu, ABAを変数とする線形判別式であるので、大腸癌と非大腸癌との2群判別に特に有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別をさらに精度よく行うことができるという効果を奏する。

[0059] また、本発明にかかる大腸癌評価装置、大腸癌評価方法および大腸癌評価プログラムによれば、アミノ酸の濃度を変数としArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを変数として含む記憶手段で記憶した多変量判別式およびアミノ酸の濃度値に関する予め取得した評価対象のアミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの濃度値に基づいて、当該多変量判別式の値である判別値を算出し、算出した判別値に基づいて評価対象につき大腸癌の状態を評価するので、大腸癌の状態と有意な相関がある多変量判別式で得られる判別値を利用して大

腸癌の状態を精度よく評価することができるという効果を奏する。

[0060] また、本発明にかかる大腸癌評価装置、大腸癌評価方法および大腸癌評価プログラムによれば、算出した判別値に基づいて評価対象につき大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別するので、大腸癌と非大腸癌との2群判別に有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別を精度よく行うことができるという効果を奏する。

[0061] また、本発明にかかる大腸癌評価装置、大腸癌評価方法および大腸癌評価プログラムによれば、多変量判別式は、1つの分数式または複数の分数式の和で表され、それを構成する分数式の分子および／または分母にArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを変数として含むので、大腸癌と非大腸癌との2群判別に特に有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別をさらに精度よく行うことができるという効果を奏する。

[0062] また、本発明にかかる大腸癌評価装置、大腸癌評価方法および大腸癌評価プログラムによれば、多変量判別式は数式1または数式2であるので、大腸癌と非大腸癌との2群判別に特に有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別をさらに精度よく行うことができるという効果を奏する。

$$a_1 \times \text{Orn} / (\text{Trp} + \text{His}) + b_1 \times (\text{ABA} + \text{Ile}) / \text{Leu} + c_1 \quad \dots (\text{数式1})$$

$$a_2 \times \text{Gln} / \text{Val} + b_2 \times \text{Cit} / \text{ABA} + c_2 \times \text{Thr} / \text{Glu} + d_2 \quad \dots (\text{数式2})$$

(数式1において a_1, b_1 はゼロでない任意の実数、 c_1 は任意の実数であり、数式2において a_2, b_2, c_2 はゼロでない任意の実数、 d_2 は任意の実数である。)

[0063] また、本発明にかかる大腸癌評価装置、大腸癌評価方法および大腸癌評価プログラムによれば、多変量判別式は、ロジスティック回帰式、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つであるので、大腸癌と非大腸癌との2群判別に特に有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大

腸癌と非大腸癌との2群判別をさらに精度よく行うことができるという効果を奏する。

[0064] また、本発明にかかる大腸癌評価装置、大腸癌評価方法および大腸癌評価プログラムによれば、多変量判別式は、Orn, Gln, Trp, Citを変数とするロジスティック回帰式、またはOrn, Gln, Trp, Phe, Cit, Tyrを変数とする線形判別式、またはVal, Glu, Thr, ABA, Gln, Proを変数とするロジスティック回帰式、またはIle, His, Glu, ABAを変数とする線形判別式であるので、大腸癌と非大腸癌との2群判別に特に有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別をさらに精度よく行うことができるという効果を奏する。

[0065] また、本発明にかかる大腸癌評価装置、大腸癌評価方法および大腸癌評価プログラムによれば、アミノ酸濃度データと大腸癌の状態を表す指標に関する大腸癌状態指標データとを含む記憶手段で記憶した大腸癌状態情報に基づいて、記憶手段で記憶する多変量判別式を作成する。具体的には、(1)大腸癌状態情報から所定の式作成手法に基づいて候補多変量判別式を作成し、(2)作成した候補多変量判別式を所定の検証手法に基づいて検証し、(3)その検証結果から所定の変数選択手法に基づいて候補多変量判別式の変数を選択することで、候補多変量判別式を作成する際に用いる大腸癌状態情報に含まれるアミノ酸濃度データの組み合わせを選択し、(4)(1)、(2)および(3)を繰り返し実行して蓄積した検証結果に基づいて、複数の候補多変量判別式の中から多変量判別式として採用する候補多変量判別式を選出することで、多変量判別式を作成する。これにより、大腸癌の状態の評価に最適な多変量判別式(具体的には大腸癌(初期大腸癌)の状態(病態進行)と有意な相関がある多変量判別式(より具体的には、大腸癌と非大腸癌との2群判別に有用な多変量判別式))を作成することができるという効果を奏する。

[0066] また、本発明にかかる大腸癌評価システムによれば、まず、情報通信端末装置は、評価対象のアミノ酸濃度データを大腸癌評価装置へ送信する。そして、大腸癌評価装置は、情報通信端末装置から送信された評価対象のアミノ酸濃度データを受信し、アミノ酸の濃度を変数としArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを変数として含む記憶手段で記憶した多変量判別式および受信した評価対象のアミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Gl

u, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの濃度値に基づいて、当該多変量判別式の値である判別値を算出し、算出した判別値に基づいて評価対象につき大腸癌の状態を評価し、その評価対象の評価結果を情報通信端末装置へ送信する。そして、情報通信端末装置は、大腸癌評価装置から送信された大腸癌の状態に関する評価対象の評価結果を受信する。これにより、大腸癌の状態と有意な相関がある多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌の状態を精度よく評価することができるという効果を奏する。

[0067] また、本発明にかかる大腸癌評価システムによれば、大腸癌評価装置は、算出した判別値に基づいて評価対象につき大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別するので、大腸癌と非大腸癌との2群判別に有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別を精度よく行うことができるという効果を奏する。

[0068] また、本発明にかかる大腸癌評価システムによれば、多変量判別式は、1つの分数式または複数の分数式の和で表され、それを構成する分数式の分子および／または分母にArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを変数として含むので、大腸癌と非大腸癌との2群判別に特に有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別をさらに精度よく行うことができるという効果を奏する。

[0069] また、本発明にかかる大腸癌評価システムによれば、多変量判別式は数式1または数式2であるので、大腸癌と非大腸癌との2群判別に特に有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別をさらに精度よく行うことができるという効果を奏する。

$$a_1 \times \text{Orn} / (\text{Trp} + \text{His}) + b_1 \times (\text{ABA} + \text{Ile}) / \text{Leu} + c_1 \quad \dots (\text{数式1})$$

$$a_2 \times \text{Gln} / \text{Val} + b_2 \times \text{Cit} / \text{ABA} + c_2 \times \text{Thr} / \text{Glu} + d_2 \quad \dots (\text{数式2})$$

(数式1において a_1, b_1 はゼロでない任意の実数、 c_1 は任意の実数であり、数式2において a_2, b_2, c_2 はゼロでない任意の実数、 d_2 は任意の実数である。)

[0070] また、本発明にかかる大腸癌評価システムによれば、多変量判別式は、ロジスティック回帰式、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つであるので、大腸癌と非大腸癌との2群判別に特に有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別をさらに精度よく行うことができるという効果を奏する。

[0071] また、本発明にかかる大腸癌評価システムによれば、多変量判別式は、Orn, Gln, Trp, Citを変数とするロジスティック回帰式、またはOrn, Gln, Trp, Phe, Cit, Tyrを変数とする線形判別式、またはVal, Glu, Thr, ABA, Gln, Proを変数とするロジスティック回帰式、またはIle, His, Glu, ABAを変数とする線形判別式であるので、大腸癌と非大腸癌との2群判別に特に有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別をさらに精度よく行うことができるという効果を奏する。

[0072] また、本発明にかかる大腸癌評価システムによれば、大腸癌評価装置は、アミノ酸濃度データと大腸癌の状態を表す指標に関する大腸癌状態指標データとを含む記憶手段で記憶した大腸癌状態情報に基づいて、記憶手段で記憶する多変量判別式を作成する。具体的には、(1)大腸癌状態情報から所定の式作成手法に基づいて候補多変量判別式を作成し、(2)作成した候補多変量判別式を所定の検証手法に基づいて検証し、(3)その検証結果から所定の変数選択手法に基づいて候補多変量判別式の変数を選択することで、候補多変量判別式を作成する際に用いる大腸癌状態情報に含まれるアミノ酸濃度データの組み合わせを選択し、(4)(1)、(2)および(3)を繰り返し実行して蓄積した検証結果に基づいて、複数の候補多変量判別式の中から多変量判別式として採用する候補多変量判別式を選出することで、多変量判別式を作成する。これにより、大腸癌の状態の評価に最適な多変量判別式(具体的には大腸癌(初期大腸癌)の状態(病態進行)と有意な相関がある多変量判別式(より具体的には、大腸癌と非大腸癌との2群判別に有用な多変量判別式))を作成することができるという効果を奏する。

[0073] また、本発明にかかる記録媒体によれば、当該記録媒体に記録された大腸癌評価

プログラムをコンピュータに読み取らせて実行することでコンピュータに大腸癌評価プログラムを実行させるので、大腸癌評価プログラムと同様の効果を得ることができるという効果を奏する。

- [0074] なお、本発明は、大腸癌の状態を評価する際(具体的には大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別する際)、アミノ酸の濃度以外に、その他の代謝物の濃度やタンパク質の発現量、被験者の年齢・性別などをさらに用いてもかまわない。また、本発明は、大腸癌の状態を評価する際(具体的には大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別する際)、多変量判別式における変数として、アミノ酸の濃度以外に、その他の代謝物の濃度やタンパク質の発現量、被験者の年齢・性別などをさらに用いてもかまわない。

図面の簡単な説明

- [0075] [図1]図1は、本発明の基本原理を示す原理構成図である。
- [図2]図2は、第1実施形態にかかる大腸癌の評価方法の一例を示すフローチャートである。
- [図3]図3は、本発明の基本原理を示す原理構成図である。
- [図4]図4は、本システムの全体構成の一例を示す図である。
- [図5]図5は、本システムの全体構成の他の一例を示す図である。
- [図6]図6は、本システムの大腸癌評価装置100の構成の一例を示すブロック図である。
- [図7]図7は、利用者情報ファイル106aに格納される情報の一例を示す図である。
- [図8]図8は、アミノ酸濃度データファイル106bに格納される情報の一例を示す図である。
- [図9]図9は、大腸癌状態情報ファイル106cに格納される情報の一例を示す図である。
- [図10]図10は、指定大腸癌状態情報ファイル106dに格納される情報の一例を示す図である。
- [図11]図11は、候補多変量判別式ファイル106e1に格納される情報の一例を示す図である。

[図12]図12は、検証結果ファイル106e2に格納される情報の一例を示す図である。

[図13]図13は、選択大腸癌状態情報ファイル106e3に格納される情報の一例を示す図である。

[図14]図14は、多変量判別式ファイル106e4に格納される情報の一例を示す図である。

[図15]図15は、判別値ファイル106fに格納される情報の一例を示す図である。

[図16]図16は、評価結果ファイル106gに格納される情報の一例を示す図である。

[図17]図17は、多変量判別式作成部102hの構成を示すブロック図である。

[図18]図18は、判別値基準評価部102jの構成を示すブロック図である。

[図19]図19は、本システムのクライアント装置200の構成の一例を示すブロック図である。

[図20]図20は、本システムのデータベース装置400の構成の一例を示すブロック図である。

[図21]図21は、本システムで行う大腸癌評価サービス処理の一例を示すフローチャートである。

[図22]図22は、本システムの大腸癌評価装置100で行う多変量判別式作成処理の一例を示すフローチャートである。

[図23]図23は、非大腸癌と大腸癌の2群間のアミノ酸変数の分布を示す箱ひげ図である。

[図24]図24は、アミノ酸変数のROC曲線のAUCを示す図である。

[図25]図25は、2群間の診断性能を評価するためのROC曲線を示す図である。

[図26]図26は、2群判別のカットオフ値、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、正答率を示す図である。

[図27]図27は、指標式1と同等の診断性能を有する式の一覧を示す図である。

[図28]図28は、指標式1と同等の診断性能を有する式の一覧を示す図である。

[図29]図29は、指標式1と同等の診断性能を有する式の一覧を示す図である。

[図30]図30は、指標式1と同等の診断性能を有する式の一覧を示す図である。

[図31]図31は、2群間の診断性能を評価するためのROC曲線を示す図である。

[図32]図32は、2群判別のカットオフ値、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、正答率を示す図である。

[図33]図33は、指標式2と同等の診断性能を有する式の一覧を示す図である。

[図34]図34は、指標式2と同等の診断性能を有する式の一覧を示す図である。

[図35]図35は、指標式2と同等の診断性能を有する式の一覧を示す図である。

[図36]図36は、指標式2と同等の診断性能を有する式の一覧を示す図である。

[図37]図37は、2群間の診断性能を評価するためのROC曲線を示す図である。

[図38]図38は、2群判別のカットオフ値、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、正答率を示す図である。

[図39]図39は、指標式3と同等の診断性能を有する式の一覧を示す図である。

[図40]図40は、指標式3と同等の診断性能を有する式の一覧を示す図である。

[図41]図41は、指標式3と同等の診断性能を有する式の一覧を示す図である。

[図42]図42は、指標式3と同等の診断性能を有する式の一覧を示す図である。

[図43]図43は、ROC曲線のAUCに基づいて抽出したアミノ酸の一覧を示す図である。

[図44]図44は、大腸癌患者および非大腸癌患者のアミノ酸変数の分布を示す図である。

[図45]図45は、アミノ酸変数のROC曲線のAUCを示す図である。

[図46]図46は、2群間の診断性能を評価するためのROC曲線を示す図である。

[図47]図47は、指標式4と同等の診断性能を有する式の一覧を示す図である。

[図48]図48は、指標式4と同等の診断性能を有する式の一覧を示す図である。

[図49]図49は、2群間の診断性能を評価するためのROC曲線を示す図である。

[図50]図50は、指標式5と同等の診断性能を有する式の一覧を示す図である。

[図51]図51は、指標式5と同等の診断性能を有する式の一覧を示す図である。

[図52]図52は、2群間の診断性能を評価するためのROC曲線を示す図である。

[図53]図53は、指標式6と同等の診断性能を有する式の一覧を示す図である。

[図54]図54は、指標式6と同等の診断性能を有する式の一覧を示す図である。

[図55]図55は、ROC曲線のAUCに基づいて抽出したアミノ酸の一覧を示す図であ

る。

符号の説明

- [0076] 100 大腸癌評価装置
- 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 大腸癌状態情報指定部
 - 102h 多変量判別式作成部
 - 102h1 候補多変量判別式作成部
 - 102h2 候補多変量判別式検証部
 - 102h3 変数選択部
 - 102i 判別値算出部
 - 102j 判別値基準評価部
 - 102j1 判別値基準判別部
 - 102k 結果出力部
 - 102m 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 アミノ酸濃度データファイル
 - 106c 大腸癌状態情報ファイル
 - 106d 指定大腸癌状態情報ファイル
 - 106e 多変量判別式関連情報データベース
 - 106e1 候補多変量判別式ファイル

106e2 検証結果ファイル

106e3 選択大腸癌状態情報ファイル

106e4 多変量判別式ファイル

106f 判別値ファイル

106g 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

発明を実施するための最良の形態

[0077] 以下に、本発明にかかる大腸癌の評価方法の実施の形態(第1実施形態)ならびに本発明にかかる大腸癌評価装置、大腸癌評価方法、大腸癌評価システム、大腸癌評価プログラムおよび記録媒体の実施の形態(第2実施形態)を、図面に基づいて詳細に説明する。なお、本実施の形態により本発明が限定されるものではない。

[0078] [第1実施形態]

[1-1. 本発明の概要]

ここでは、本発明にかかる大腸癌の評価方法の概要について図1を参照して説明する。図1は本発明の基本原理を示す原理構成図である。

[0079] まず、本発明では、評価対象(例えば動物やヒトなど個体)から採取した血液から、アミノ酸の濃度値に関するアミノ酸濃度データを測定する(ステップS-11)。ここで、血中アミノ酸濃度の分析は次のように行った。採血した血液サンプルを、ヘパリン処理したチューブに採取し、採取した血液サンプルを遠心することにより血液から血漿を分離した。全ての血漿サンプルは、アミノ酸濃度の測定時まで -70°C で凍結保存した。アミノ酸濃度測定時には、スルホサリチル酸を添加し3%濃度調整により除蛋白処理を行い、測定には、ポストカラムでニンヒドリン反応を用いた高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を原理としたアミノ酸分析機を使用した。なお、アミノ酸濃度の単位は

、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。

[0080] つぎに、本発明では、ステップS-11で測定した評価対象のアミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの濃度値に基づいて、評価対象につき大腸癌の状態を評価する(ステップS-12)。

[0081] 以上、本発明によれば、評価対象から採取した血液からアミノ酸の濃度値に関するアミノ酸濃度データを測定し、測定した評価対象のアミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの濃度値に基づいて、評価対象につき大腸癌の状態を評価する。これにより、血液中のアミノ酸の濃度のうち大腸癌の状態と関連するアミノ酸の濃度を利用して大腸癌の状態を精度よく評価することができる。

[0082] ここで、ステップS-12を実行する前に、ステップS-11で測定した評価対象のアミノ酸濃度データから欠損値や外れ値などのデータを除去してもよい。これにより、大腸癌の状態をさらに精度よく評価することができる。

[0083] また、ステップS-12では、ステップS-11で測定した評価対象のアミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの濃度値に基づいて、評価対象につき大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別してもよい。具体的には、Arg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの濃度値と予め設定された閾値(カットオフ値)とを比較することで、評価対象につき大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別してもよい。これにより、血液中のアミノ酸の濃度のうち大腸癌と非大腸癌との2群判別に有用なアミノ酸の濃度を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別を精度よく行うことができる。

[0084] また、ステップS-12では、ステップS-11で測定した評価対象のアミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの濃度値およびアミノ酸の濃度を変数としArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを変数として含む

予め設定した多変量判別式に基づいて、当該多変量判別式の値である判別値を算出し、算出した判別値に基づいて評価対象につき大腸癌の状態を評価してもよい。これにより、大腸癌の状態と有意な相関がある多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌の状態を精度よく評価することができる。

[0085] また、ステップS-12では、ステップS-11で測定した評価対象のアミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの濃度値およびアミノ酸の濃度を変数としArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを変数として含む予め設定した多変量判別式に基づいて、当該多変量判別式の値である判別値を算出し、算出した判別値に基づいて評価対象につき大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別してもよい。具体的には、判別値と予め設定された閾値(カットオフ値)とを比較することで、評価対象につき大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別してもよい。これにより、大腸癌と非大腸癌との2群判別に有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別を精度よく行うことができる。

[0086] また、多変量判別式は、1つの分数式または複数の分数式の和で表され、それを構成する分数式の分子および／または分母にArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを変数として含むものでもよい。具体的には、多変量判別式は数式1または数式2でもよい。これにより、大腸癌と非大腸癌との2群判別に特に有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別をさらに精度よく行うことができる。なお、これらの多変量判別式は、本出願人による国際出願である国際公開WO2004/052191号パンフレットに記載の方法や、本出願人による国際出願である国際公開WO2006/098192号パンフレットに記載の方法(後述する第2実施形態に記載の多変量判別式作成処理)で作成することができる。これら方法で得られた多変量判別式であれば、入力データとしてのアミノ酸濃度データにおけるアミノ酸濃度の単位に因らず、当該多変量判別式を大腸癌の状態の評価に好適に用いることができる。

$$a_1 \times \text{Orn} / (\text{Trp} + \text{His}) + b_1 \times (\text{ABA} + \text{Ile}) / \text{Leu} + c_1 \dots (\text{数式1})$$

$$a_2 \times \text{Gln/Val} + b_2 \times \text{Cit/ABA} + c_2 \times \text{Thr/Glu} + d_2 \dots (\text{数式2})$$

(数式1において a_1, b_1 はゼロでない任意の実数、 c_1 は任意の実数であり、数式2において a_2, b_2, c_2 はゼロでない任意の実数、 d_2 は任意の実数である。)

[0087] ここで、分数式とは、当該分数式の分子がアミノ酸A, B, C, …の和で表わされ、且つ当該分数式の分母がアミノ酸a, b, c, …の和で表わされるものである。また、分数式には、このような構成の分数式 $\alpha, \beta, \gamma, \dots$ の和(例えば $\alpha + \beta$ のようなもの)も含まれる。また、分数式には、分割された分数式も含まれる。なお、分子や分母に用いられるアミノ酸にはそれぞれ適当な係数がついてもかまわない。また、分子や分母に用いられるアミノ酸は重複してもかまわない。また、各分数式に適当な係数がついてもかまわない。また、各変数の係数の値や定数項の値は、実数であればかまわない。分数式で、分子の変数と分母の変数を入れ替えた組み合わせは、目的変数との相関の正負の符号は概して逆転するが、それらの相関性は保たれるので、判別性では同等と見なせるので、分子の変数と分母の変数を入れ替えた組み合わせも、包含するものである。

[0088] また、多変量判別式は、ロジスティック回帰式、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などのいずれか1つでもよい。具体的には、多変量判別式は、Orn, Gln, Trp, Citを変数とするロジスティック回帰式、またはOrn, Gln, Trp, Phe, Cit, Tyrを変数とする線形判別式、またはVal, Glu, Thr, ABA, Gln, Proを変数とするロジスティック回帰式、またはIle, His, Glu, ABAを変数とする線形判別式でもよい。これにより、大腸癌と非大腸癌との2群判別に特に有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別をさらに精度よく行うことができる。なお、これらの多変量判別式は、本出願人による国際出願である国際公開WO2006/098192号パンフレットに記載の方法(後述する第2実施形態に記載の多変量判別式作成処理)で作成することができる。この方法で得られた多変量判別式であれば、入力データとしてのアミノ酸濃度データにおけるアミノ酸濃度の単位に因らず、当該多変量判別式を大腸癌の状態の評価に好適に用いる

ことができる。

[0089] ここで、多変量判別式とは、一般に多変量解析で用いられる式の形式を意味し、例えば重回帰式、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、決定木などを包含する。また、異なる形式の多変量判別式の和で示されるような式も含まれる。また、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、この場合の係数および定数項は、好ましくは実数であること、より好ましくはデータから判別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、さらに好ましくはデータから判別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かまわない。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。

[0090] なお、本発明は、大腸癌の状態を評価する際(具体的には大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別する際)、アミノ酸の濃度以外に、その他の代謝物の濃度やタンパク質の発現量、被験者の年齢・性別などをさらに用いてもかまわない。また、本発明は、大腸癌の状態を評価する際(具体的には大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別する際)、多変量判別式における変数として、アミノ酸の濃度以外に、その他の代謝物の濃度やタンパク質の発現量、被験者の年齢・性別などをさらに用いてもかまわない。

[0091] [1-2. 第1実施形態にかかる大腸癌の評価方法]

ここでは、第1実施形態にかかる大腸癌の評価方法について図2を参照して説明する。図2は、第1実施形態にかかる大腸癌の評価方法の一例を示すフローチャートである。

[0092] まず、動物やヒトなどの個体から採取した血液から、アミノ酸の濃度値に関するアミノ酸濃度データを測定する(ステップSA-11)。なお、アミノ酸の濃度値の測定は、上述した方法で行う。

[0093] つぎに、ステップSA-11で測定した個体のアミノ酸濃度データから欠損値や外れ値などのデータを除去する(ステップSA-12)。

[0094] つぎに、ステップSA-12で欠損値や外れ値などのデータが除去された個体のアミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの濃度値と予め設定された閾値(カットオフ値)とを比較することで、個体につき大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別する、もしくはステップSA-12で欠損値や外れ値などのデータが除去された個体のアミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの濃度値およびArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを変数として含む予め設定した多変量判別式に基づいて判別値を算出し、算出した判別値と予め設定された閾値(カットオフ値)とを比較することで、個体につき大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別する(ステップSA-13)。

[0095] [1-3. 第1実施形態のまとめ、およびその他の実施形態]

以上、詳細に説明したように、第1実施形態にかかる大腸癌の評価方法によれば、(1)個体から採取した血液からアミノ酸濃度データを測定し、(2)測定した個体のアミノ酸濃度データから欠損値や外れ値などのデータを除去し、(3)欠損値や外れ値などのデータが除去された個体のアミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの濃度値と予め設定された閾値(カットオフ値)とを比較することで、個体につき大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別する、もしくは欠損値や外れ値などのデータが除去された個体のアミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの濃度値およびArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを変数として含む予め設定した多変量判別式に基づいて判別値を算出し、算出した判別値と予め設定された閾値(カットオフ値)とを比較することで、個体につき大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別する。これにより、血液中のアミノ酸の濃度のうち大腸癌と非大腸癌との2群判別に有用なアミノ酸の濃度を利用又は大腸癌と非大腸癌との2群判別に有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して、大腸癌と非大腸癌との2群判別を精度よく行うことができる。

[0096] また、ステップSA-13において、多変量判別式は、1つの分数式または複数の分数式の和で表され、それを構成する分数式の分子および／または分母にArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを変数として含むものでもよい。具体的には、多変量判別式は数式1または数式2でもよい。これにより、大腸癌と非大腸癌との2群判別に特に有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別をさらに精度よく行うことができる。なお、これらの多変量判別式は、本出願人による国際出願である国際公開WO2004/052191号パンフレットに記載の方法や、本出願人による国際出願である国際公開WO2006/098192号パンフレットに記載の方法（後述する第2実施形態に記載の多変量判別式作成処理）で作成することができる。これら方法で得られた多変量判別式であれば、入力データとしてのアミノ酸濃度データにおけるアミノ酸濃度の単位に因らず、当該多変量判別式を大腸癌の状態の評価に好適に用いることができる。

$$a_1 \times \text{Orn} / (\text{Trp} + \text{His}) + b_1 \times (\text{ABA} + \text{Ile}) / \text{Leu} + c_1 \dots (\text{数式1})$$

$$a_2 \times \text{Gln} / \text{Val} + b_2 \times \text{Cit} / \text{ABA} + c_2 \times \text{Thr} / \text{Glu} + d_2 \dots (\text{数式2})$$

（数式1において a_1 , b_1 はゼロでない任意の実数、 c_1 は任意の実数であり、数式2において a_2 , b_2 , c_2 はゼロでない任意の実数、 d_2 は任意の実数である。）

[0097] また、ステップSA-13において、多変量判別式は、ロジスティック回帰式、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などのいずれか1つでもよい。具体的には、多変量判別式は、Orn, Gln, Trp, Citを変数とするロジスティック回帰式、またはOrn, Gln, Trp, Phe, Cit, Tyrを変数とする線形判別式、またはVal, Glu, Thr, ABA, Gln, Proを変数とするロジスティック回帰式、またはIle, His, Glu, ABAを変数とする線形判別式でもよい。これにより、大腸癌と非大腸癌との2群判別に特に有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別をさらに精度よく行うことができる。なお、これらの多変量判別式は、本出願人による国際出願である国際公開WO2006/098192号パンフレットに

記載の方法(後述する第2実施形態に記載の多変量判別式作成処理)で作成することができる。この方法で得られた多変量判別式であれば、入力データとしてのアミノ酸濃度データにおけるアミノ酸濃度の単位に因らず、当該多変量判別式を大腸癌の状態の評価に好適に用いることができる。

[0098] [第2実施形態]

[2-1. 本発明の概要]

ここでは、本発明にかかる大腸癌評価装置、大腸癌評価方法、大腸癌評価システム、大腸癌評価プログラムおよび記録媒体の概要について、図3を参照して説明する。図3は本発明の基本原理を示す原理構成図である。

[0099] まず、本発明は、制御部で、アミノ酸の濃度を変数としArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを変数として含む記憶部で記憶した多変量判別式およびアミノ酸の濃度値に関する予め取得した評価対象(例えば動物やヒトなど個体)のアミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの濃度値に基づいて、当該多変量判別式の値である判別値を算出する(ステップS-21)。

[0100] つぎに、本発明は、制御部で、ステップS-21で算出した判別値に基づいて評価対象につき大腸癌の状態を評価する(ステップS-22)。

[0101] 以上、本発明によれば、アミノ酸の濃度を変数としArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを変数として含む記憶部で記憶した多変量判別式およびアミノ酸の濃度値に関する予め取得した評価対象のアミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの濃度値に基づいて、当該多変量判別式の値である判別値を算出し、算出した判別値に基づいて評価対象につき大腸癌の状態を評価する。これにより、大腸癌の状態と有意な相関がある多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌の状態を精度よく評価することができる。

[0102] また、ステップS-22では、ステップS-21で算出した判別値に基づいて評価対象につき大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別してもよい。具体的には、判別値と予め設定された閾値(カットオフ値)とを比較することで、評価対象につき大腸癌また

は非大腸癌であるか否かを判別してもよい。これにより、大腸癌と非大腸癌との2群判別に有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別を精度よく行うことができる。

- [0103] また、多変量判別式は、1つの分数式または複数の分数式の和で表され、それを構成する分数式の分子および／または分母にArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを変数として含むものでもよい。具体的には、多変量判別式は数式1または数式2でもよい。これにより、大腸癌と非大腸癌との2群判別に特に有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別をさらに精度よく行うことができる。なお、これらの多変量判別式は、本出願人による国際出願である国際公開WO2004/052191号パンフレットに記載の方法や、本出願人による国際出願である国際公開WO2006/098192号パンフレットに記載の方法(後述する多変量判別式作成処理)で作成することができる。これら方法で得られた多変量判別式であれば、入力データとしてのアミノ酸濃度データにおけるアミノ酸濃度の単位に因らず、当該多変量判別式を大腸癌の状態の評価に好適に用いることができる。

$$a_1 \times \text{Orn} / (\text{Trp} + \text{His}) + b_1 \times (\text{ABA} + \text{Ile}) / \text{Leu} + c_1 \quad \dots (\text{数式1})$$

$$a_2 \times \text{Gln} / \text{Val} + b_2 \times \text{Cit} / \text{ABA} + c_2 \times \text{Thr} / \text{Glu} + d_2 \quad \dots (\text{数式2})$$

(数式1において a_1, b_1 はゼロでない任意の実数、 c_1 は任意の実数であり、数式2において a_2, b_2, c_2 はゼロでない任意の実数、 d_2 は任意の実数である。)

- [0104] ここで、分数式とは、当該分数式の分子がアミノ酸A, B, C, …の和で表わされ、且つ当該分数式の分母がアミノ酸a, b, c, …の和で表わされるものである。また、分数式には、このような構成の分数式 $\alpha, \beta, \gamma, \dots$ の和(例えば $\alpha + \beta$ のようなもの)も含まれる。また、分数式には、分割された分数式も含まれる。なお、分子や分母に用いられるアミノ酸にはそれぞれ適当な係数がついてもかまわない。また、分子や分母に用いられるアミノ酸は重複してもかまわない。また、各分数式に適当な係数がついてもかまわない。また、各変数の係数の値や定数項の値は、実数であればかま

わない。分数式で、分子の変数と分母の変数を入れ替えた組み合わせは、目的変数との相関の正負の符号は概して逆転するが、それらの相関性は保たれるので、判別性では同等と見なせるので、分子の変数と分母の変数を入れ替えた組み合わせも、包含するものである。

[0105] また、多変量判別式は、ロジスティック回帰式、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などのいずれか1つでもよい。具体的には、多変量判別式は、Orn, Gln, Trp, Citを変数とするロジスティック回帰式、またはOrn, Gln, Trp, Phe, Cit, Tyrを変数とする線形判別式、またはVal, Glu, Thr, ABA, Gln, Proを変数とするロジスティック回帰式、またはIle, His, Glu, ABAを変数とする線形判別式でもよい。これにより、大腸癌と非大腸癌との2群判別に特に有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別をさらに精度よく行うことができる。なお、これらの多変量判別式は、本出願人による国際出願である国際公開WO2006/098192号パンフレットに記載の方法(後述する多変量判別式作成処理)で作成することができる。この方法で得られた多変量判別式であれば、入力データとしてのアミノ酸濃度データにおけるアミノ酸濃度の単位に因らず、当該多変量判別式を大腸癌の状態の評価に好適に用いることができる。

[0106] ここで、多変量判別式とは、一般に多変量解析で用いられる式の形式を意味し、例えば重回帰式、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、決定木などを包含する。また、異なる形式の多変量判別式の和で示されるような式も含まれる。また、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、この場合の係数および定数項は、好ましくは実数であること、より好ましくはデータから判別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、さらに好ましくはデータから判別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かまわない。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。

- [0107] なお、本発明は、大腸癌の状態を評価する際(具体的には大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別する際)、アミノ酸の濃度以外に、その他の代謝物の濃度やタンパク質の発現量、被験者の年齢・性別などをさらに用いてもかまわない。また、本発明は、大腸癌の状態を評価する際(具体的には大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別する際)、多変量判別式における変数として、アミノ酸の濃度以外に、その他の代謝物の濃度やタンパク質の発現量、被験者の年齢・性別などをさらに用いてもかまわない。
- [0108] ここで、多変量判別式作成処理(工程1～工程4)の概要について詳細に説明する。
- [0109] まず、本発明は、制御部で、アミノ酸濃度データと大腸癌の状態を表す指標に関する大腸癌状態指標データとを含む記憶部で記憶した大腸癌状態情報から所定の式作成手法に基づいて、多変量判別式の候補である候補多変量判別式(例えば、 $y = a_1 x_1 + a_2 x_2 + \dots + a_n x_n$ 、 y : 大腸癌状態指標データ、 x_i : アミノ酸濃度データ、 a_i : 定数、 $i=1, 2, \dots, n$)を作成する(工程1)。なお、事前に、大腸癌状態情報から欠損値や外れ値などを持つデータを除去してもよい。
- [0110] なお、工程1において、大腸癌状態情報から、複数の異なる式作成手法(主成分分析や判別分析、サポートベクターマシン、重回帰分析、ロジスティック回帰分析、k-means法、クラスター解析、決定木などの多変量解析に関するものを含む。)を併用して複数の候補多変量判別式を作成してもよい。具体的には、多数の健常者および大腸癌患者から得た血液を分析して得たアミノ酸濃度データおよび大腸癌状態指標データから構成される多変量データである大腸癌状態情報に対して、複数の異なるアルゴリズムを利用して複数群の候補多変量判別式を同時並行的に作成してもよい。例えば、異なるアルゴリズムを利用して判別分析およびロジスティック回帰分析を同時に行い、2つの異なる候補多変量判別式を作成してもよい。また、主成分分析を行って作成した候補多変量判別式を利用して大腸癌状態情報を変換し、変換した大腸癌状態情報に対して判別分析を行うことで候補多変量判別式を作成してもよい。これにより、最終的に、診断条件に合った適切な多変量判別式を作成することができる。
- [0111] ここで、主成分分析を用いて作成した候補多変量判別式は、全てのアミノ酸濃度デ

ータの分散を最大にするような各アミノ酸変数からなる一次式である。また、判別分析を用いて作成した候補多変量判別式は、各群内の分散の和の全てのアミノ酸濃度データの分散に対する比を最小にするような各アミノ酸変数からなる高次式(指数や対数を含む)である。また、サポートベクターマシンを用いて作成した候補多変量判別式は、群間の境界を最大にするような各アミノ酸変数からなる高次式(カーネル関数を含む)である。また、重回帰分析を用いて作成した候補多変量判別式は、全てのアミノ酸濃度データからの距離の和を最小にするような各アミノ酸変数からなる高次式である。ロジスティック回帰分析を用いて作成した候補多変量判別式は、尤度を最大にするような各アミノ酸変数からなる一次式を指数とする自然対数を項に持つ分数式である。また、k-means法とは、各アミノ酸濃度データのk個近傍を探索し、近傍点の属する群の中で一番多いものをそのデータの所属群と定義し、入力されたアミノ酸濃度データの属する群と定義された群とが最も合致するようなアミノ酸変数を選択する手法である。また、クラスター解析とは、全てのアミノ酸濃度データの中で最も近い距離にある点同士をクラスタリング(群化)する手法である。また、決定木とは、アミノ酸変数に序列をつけて、序列が上位であるアミノ酸変数の取りうるパターンからアミノ酸濃度データの群を予測する手法である。

[0112] 多変量判別式作成処理の説明に戻り、本発明は、制御部で、工程1で作成した候補多変量判別式を、所定の検証手法に基づいて検証(相互検証)する(工程2)。候補多変量判別式の検証は、工程1で作成した各候補多変量判別式に対して行う。

[0113] なお、工程2において、ブートストラップ法やホールドアウト法、リーブワンアウト法などのうち少なくとも1つに基づいて候補多変量判別式の判別率や感度、特異性、情報量基準などのうち少なくとも1つに関して検証してもよい。これにより、大腸癌状態情報や診断条件を考慮した予測性または堅牢性の高い候補多変量判別式を作成することができる。

[0114] ここで、判別率とは、全入力データの中で、本発明で評価した大腸癌の状態が正しい割合である。また、感度とは、入力データに記載された大腸癌の状態が罹病になっているものの中で、本発明で評価した大腸癌の状態が正しい割合である。また、特異性とは、入力データに記載された大腸癌の状態が健常になっているものの中で、本

発明で評価した大腸癌の状態が正しい割合である。また、情報量基準とは、工程1で作成した候補多変量判別式のアミノ酸変数の数と、本発明で評価した大腸癌の状態および入力データに記載された大腸癌の状態の差異と、を足し合わせたものである。また、予測性とは、候補多変量判別式の検証を繰り返すことで得られた判別率や感度、特異性を平均したものである。また、堅牢性とは、候補多変量判別式の検証を繰り返すことで得られた判別率や感度、特異性の分散である。

[0115] 多変量判別式作成処理の説明に戻り、本発明は、制御部で、工程2での検証結果から所定の変数選択手法に基づいて候補多変量判別式の変数を選択することで、候補多変量判別式を作成する際に用いる大腸癌状態情報に含まれるアミノ酸濃度データの組み合わせを選択する(工程3)。アミノ酸変数の選択は、工程1で作成した各候補多変量判別式に対して行う。これにより、候補多変量判別式のアミノ酸変数を適切に選択することができる。そして、工程3で選択したアミノ酸濃度データを含む大腸癌状態情報を用いて再び工程1を実行する。

[0116] なお、工程3において、工程2での検証結果からステップワイズ法、ベストパス法、近傍探索法、遺伝的アルゴリズムのうち少なくとも1つに基づいて候補多変量判別式のアミノ酸変数を選択してもよい。

[0117] ここで、ベストパス法とは、候補多変量判別式に含まれるアミノ酸変数を1つずつ順次減らしていき、候補多変量判別式が与える評価指標を最適化することでアミノ酸変数を選択する方法である。

[0118] 多変量判別式作成処理の説明に戻り、本発明は、制御部で、上述した工程1、工程2および工程3を繰り返し実行し、これにより蓄積した検証結果に基づいて、複数の候補多変量判別式の中から多変量判別式として採用する候補多変量判別式を選出することで、多変量判別式を作成する(工程4)。なお、候補多変量判別式の出には、例えば、同じ式作成手法で作成した候補多変量判別式の中から最適なものを選出する場合と、すべての候補多変量判別式の中から最適なものを選出する場合とがある。

[0119] 以上、説明したように、多変量判別式作成処理では、大腸癌状態情報に基づいて、候補多変量判別式の作成、候補多変量判別式の検証および候補多変量判別式の

変数の選択に関する処理を一連の流れで体系化(システム化)して実行することにより、大腸癌の状態の評価に最適な多変量判別式を作成することができる。

[0120] [2-2. システム構成]

ここでは、第2実施形態にかかる大腸癌評価システム(以下では本システムと記す場合がある。)の構成について、図4から図20を参照して説明する。なお、本システムはあくまでも一例であり、本発明はこれに限定されない。

[0121] まず、本システムの全体構成について図4および図5を参照して説明する。図4は本システムの全体構成の一例を示す図である。また、図5は本システムの全体構成の他の一例を示す図である。本システムは、図4に示すように、評価対象につき大腸癌の状態を評価する大腸癌評価装置100と、アミノ酸の濃度値に関する評価対象のアミノ酸濃度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。

[0122] なお、本システムは、図5に示すように、大腸癌評価装置100やクライアント装置200の他に、大腸癌評価装置100で多変量判別式を作成する際に用いる大腸癌状態情報や大腸癌の状態を評価するために用いる多変量判別式など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もよい。これにより、ネットワーク300を介して、大腸癌評価装置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から大腸癌評価装置100へ、大腸癌の状態に関する情報などが提供される。ここで、大腸癌の状態に関する情報とは、ヒトを含む生物の大腸癌の状態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、大腸癌の状態に関する情報は、大腸癌評価装置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。

[0123] つぎに、本システムの大腸癌評価装置100の構成について図6から図18を参照して説明する。図6は、本システムの大腸癌評価装置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係る部分のみを概念的に示している。

[0124] 大腸癌評価装置100は、当該大腸癌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有線または無線の通信回線を

介して当該大腸癌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、大腸癌評価装置100は、各種の分析装置(例えばアミノ酸アナライザー等)と同一筐体で構成されてもよい。また、大腸癌評価装置100の分散・統合の具体的形態は図示のものに限られず、その全部または一部を、各種の負荷等に応じた任意の単位で、機能的または物理的に分散・統合して構成してもよい。例えば、処理の一部をCGI(Common Gateway Interface)を用いて実現してもよい。

[0125] 記憶部106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、フレキシブルディスク、光ディスク等を用いることができる。記憶部106には、OS(Operating System)と協働してCPUに命令を与え各種処理を行うためのコンピュータプログラムが記録されている。記憶部106は、図示の如く、利用者情報ファイル106aと、アミノ酸濃度データファイル106bと、大腸癌状態情報ファイル106cと、指定大腸癌状態情報ファイル106dと、多変量判別式関連情報データベース106eと、判別値ファイル106fと、評価結果ファイル106gと、を格納する。

[0126] 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。図7は、利用者情報ファイル106aに格納される情報の一例を示す図である。利用者情報ファイル106aに格納される情報は、図7に示すように、利用者を一意に識別するための利用者IDと、利用者が正当な者であるか否かの認証を行うための利用者パスワードと、利用者の氏名と、利用者の所属する所属先を一意に識別するための所属先IDと、利用者の所属する所属先の部門を一意に識別するための部門IDと、部門名と、利用者の電子メールアドレスと、を相互に関連付けて構成されている。

[0127] 図6に戻り、アミノ酸濃度データファイル106bは、アミノ酸の濃度値に関するアミノ酸濃度データを格納する。図8は、アミノ酸濃度データファイル106bに格納される情報の一例を示す図である。アミノ酸濃度データファイル106bに格納される情報は、図8に示すように、評価対象である個体(サンプル)を一意に識別するための個体番

号と、アミノ酸濃度データとを相互に関連付けて構成されている。ここで、図8では、アミノ酸濃度データを数値、すなわち連続尺度として扱っているが、アミノ酸濃度データは名義尺度や順序尺度でもよい。なお、名義尺度や順序尺度の場合は、それぞれの状態に対して任意の数値を与えることで解析してもよい。また、アミノ酸濃度データに、他の生体情報(性差、年齢、喫煙の有無、心電図の波形を数値化したもの、酵素濃度、遺伝子発現量、アミノ酸以外の代謝物の濃度など)を組み合わせてもよい。

[0128] 図6に戻り、大腸癌状態情報ファイル106cは、多変量判別式を作成する際に用いる大腸癌状態情報を格納する。図9は、大腸癌状態情報ファイル106cに格納される情報の一例を示す図である。大腸癌状態情報ファイル106cに格納される情報は、図9に示すように、個体番号と、大腸癌の状態を表す指標(指標 T_1 、指標 T_2 、指標 $T_3 \cdots$)に関する大腸癌状態指標データ(T)と、アミノ酸濃度データと、を相互に関連付けて構成されている。ここで、図9では、大腸癌状態指標データおよびアミノ酸濃度データを数値(すなわち連続尺度)として扱っているが、大腸癌状態指標データおよびアミノ酸濃度データは名義尺度や順序尺度でもよい。なお、名義尺度や順序尺度の場合は、それぞれの状態に対して任意の数値を与えることで解析してもよい。また、大腸癌状態指標データは、大腸癌の状態のマーカーとなる既知の単一の状態指標であり、数値データを用いてもよい。

[0129] 図6に戻り、指定大腸癌状態情報ファイル106dは、後述する大腸癌状態情報指定部102gで指定した大腸癌状態情報を格納する。図10は、指定大腸癌状態情報ファイル106dに格納される情報の一例を示す図である。指定大腸癌状態情報ファイル106dに格納される情報は、図10に示すように、個体番号と、指定した大腸癌状態指標データと、指定したアミノ酸濃度データと、を相互に関連付けて構成されている。

[0130] 図6に戻り、多変量判別式関連情報データベース106eは、後述する候補多変量判別式作成部102h1で作成した候補多変量判別式を格納する候補多変量判別式ファイル106e1と、後述する候補多変量判別式検証部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で選択したアミノ酸濃度データの組み合わせを含む大腸癌状態情報を格納する選択大腸癌状態情報ファイル106e3と、後述する多変量判別式作成部102hで作成した多変量判別式を格納

する多変量判別式ファイル106e4と、で構成される。

- [0131] 候補多変量判別式ファイル106e1は、後述する候補多変量判別式作成部102h1で作成した候補多変量判別式を格納する。図11は、候補多変量判別式ファイル106e1に格納される情報の一例を示す図である。候補多変量判別式ファイル106e1に格納される情報は、図11に示すように、ランクと、候補多変量判別式(図11では、 $F_1(\text{Gly, Leu, Phe, } \dots)$ や $F_2(\text{Gly, Leu, Phe, } \dots)$ 、 $F_3(\text{Gly, Leu, Phe, } \dots)$ など)とを相互に関連付けて構成されている。
- [0132] 図6に戻り、検証結果ファイル106e2は、後述する候補多変量判別式検証部102h2での検証結果を格納する。図12は、検証結果ファイル106e2に格納される情報の一例を示す図である。検証結果ファイル106e2に格納される情報は、図12に示すように、ランクと、候補多変量判別式(図12では、 $F_k(\text{Gly, Leu, Phe, } \dots)$ や $F_m(\text{Gly, Leu, Phe, } \dots)$ 、 $F_l(\text{Gly, Leu, Phe, } \dots)$ など)と、各候補多変量判別式の検証結果(例えば各候補多変量判別式の評価値)と、を相互に関連付けて構成されている。
- [0133] 図6に戻り、選択大腸癌状態情報ファイル106e3は、後述する変数選択部102h3で選択した変数に対応するアミノ酸濃度データの組み合わせを含む大腸癌状態情報を格納する。図13は、選択大腸癌状態情報ファイル106e3に格納される情報の一例を示す図である。選択大腸癌状態情報ファイル106e3に格納される情報は、図13に示すように、個体番号と、後述する大腸癌状態情報指定部102gで指定した大腸癌状態指標データと、後述する変数選択部102h3で選択したアミノ酸濃度データと、を相互に関連付けて構成されている。
- [0134] 図6に戻り、多変量判別式ファイル106e4は、後述する多変量判別式作成部102h4で作成した多変量判別式を格納する。図14は、多変量判別式ファイル106e4に格納される情報の一例を示す図である。多変量判別式ファイル106e4に格納される情報は、図14に示すように、ランクと、多変量判別式(図14では、 $F_p(\text{Phe, } \dots)$ や $F_p(\text{Gly, Leu, Phe})$ 、 $F_k(\text{Gly, Leu, Phe, } \dots)$ など)と、各式作成手法に対応する閾値と、各多変量判別式の検証結果(例えば各多変量判別式の評価値)と、を相互に関連付けて構成されている。

- [0135] 図6に戻り、判別値ファイル106fは、後述する判別値算出部102iで算出した判別値を格納する。図15は、判別値ファイル106fに格納される情報の一例を示す図である。判別値ファイル106fに格納される情報は、図15に示すように、評価対象である個体(サンプル)を一意に識別するための個体番号と、ランク(多変量判別式を一意に識別するための番号)と、判別値と、を相互に関連付けて構成されている。
- [0136] 図6に戻り、評価結果ファイル106gは、後述する判別値基準評価部102jでの評価結果(具体的には、後述する判別値基準判別部102j1での判別結果)を格納する。図16は、評価結果ファイル106gに格納される情報の一例を示す図である。評価結果ファイル106gに格納される情報は、評価対象である個体(サンプル)を一意に識別するための個体番号と、予め取得した評価対象のアミノ酸濃度データと、多変量判別式で算出した判別値と、大腸癌の状態に関する評価結果(具体的には、大腸癌または非大腸癌であるか否かに関する判別結果)と、を相互に関連付けて構成されている。
- [0137] 図6に戻り、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。Webデータとしては後述する各種のWebページを表示するためのデータ等があり、これらデータは例えばHTMLやXMLで記述されたテキストファイルとして形成されている。また、Webデータを作成するための部品用のファイルや作業用のファイルやその他一時的なファイル等も記憶部106に記憶される。記憶部106には、必要に応じて、クライアント装置200に送信するための音声をWAVE形式やAIF形式の如き音声ファイルで格納したり、静止画や動画をJPEG形式やMPEG2形式の如き画像ファイルで格納したりすることができる。
- [0138] 通信インターフェース部104は、大腸癌評価装置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。
- [0139] 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。ここで、出力装置114には、モニタ(家庭用テレビを含む)の他、スピーカやプリンタを用いることができる(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。)。入力装置112には、キーボードやマウスやマイクの他、マウスと協働してポインティングデバイス機能を実現するモニタを用いることができる。

[0140] 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。制御部102は、図示の如く、大別して、要求解釈部102aと閲覧処理部102bと認証処理部102cと電子メール生成部102dとWebページ生成部102eと受信部102fと大腸癌状態情報指定部102gと多変量判別式作成部102hと判別値算出部102iと判別値基準評価部102jと結果出力部102kと送信部102mとを備えている。制御部102は、データベース装置400から送信された大腸癌状態情報やクライアント装置200から送信されたアミノ酸濃度データに対して、欠損値のあるデータの除去・外れ値の多いデータの除去・欠損値のあるデータの多い変数の除去などのデータ処理も行う。

[0141] 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。

[0142] 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、アミノ酸濃度データや大腸癌状態情報、多変量判別式など)を、ネットワーク300を介して受信する。大腸癌状態情報指定部102gは、多変量判別式を作成するにあたり、対象とする大腸癌状態指標データおよびアミノ酸濃度データを指定する。

[0143] 多変量判別式作成部102hは、受信部102fで受信した大腸癌状態情報や大腸癌状態情報指定部102gで指定した大腸癌状態情報に基づいて多変量判別式を作成する。具体的には、多変量判別式作成部102hは、大腸癌状態情報から、候補多変量判別式作成部102h1、候補多変量判別式検証部102h2および変数選択部102

h3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、複数の候補多変量判別式の中から多変量判別式として採用する候補多変量判別式を選出することで、多変量判別式を作成する。

[0144] なお、多変量判別式が予め記憶部106の所定の記憶領域に格納されている場合には、多変量判別式作成部102hは、記憶部106から所望の多変量判別式を選択することで、多変量判別式を作成してもよい。また、多変量判別式作成部102hは、多変量判別式を予め格納した他のコンピュータ装置（例えばデータベース装置400）から所望の多変量判別式を選択しダウンロードすることで、多変量判別式を作成してもよい。

[0145] ここで、多変量判別式作成部102hの構成について図17を参照して説明する。図17は、多変量判別式作成部102hの構成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。多変量判別式作成部102hは、候補多変量判別式作成部102h1と、候補多変量判別式検証部102h2と、変数選択部102h3と、をさらに備えている。候補多変量判別式作成部102h1は、大腸癌状態情報から所定の式作成手法に基づいて多変量判別式の候補である候補多変量判別式を作成する。なお、候補多変量判別式作成部102h1は、大腸癌状態情報から、複数の異なる式作成手法を併用して複数の候補多変量判別式を作成してもよい。候補多変量判別式検証部102h2は、候補多変量判別式作成部102h1で作成した候補多変量判別式を所定の検証手法に基づいて検証する。なお、候補多変量判別式検証部102h2は、ブートストラップ法、ホールドアウト法、リープワンアウト法のうち少なくとも1つに基づいて候補多変量判別式の判別率、感度、特異性、情報量基準のうち少なくとも1つに関して検証してもよい。変数選択部102h3は、候補多変量判別式検証部102h2での検証結果から所定の変数選択手法に基づいて候補多変量判別式の変数を選択することで、候補多変量判別式を作成する際に用いる大腸癌状態情報に含まれるアミノ酸濃度データの組み合わせを選択する。なお、変数選択部102h3は、検証結果からステップワイズ法、ベストパス法、近傍探索法、遺伝的アルゴリズムのうち少なくとも1つに基づいて候補多変量判別式の変数を選択してもよい。

[0146] 図6に戻り、判別値算出部102iは、多変量判別式作成部102hで作成したArg, C

ys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを変数として含む多変量判別式および受信部102fで受信した評価対象のアミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの濃度値に基づいて、当該多変量判別式の値である判別値を算出する。

- [0147] ここで、多変量判別式は、1つの分数式または複数の分数式の和で表され、それを構成する分数式の分子および／または分母にArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを変数として含むものでもよい。具体的には、多変量判別式は数式1または数式2でもよい。

$$a_1 \times \text{Orn} / (\text{Trp} + \text{His}) + b_1 \times (\text{ABA} + \text{Ile}) / \text{Leu} + c_1 \quad \dots (\text{数式1})$$

$$a_2 \times \text{Gln} / \text{Val} + b_2 \times \text{Cit} / \text{ABA} + c_2 \times \text{Thr} / \text{Glu} + d_2 \quad \dots (\text{数式2})$$

(数式1において a_1 , b_1 はゼロでない任意の実数、 c_1 は任意の実数であり、数式2において a_2 , b_2 , c_2 はゼロでない任意の実数、 d_2 は任意の実数である。)

- [0148] また、多変量判別式は、ロジスティック回帰式、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などのいずれか1つでもよい。具体的には、多変量判別式は、Orn, Gln, Trp, Citを変数とするロジスティック回帰式、またはOrn, Gln, Trp, Phe, Cit, Tyrを変数とする線形判別式、またはVal, Glu, Thr, ABA, Gln, Proを変数とするロジスティック回帰式、またはIle, His, Glu, ABAを変数とする線形判別式でもよい。

- [0149] 判別値基準評価部102jは、判別値算出部102iで算出した判別値に基づいて評価対象につき大腸癌の状態を評価する。判別値基準評価部102jは、判別値基準判別部102j1をさらに備えている。ここで、判別値基準評価部102jの構成について図18を参照して説明する。図18は、判別値基準評価部102jの構成を示すブロック図であり、該構成のうち本発明に係る部分のみを概念的に示している。判別値基準判別部102j1は、判別値に基づいて評価対象につき大腸癌または非大腸癌である

か否かを判別する。具体的には、判別値基準判別部102j1は、判別値と予め設定された閾値(カットオフ値)とを比較することで、評価対象につき大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別する。

[0150] 図6に戻り、結果出力部102kは、制御部102の各処理部での処理結果(判別値基準評価部102jでの評価結果(具体的には判別値基準判別部102j1での判別結果)を含む)等を出力装置114に出力する。

[0151] 送信部102mは、評価対象のアミノ酸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、大腸癌評価装置100で作成した多変量判別式や評価結果を送信したりする。

[0152] つぎに、本システムのクライアント装置200の構成について図19を参照して説明する。図19は、本システムのクライアント装置200の構成の一例を示すブロック図であり、該構成のうち本発明に係る部分のみを概念的に示している。

[0153] クライアント装置200は、制御部210とROM220とHD230とRAM240と入力装置250と出力装置260と入出力IF270と通信IF280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。

[0154] 制御部210は、Webブラウザ211、電子メーラ212、受信部213、送信部214を備えている。Webブラウザ211は、Webデータを解釈し、解釈したWebデータを後述するモニタ261に表示するブラウズ処理を行う。なお、Webブラウザ211には、ストリーム映像の受信・表示・フィードバック等を行う機能を備えたストリームプレイヤー等の各種のソフトウェアをプラグインしてもよい。電子メーラ212は、所定の通信規約(例えば、SMTP(Simple Mail Transfer Protocol)やPOP3(Post Office Protocol version 3)等)に従って電子メールの送受信を行う。受信部213は、通信IF280を介して、大腸癌評価装置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214は、通信IF280を介して、評価対象のアミノ酸濃度データなどの各種情報を大腸癌評価装置100へ送信する。

[0155] 入力装置250はキーボードやマウスやマイク等である。なお、後述するモニタ261もマウスと協働してポインティングデバイス機能を実現する。出力装置260は、通信IF280を介して受信した情報を出力する出力手段であり、モニタ(家庭用テレビを含む)2

61およびプリンタ262を含む。この他、出力装置260にスピーカ等を設けてもよい。入出力IFは入力装置250や出力装置260に接続する。

- [0156] 通信IF280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大腸癌評価装置100にアクセスすることができる。
- [0157] ここで、プリンタ・モニタ・イメージスキャナ等の周辺装置を必要に応じて接続した情報処理装置(例えば、既知のパーソナルコンピュータ・ワークステーション・家庭用ゲーム装置・インターネットTV・PHS端末・携帯端末・移動体通信端末・PDA等の情報処理端末など)に、Webデータのブラウジング機能や電子メール機能を実現させるソフトウェア(プログラム、データ等を含む)を実装することにより、クライアント装置200を実現してもよい。
- [0158] また、クライアント装置200の制御部210は、制御部210で行う処理の全部または任意の一部を、CPUおよび当該CPUにて解釈して実行するプログラムで実現してもよい。ROM220またはHD230には、OS(Operating System)と協働してCPUに命令を与え、各種処理を行うためのコンピュータプログラムが記録されている。当該コンピュータプログラムは、RAM240にロードされることで実行され、CPUと協働して制御部210を構成する。また、当該コンピュータプログラムは、クライアント装置200と任意のネットワークを介して接続されるアプリケーションプログラムサーバに記録されてもよく、クライアント装置200は、必要に応じてその全部または一部をダウンロードしてもよい。また、制御部210で行う処理の全部または任意の一部を、ワイヤードロジック等によるハードウェアで実現してもよい。
- [0159] つぎに、本システムのネットワーク300について図4、図5を参照して説明する。ネットワーク300は、大腸癌評価装置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。

[0160] つぎに、本システムのデータベース装置400の構成について図20を参照して説明する。図20は、本システムのデータベース装置400の構成の一例を示すブロック図であり、該構成のうち本発明に係る部分のみを概念的に示している。

[0161] データベース装置400は、大腸癌評価装置100または当該データベース装置で多変量判別式を作成する際に用いる大腸癌状態情報や、大腸癌評価装置100で作成した多変量判別式、大腸癌評価装置100での評価結果などを格納する機能を有する。図20に示すように、データベース装置400は、当該データベース装置を統括的に制御するCPU等の制御部402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404と、各種のデータベースやテーブルやファイル(例えばWebページ用ファイル)などを格納する記憶部406と、入力装置412や出力装置414に接続する入出力インターフェース部408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。

[0162] 記憶部406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406には、各種処理に用いる各種プログラムなどを格納する。通信インターフェース部404は、データベース装置400とネットワーク300(またはルータ等の通信装置)との間における通信を媒介する。すなわち、通信インターフェース部404は、他の端末と通信回線を介してデータを通信する機能を有する。入出力インターフェース部408は、入力装置412や出力装置414に接続する。ここで、出力装置414には、モニタ(家庭用テレビを含む)の他、スピーカやプリンタを用いることができる(なお、以下で、出力装置414をモニタ414として記載する場合がある。)。また、入力装置412には、キーボードやマウスやマイクの他、マウスと協働してポインティングデバイス機能を実現するモニタを用いることができる。

[0163] 制御部402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402は、図示の如く、大別して、要求解釈部402aと閲覧処理部402bと認証処理部402cと電子メール生成部402dとWebページ生成部402eと送信部402fとを備えている。

[0164] 要求解釈部402aは、大腸癌評価装置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402の各部に処理を受け渡す。閲覧処理部402bは、大腸癌評価装置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402cは、大腸癌評価装置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402d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402e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402fは、大腸癌状態情報や多変量判別式などの各種情報を、大腸癌評価装置100へ送信する。

[0165] [2-3. 本システムの処理]

ここでは、以上のように構成された本システムで行われる大腸癌評価サービス処理の一例を、図21を参照して説明する。図21は、大腸癌評価サービス処理の一例を示すフローチャートである。

[0166] なお、本処理で用いるアミノ酸濃度データは、個体から予め採取した血液を分析して得たアミノ酸の濃度値に関するものである。ここで、血液中のアミノ酸の分析方法について簡単に説明する。まず、採血した血液サンプルを、ヘパリン処理したチューブに採取し、その後、当該チューブに対して遠心分離を行うことで血漿を分離する。なお、分離したすべての血漿サンプルは、アミノ酸濃度の測定時まで -70°C で凍結保存する。そして、アミノ酸濃度の測定時に、血漿サンプルに対してスルホサリチル酸を添加し、3%濃度調整により除蛋白処理を行う。なお、アミノ酸濃度の測定には、ポストカラムでニンヒドリン反応を用いた高速液体クロマトグラフィー (HPLC)を原理としたアミノ酸分析機を使用した。

[0167] まず、Webブラウザ211を表示した画面上で利用者が入力装置250を介して大腸癌評価装置100が提供するWebサイトのアドレス(URLなど)を指定すると、クライア

ント装置200は大腸癌評価装置100へアクセスする。具体的には、利用者がクライアント装置200のWebブラウザ211の画面更新を指示すると、Webブラウザ211は、大腸癌評価装置100が提供するWebサイトのアドレスを所定の通信規約で大腸癌評価装置100へ送信することで、アミノ酸濃度データ送信画面に対応するWebページの送信要求を、当該アドレスに基づくルーティングで大腸癌評価装置100へ行う。

[0168] つぎに、大腸癌評価装置100は、要求解釈部102aで、クライアント装置200からの送信を受け、当該送信の内容を解析し、解析結果に応じて制御部102の各部に処理を移す。具体的には、送信の内容がアミノ酸濃度データ送信画面に対応するWebページの送信要求であった場合、大腸癌評価装置100は、主として閲覧処理部102bで、記憶部106の所定の記憶領域に格納されている当該Webページを表示するためのWebデータを取得し、取得したWebデータをクライアント装置200へ送信する。より具体的には、利用者からアミノ酸濃度データ送信画面に対応するWebページの送信要求があった場合、大腸癌評価装置100は、まず、制御部102で、利用者IDや利用者パスワードの入力を利用者に対して求める。そして、利用者IDやパスワードが入力されると、大腸癌評価装置100は、認証処理部102cで、入力された利用者IDやパスワードと利用者情報ファイル106aに格納されている利用者IDや利用者パスワードとの認証判断を行う。そして、大腸癌評価装置100は、認証可の場合にのみ、閲覧処理部102bで、アミノ酸濃度データ送信画面に対応するWebページを表示するためのWebデータをクライアント装置200へ送信する。なお、クライアント装置200の特定は、クライアント装置200から送信要求と共に送信されたIPアドレスで行う。

[0169] つぎに、クライアント装置200は、大腸癌評価装置100から送信されたWebデータ(アミノ酸濃度データ送信画面に対応するWebページを表示するためのもの)を受信部213で受信し、受信したWebデータをWebブラウザ211で解釈し、モニタ261にアミノ酸濃度データ送信画面を表示する。

[0170] つぎに、モニタ261に表示されたアミノ酸濃度データ送信画面に対し利用者が入力装置250を介して個体のアミノ酸濃度データなどを入力・選択すると、クライアント装置200は、送信部214で、入力情報や選択事項を特定するための識別子を大腸癌評価装置100へ送信することで、評価対象の個体のアミノ酸濃度データを大腸癌評

価装置100へ送信する(ステップSA-21)。なお、ステップSA-21におけるアミノ酸濃度データの送信は、FTP等の既存のファイル転送技術等により実現してもよい。

[0171] つぎに、大腸癌評価装置100は、要求解釈部102aで、クライアント装置200から送信された識別子を解釈することによりクライアント装置200の要求内容を解釈し、大腸癌評価用(具体的には大腸癌と非大腸癌との2群判別用)の多変量判別式の送信要求をデータベース装置400へ行う。

[0172] つぎに、データベース装置400は、要求解釈部402aで、大腸癌評価装置100からの送信要求を解釈し、記憶部406の所定の記憶領域に格納したArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを変数として含む多変量判別式(例えばアップデートされた最新のものを)を大腸癌評価装置100へ送信する(ステップSA-22)。

[0173] ここで、ステップSA-22において、大腸癌評価装置100へ送信する多変量判別式は、1つの分数式または複数の分数式の和で表され、それを構成する分数式の分子および/または分母にArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを変数として含むものでもよい。具体的には、大腸癌評価装置100へ送信する多変量判別式は数式1または数式2でもよい。

$$a_1 \times \text{Orn} / (\text{Trp} + \text{His}) + b_1 \times (\text{ABA} + \text{Ile}) / \text{Leu} + c_1 \dots (\text{数式1})$$

$$a_2 \times \text{Gln} / \text{Val} + b_2 \times \text{Cit} / \text{ABA} + c_2 \times \text{Thr} / \text{Glu} + d_2 \dots (\text{数式2})$$

(数式1において a_1, b_1 はゼロでない任意の実数、 c_1 は任意の実数であり、数式2において a_2, b_2, c_2 はゼロでない任意の実数、 d_2 は任意の実数である。)

[0174] また、ステップSA-22において、大腸癌評価装置100へ送信する多変量判別式は、ロジスティック回帰式、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などのいずれか1つでもよい。具体的には、大腸癌評価装置100へ送信する多変量判別式は、Orn, Gln, Trp, Citを変数とするロジスティック回帰式、またはOrn, Gln, Trp, Phe, Cit, Tyrを変数とする線形判別式、またはVal, G

lu, Thr, ABA, Gln, Proを変数とするロジスティック回帰式、またはIle, His, Glu, ABAを変数とする線形判別式でもよい。

- [0175] つぎに、大腸癌評価装置100は、受信部102fで、クライアント装置200から送信された個体のアミノ酸濃度データおよびデータベース装置400から送信された多変量判別式を受信し、受信したアミノ酸濃度データをアミノ酸濃度データファイル106bの所定の記憶領域に格納すると共に、受信した多変量判別式を多変量判別式ファイル106e4の所定の記憶領域に格納する(ステップSA-23)。
- [0176] つぎに、大腸癌評価装置100は、制御部102で、ステップSA-23で受信した個体のアミノ酸濃度データから欠損値や外れ値などのデータを除去する(ステップSA-24)。
- [0177] つぎに、大腸癌評価装置100は、判別値算出部102iで、ステップSA-24で欠損値や外れ値などのデータが除去された個体のアミノ酸濃度データおよびステップSA-23で受信した多変量判別式に基づいて判別値を算出する(ステップSA-25)。
- [0178] つぎに、大腸癌評価装置100は、判別値基準判別部102j1で、ステップSA-25で算出した判別値と予め設定された閾値(カットオフ値)とを比較することで、個体につき大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別し、その判別結果を評価結果ファイル106gの所定の記憶領域に格納する(ステップSA-26)。
- [0179] つぎに、大腸癌評価装置100は、送信部102mで、ステップSA-26で得た判別結果(大腸癌または非大腸癌であるか否かに関する判別結果)を、アミノ酸濃度データの送信元のクライアント装置200とデータベース装置400とへ送信する(ステップSA-27)。具体的には、まず、大腸癌評価装置100は、Webページ生成部102eで、判別結果を表示するためのWebページを作成し、作成したWebページに対応するWebデータを記憶部106の所定の記憶領域に格納する。ついで、利用者がクライアント装置200のWebブラウザ211に入力装置250を介して所定のURLを入力し上述した認証を経た後、クライアント装置200は、当該Webページの閲覧要求を大腸癌評価装置100へ送信する。ついで、大腸癌評価装置100は、閲覧処理部102bで、クライアント装置200から送信された閲覧要求を解釈し、判別結果を表示するためのWebページに対応するWebデータを記憶部106の所定の記憶領域から読み出す。

そして、大腸癌評価装置100は、送信部102mで、読み出したWebデータをクライアント装置200へ送信すると共に、当該Webデータ又は判別結果をデータベース装置400へ送信する。

[0180] ここで、ステップSA-27において、大腸癌評価装置100は、制御部102で、判別結果を電子メールで利用者のクライアント装置200へ通知してもよい。具体的には、まず、大腸癌評価装置100は、電子メール生成部102dで、利用者IDなどを基にして利用者情報ファイル106aに格納されている利用者情報を送信タイミングに従って参照し、利用者の電子メールアドレスを取得する。ついで、大腸癌評価装置100は、電子メール生成部102dで、取得した電子メールアドレスを宛て先とし利用者の氏名および判別結果を含む電子メールに関するデータを生成する。ついで、大腸癌評価装置100は、送信部102mで、生成した当該データを利用者のクライアント装置200へ送信する。

[0181] また、ステップSA-27において、大腸癌評価装置100は、FTP等の既存のファイル転送技術等で、判別結果を利用者のクライアント装置200へ送信してもよい。

[0182] 図21の説明に戻り、データベース装置400は、制御部402で、大腸癌評価装置100から送信された判別結果またはWebデータを受信し、受信した判別結果またはWebデータを記憶部406の所定の記憶領域に保存(蓄積)する(ステップSA-28)。

[0183] また、クライアント装置200は、受信部213で、大腸癌評価装置100から送信されたWebデータを受信し、受信したWebデータをWebブラウザ211で解釈し、個体の判別結果が記されたWebページの画面をモニタ261に表示する(ステップSA-29)。なお、判別結果が大腸癌評価装置100から電子メールで送信された場合には、クライアント装置200は、電子メール212の公知の機能で、大腸癌評価装置100から送信された電子メールを任意のタイミングで受信し、受信した電子メールをモニタ261に表示する。

[0184] 以上により、利用者は、モニタ261に表示されたWebページを閲覧することで、大腸癌と非大腸癌との2群判別に関する個体の判別結果を確認することができる。なお、利用者は、モニタ261に表示されたWebページの表示内容をプリンタ262で印刷してもよい。

[0185] また、判別結果が大腸癌評価装置100から電子メールで送信された場合には、利用者は、モニタ261に表示された電子メールを閲覧することで、大腸癌と非大腸癌との2群判別に関する個体の判別結果を確認することができる。利用者は、モニタ261に表示された電子メールの表示内容をプリンタ262で印刷してもよい。

[0186] これにて、大腸癌評価サービス処理の説明を終了する。

[0187] [2-4. 第2実施形態のまとめ、およびその他の実施形態]

以上、詳細に説明したように、大腸癌評価システムによれば、クライアント装置200は個体のアミノ酸濃度データを大腸癌評価装置100へ送信し、データベース装置400は大腸癌評価装置100からの要求を受けて大腸癌と非大腸癌との2群判別用の多変量判別式を大腸癌評価装置100へ送信し、大腸癌評価装置100は、クライアント装置200からアミノ酸濃度データを受信すると共にデータベース装置400から多変量判別式を受信し、受信したアミノ酸濃度データおよび多変量判別式に基づいて判別値を算出し、算出した判別値と予め設定した閾値とを比較することで個体につき大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別し、この判別結果をクライアント装置200やデータベース装置400へ送信し、クライアント装置200は大腸癌評価装置100から送信された判別結果を受信して表示し、データベース装置400は大腸癌評価装置100から送信された判別結果を受信して格納する。これにより、大腸癌と非大腸癌との2群判別に有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別を精度よく行うことができる。

[0188] また、大腸癌評価システムによれば、多変量判別式は、1つの分数式または複数の分数式の和で表され、それを構成する分数式の分子および／または分母にArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを変数として含むものでもよい。具体的には、多変量判別式は数式1または数式2でもよい。これにより、大腸癌と非大腸癌との2群判別にさらに有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別をさらに精度よく行うことができる。なお、これらの多変量判別式は、本出願人による国際出願である国際公開WO 2004/052191号パンフレットに記載の方法や、本出願人による国際出願である国際公開WO2006/098192号パンフレットに記載の方法(後述する多変量判別式

作成処理)で作成することができる。これら方法で得られた多変量判別式であれば、入力データとしてのアミノ酸濃度データにおけるアミノ酸濃度の単位に因らず、当該多変量判別式を大腸癌の状態の評価に好適に用いることができる。

$$a_1 \times \text{Orn} / (\text{Trp} + \text{His}) + b_1 \times (\text{ABA} + \text{Ile}) / \text{Leu} + c_1 \dots (\text{数式1})$$

$$a_2 \times \text{Gln} / \text{Val} + b_2 \times \text{Cit} / \text{ABA} + c_2 \times \text{Thr} / \text{Glu} + d_2 \dots (\text{数式2})$$

(数式1において a_1 , b_1 はゼロでない任意の実数、 c_1 は任意の実数であり、数式2において a_2 , b_2 , c_2 はゼロでない任意の実数、 d_2 は任意の実数である。)

[0189] また、大腸癌評価システムによれば、多変量判別式は、ロジスティック回帰式、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などのいずれか1つでもよい。具体的には、多変量判別式は、Orn, Gln, Trp, Citを変数とするロジスティック回帰式、またはOrn, Gln, Trp, Phe, Cit, Tyrを変数とする線形判別式、またはVal, Glu, Thr, ABA, Gln, Proを変数とするロジスティック回帰式、またはIle, His, Glu, ABAを変数とする線形判別式でもよい。これにより、大腸癌と非大腸癌との2群判別にさらに有用な多変量判別式で得られる判別値を利用して大腸癌と非大腸癌との2群判別をさらに精度よく行うことができる。なお、これらの多変量判別式は、本出願人による国際出願である国際公開WO2006/098192号パンフレットに記載の方法(後述する多変量判別式作成処理)で作成することができる。

[0190] また、本発明にかかる大腸癌評価装置、大腸癌評価方法、大腸癌評価システム、大腸癌評価プログラムおよび記録媒体は、上述した第2実施形態以外にも、特許請求の範囲の書類に記載した技術的思想の範囲内において種々の異なる実施形態にて実施されてよいものである。例えば、上述した第2実施形態で説明した各処理のうち、自動的に行なわれるものとして説明した処理の全部または一部を手動的に行うこともでき、手動的に行なわれるものとして説明した処理の全部または一部を公知の方法で自動的に行うこともできる。この他、上記文書中や図面中で示した処理手順、制御手順、具体的名称、各種の登録データおよび検索条件等のパラメータを含む情報

、画面例、データベース構成については、特記する場合を除いて任意に変更することができる。例えば、大腸癌評価装置100に関して、図示の各構成要素は機能概念的なものであり、必ずしも物理的に図示の如く構成されていることを要しない。また、大腸癌評価装置100の各部または各装置が備える処理機能(特に制御部102にて行なわれる各処理機能)については、CPU(Central Processing Unit)および当該CPUにて解釈実行されるプログラムにて、その全部または任意の一部を実現することができ、ワイヤードロジックによるハードウェアとして実現することもできる。

[0191] ここで、「プログラム」とは任意の言語や記述方法にて記述されたデータ処理方法であり、ソースコードやバイナリコード等の形式を問わない。なお、「プログラム」は、必ずしも単一的に構成されるものに限られず、複数のモジュールやライブラリとして分散構成されるものや、OS(Operating System)に代表される別個のプログラムと協働してその機能を達成するものを含む。なお、プログラムは、記録媒体に記録されており、必要に応じて大腸癌評価装置100に機械的に読み取られる。記録媒体に記録されたプログラムを各装置で読み取るための具体的な構成や読み取り手順や読み取り後のインストール手順等については、周知の構成や手順を用いることができる。

[0192] また、「記録媒体」とは任意の「可搬用の物理媒体」や任意の「固定用の物理媒体」や「通信媒体」を含むものとする。なお、「可搬用の物理媒体」とはフレキシブルディスクや光磁気ディスクやROMやEPROMやEEPROMやCD-ROMやMOやDVD等である。「固定用の物理媒体」とは各種コンピュータシステムに内蔵されるROMやRAMやHD等である。「通信媒体」とは、LANやWANやインターネット等のネットワークを介してプログラムを送信する場合における通信回線や搬送波のように、短期にプログラムを保持するものである。

[0193] 最後に、大腸癌評価装置100で行う多変量判別式作成処理の一例について図22を参照して詳細に説明する。図22は多変量判別式作成処理の一例を示すフローチャートである。なお、当該多変量判別式作成処理は、大腸癌状態情報を管理するデータベース装置400で行ってもよい。

[0194] なお、本説明では、大腸癌評価装置100は、データベース装置400から事前を取得した大腸癌状態情報を、大腸癌状態情報ファイル106cの所定の記憶領域に格納

しているものとする。また、大腸癌評価装置100は、大腸癌状態情報指定部102gで事前に指定した大腸癌状態指標データおよびアミノ酸濃度データを含む大腸癌状態情報を、指定大腸癌状態情報ファイル106dの所定の記憶領域に格納しているものとする。

[0195] まず、多変量判別式作成部102hは、候補多変量判別式作成部102h1で、指定大腸癌状態情報ファイル106dの所定の記憶領域に格納されている大腸癌状態情報から所定の式作成手法に基づいて候補多変量判別式を作成し、作成した候補多変量判別式を候補多変量判別式ファイル106e1の所定の記憶領域に格納する(ステップSB-21)。具体的には、まず、多変量判別式作成部102hは、候補多変量判別式作成部102h1で、複数の異なる式作成手法(主成分分析や判別分析、サポートベクターマシン、重回帰分析、ロジスティック回帰分析、k-means法、クラスター解析、決定木などの多変量解析に関するものを含む。)の中から所望のものを1つ選択し、選択した式作成手法に基づいて、作成する候補多変量判別式の形(式の形)を決定する。つぎに、多変量判別式作成部102hは、候補多変量判別式作成部102h1で、大腸癌状態情報に基づいて、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、多変量判別式作成部102hは、候補多変量判別式作成部102h1で、計算結果および決定した候補多変量判別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多変量判別式が作成される。なお、複数の異なる式作成手法を併用して候補多変量判別式を同時並行(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多変量判別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多変量判別式を利用して大腸癌状態情報を変換し、変換した大腸癌状態情報に対して判別分析を行うことで候補多変量判別式を作成してもよい。

[0196] つぎに、多変量判別式作成部102hは、候補多変量判別式検証部102h2で、ステップSB-21で作成した候補多変量判別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(ステップSB-22)。具体的には、多変量判別式作成部102hは、候補多変量判別式

検証部102h2で、指定大腸癌状態情報ファイル106dの所定の記憶領域に格納されている大腸癌状態情報に基づいて候補多変量判別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多変量判別式を検証する。なお、ステップSB-21で複数の異なる式作成手法を併用して候補多変量判別式を複数作成した場合には、多変量判別式作成部102hは、候補多変量判別式検証部102h2で、各式作成手法に対応する候補多変量判別式ごとに所定の検証手法に基づいて検証する。ここで、ステップSB-22において、ブートストラップ法やホールドアウト法、リーブワンアウト法などのうち少なくとも1つに基づいて候補多変量判別式の判別率や感度、特異性、情報量基準などのうち少なくとも1つに関して検証してもよい。これにより、大腸癌状態情報や診断条件を考慮した予測性または堅牢性の高い候補指標式を選択することができる。

- [0197] つぎに、多変量判別式作成部102hは、変数選択部102h3で、ステップSB-22での検証結果から所定の変数選択手法に基づいて、候補多変量判別式の変数を選択することで、候補多変量判別式を作成する際に用いる大腸癌状態情報に含まれるアミノ酸濃度データの組み合わせを選択し、選択したアミノ酸濃度データの組み合わせを含む大腸癌状態情報を選択大腸癌状態情報ファイル106e3の所定の記憶領域に格納する(ステップSB-23)。なお、ステップSB-21で複数の異なる式作成手法を併用して候補多変量判別式を複数作成し、ステップSB-22で各式作成手法に対応する候補多変量判別式ごとに所定の検証手法に基づいて検証した場合には、ステップSB-23において、多変量判別式作成部102hは、変数選択部102h3で、ステップSB-22での検証結果に対応する候補多変量判別式ごとに所定の変数選択手法に基づいて候補多変量判別式の変数を選択する。ここで、ステップSB-23において、検証結果からステップワイズ法、ベストパス法、近傍探索法、遺伝的アルゴリズムのうち少なくとも1つに基づいて候補多変量判別式の変数を選択してもよい。なお、ベストパス法とは、候補多変量判別式に含まれる変数を1つずつ順次減らしていき、候補多変量判別式が与える評価指標を最適化することで変数を選択する方法である。また、ステップSB-23において、多変量判別式作成部102hは、変数選択部102h3で、指定大腸癌状態情報ファイル106dの所定の記憶領域に格納されてい

る大腸癌状態情報に基づいてアミノ酸濃度データの組み合わせを選択してもよい。

[0198] つぎに、多変量判別式作成部102hは、指定大腸癌状態情報ファイル106dの所定の記憶領域に格納されている大腸癌状態情報に含まれるアミノ酸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(ステップSB-24:Yes)には次のステップ(ステップSB-25)へ進み、判定結果が「終了」でなかった場合(ステップSB-24:No)にはステップSB-21へ戻る。なお、多変量判別式作成部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(ステップSB-24:Yes)次のステップ(ステップSB-25)へ進み、判定結果が「終了」でなかった場合(ステップSB-24:No)にはステップSB-21へ戻ってもよい。また、多変量判別式作成部102hは、ステップSB-23で選択したアミノ酸濃度データの組み合わせが、指定大腸癌状態情報ファイル106dの所定の記憶領域に格納されている大腸癌状態情報に含まれるアミノ酸濃度データの組み合わせまたは前回のステップSB-23で選択したアミノ酸濃度データの組み合わせと同じであるか否かを判定し、判定結果が「同じ」であった場合(ステップSB-24:Yes)には次のステップ(ステップSB-25)へ進み、判定結果が「同じ」でなかった場合(ステップSB-24:No)にはステップSB-21へ戻ってもよい。また、多変量判別式作成部102hは、検証結果が具体的には各候補多変量判別式に関する評価値である場合には、当該評価値と各式作成手法に対応する所定の閾値との比較結果に基づいて、ステップSB-25へ進むかステップSB-21へ戻るかを判定してもよい。

[0199] つぎで、多変量判別式作成部102hは、検証結果に基づいて、複数の候補多変量判別式の中から多変量判別式として採用する候補多変量判別式を選出することで多変量判別式を決定し、決定した多変量判別式(選出した候補多変量判別式)を多変量判別式ファイル106e4の所定の記憶領域に格納する(ステップSB-25)。ここで、ステップSB-25において、例えば、同じ式作成手法で作成した候補多変量判別式の中から最適なものを選出する場合と、すべての候補多変量判別式の中から最適なものを選出する場合とがある。

[0200] これにて、多変量判別式作成処理の説明を終了する。

実施例 1

[0201] 大腸生検による大腸癌の確定診断が行われた大腸癌患者群の血液サンプル、および非大腸癌群の血液サンプルから、前述のアミノ酸分析法により血中アミノ酸濃度を測定した。アミノ酸濃度の単位はnmol/mlである。大腸癌患者および非大腸癌患者のアミノ酸変数の分布に関する箱ひげ図を図23に示す。図23に、大腸癌患者および非大腸癌患者のアミノ酸変数の分布に関する箱ひげ図を示す。なお、図23において、横軸は非大腸癌群(対照群)と大腸癌群とを表し、図中のABAおよびCysはそれぞれ α -ABA(α -アミノ酪酸)およびCystineを表す。大腸癌群と非大腸癌群の判別を目的に2群間のt検定を実施した。

[0202] 非大腸癌群に比べて大腸癌群では、Tau, Glu, Cys, Ornが有意に増加し(有意差確率 $p < 0.05$)、またHisが有意に減少し、アミノ酸変数Tau, Glu, Cys, Orn, Hisが大腸癌群と非大腸癌群の2群間の判別能を持つことが判明した。

[0203] 更に、各アミノ酸変数による大腸癌群と非大腸癌群の2群判別に関して、ROC曲線(図24)の曲線下面積(AUC)による評価を行い、アミノ酸変数Tau, Glu, Cys, Orn, ArgについてAUCが0.65より大きい値を示した。これにより、アミノ酸変数Tau, Glu, Cys, Orn, Argが、大腸癌群と非大腸癌群の2群間の判別能を持つことが判明した。

実施例 2

[0204] 実施例1で用いたサンプルデータを用いた。本出願人による国際出願である国際公開第2004/052191号パンフレットに記載の方法を用いて、大腸癌判別に関して大腸癌群と非大腸癌群の2群判別性能を最大化する指標を鋭意探索し、同等の性能を持つ複数の指標の中に指標式1が得られた。

指標式1: $(\text{Orn}) / (\text{Trp} + \text{His}) + (\text{ABA} + \text{Ile}) / (\text{Leu})$

[0205] 指標式1による大腸癌の診断性能を大腸癌群と非大腸癌群の2群判別に関して、ROC曲線(図25)のAUCによる評価を行い、 0.972 ± 0.010 (95%信頼区間は0.952~0.992)が得られた。また、指標式1による大腸癌群と非大腸癌群の2群判別のカットオフ値について、大腸癌群の有症率を0.038として最適なカットオフ値を求めると、カットオフ値が1.311となり、感度97%、特異度91%、陽性適中率28%、陰性適中率99%、正診率91%が得られ(図26)、診断性能が高く有用な指標であるこ

とが判明した。なお、このほかに指標式1と同等の判別性能を有する分数式は複数得られた。それらを図27、図28、図29および図30に示す。

実施例 3

[0206] 実施例1で用いたサンプルデータを用いた。大腸癌に関して大腸癌群と非大腸癌群の2群判別性能を最大化する指標をロジスティック解析(BIC最小基準による変数網羅法)により探索し、指標式2としてOrn, Gln, Trp, Citから構成されるロジスティック回帰式(アミノ酸変数Orn, Gln, Trp, Citの数係数と定数項は順に、 0.190 ± 0.026 , -0.012 ± 0.004 , -0.172 ± 0.037 , -0.110 ± 0.040 , 1.060 ± 2.681)が得られた。

[0207] 指標式2による大腸癌の診断性能を大腸癌群と非大腸癌群の2群判別に関して、ROC曲線(図31)のAUCによる評価を行い、 0.953 ± 0.020 (95%信頼区間は0.913~0.992)が得られ診断性能が高く有用な指標であることが判明した。また指標式2による大腸癌群と非大腸癌群の2群判別のカットオフ値について、大腸癌群の有症率を0.036として最適なカットオフ値を求めると、カットオフ値が0.057となり、感度88%、特異度93%、陽性適中率31%、陰性適中率99%、正診率92%が得られ(図32)、診断性能が高く有用な指標であることが判明した。なお、このほかに指標式2と同等の判別性能を有するロジスティック回帰式は複数得られた。それらを図33、図34、図35および図36に示す。なお、図33、図34、図35および図36に示す式における各係数の値、及びその95%信頼区間は、それを実数倍したのもでもよく、定数項の値、及びその95%信頼区間は、それに任意の実定数を加減乗除したのもでもよい。

実施例 4

[0208] 実施例1で用いたサンプルデータを用いた。大腸癌に関して大腸癌群と非大腸癌群の2群判別性能を最大化する指標を線形判別分析(変数網羅法)により探索し、指標式3としてOrn, Gln, Trp, Phe, Cit, Tyrから構成される線形判別関数(アミノ酸変数Orn, Gln, Trp, Phe, Cit, Tyrの数係数は順に、 15.258 ± 1.929 , -1.00 ± 0.372 , -6.581 ± 3.059 , 7.328 ± 3.346 , -6.492 ± 3.880 , -6.753 ± 2.744)が得られた。

[0209] 指標式3による大腸癌の診断性能を大腸癌群と非大腸癌群の2群判別に関して、ROC曲線(図37)のAUCによる評価を行い、 0.951 ± 0.024 (95%信頼区間は0.904~0.997)が得られ診断性能が高く有用な指標であることが判明した。また指標式3による大腸癌群と非大腸癌群の2群判別のカットオフ値について、大腸癌群の有病率を0.038として最適なカットオフ値を求めると、カットオフ値が35.15となり、感度94%、特異度89%、陽性適中率24%、陰性適中率99%、正診率89%が得られ(図38)、診断性能が高く有用な指標であることが判明した。なお、このほかに指標式3と同等の判別性能を有する線形判別式は複数得られた。それらを図39、図40、図41および図42に示す。なお、図39、図40、図41および図42に示す式における各係数の値、及びその95%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95%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。

実施例 5

[0210] 実施例1で用いたサンプルデータを用いた。大腸癌に関して大腸癌群と非大腸癌群の2群判別を行う線形判別式を変数網羅法により全ての式を抽出した。このとき、各式に出現するアミノ酸変数の最大値は6として、この条件を満たす全ての式のROC曲線下面積を計算した。このとき、ROC曲線下面積がある閾値以上の式中で、各アミノ酸が出現する頻度を測定した結果、Arg, Cys, Orn, Trp, IleがROC曲線下面積0.7, 0.75, 0.8, 0.85をそれぞれ閾値としたときに、常に高頻度で抽出されるアミノ酸の上位10位以内となることが確認され、これらのアミノ酸を変数として用いた多変量判別式が大腸癌群と非大腸癌群の2群間の判別能を持つことが判明した(図43)。

実施例 6

[0211] 大腸生検による大腸癌の診断が行われた大腸癌患者群の血液サンプルおよび非大腸癌患者群の血液サンプルから、前述のアミノ酸分析法により血中アミノ酸濃度を測定した。大腸癌患者および非大腸癌患者のアミノ酸変数の分布を図44に示す。大腸癌群と非大腸癌大腸癌群の判別を目的に2群間のt検定を実施した。

[0212] 非大腸癌群に比べて大腸癌群では、Gluが有意に増加し、Cit, Val, Met, Ile, Leu, Tyr, Phe, His, Trpが有意に減少し、アミノ酸変数Glu, Cit, Val, Met, Ile,

Leu, Tyr, Phe, His, Trpが大腸癌群と非大腸癌群の2群間の判別能を持つことが判明した。

- [0213] 更に、大腸癌群と非大腸癌群の2群判別に関して、ROC曲線のAUCによる評価を行い、アミノ酸変数Glu, Cit, Val, Ile, Leu, Tyr, Phe, HisのAUCが0.65より大きい値を示した(図45)。これにより、アミノ酸変数Glu, Cit, Val, Ile, Leu, Tyr, Phe, Hisが、大腸癌群と非大腸癌群の2群間の判別能を持つことが判明した。

実施例 7

- [0214] 実施例6で用いたサンプルデータを用いた。本出願人による国際出願である国際公開第2004/052191号パンフレットに記載の方法を用いて、大腸癌判別に関して大腸癌群と非大腸癌群の2群判別性能を最大化する指標を鋭意探索し、同等の性能を持つ複数の指標の中に指標式4が得られた。

指標式4: $\text{Gln/Val} - 0.83 \times \text{Cit/ABA} - 0.15 \times \text{Thr/Glu}$

- [0215] 指標式4による大腸癌の診断性能を大腸癌群と非大腸癌群の2群判別に関して、ROC曲線(図46)のAUCによる評価を行い、 0.937 ± 0.027 (95%信頼区間は0.883~0.991)が得られた。また、指標式4による大腸癌群と非大腸癌群の2群判別のカットオフ値について、大腸癌群の有症率を0.142%として最適なカットオフ値を求めると、カットオフ値が0.809となり、感度86.96%、特異度93.48%、陽性適中率1.86%、陰性適中率99.98%、正診率93.47%が得られ(図46)、診断性能が高く有用な指標であることが判明した。なお、この他に指標式4と同等の判別性能を有する多変量判別式は複数得られた。それらを図47および図48に示す。なお、図47および図48に示す式における各係数の値は、それを実数倍したもの、あるいは任意の定数項を付加したものでもよい。

実施例 8

- [0216] 実施例6で用いたサンプルデータを用いた。大腸癌に関して大腸癌群と非大腸癌群の2群判別性能を最大化する指標をロジスティック解析(BIC最小基準による変数網羅法)により探索し、指標式5としてVal, Glu, Thr, ABA, Gln, Proから構成されるロジスティック回帰式(アミノ酸変数Val, Glu, Thr, ABA, Gln, Proの数係数と定数項は順に、 -0.0417 ± 0.0018 , 0.0959 ± 0.0043 , -0.0388 ± 0.0028

、 0.1771 ± 0.0102 、 0.0094 ± 0.0007 、 0.0181 ± 0.0014 、 -0.8978 ± 0.3672)が得られた。

- [0217] 指標式5による大腸癌の診断性能を大腸癌群と非大腸癌群の2群判別に関して、ROC曲線(図49)の曲線下面積による評価を行い、 0.899 ± 0.034 (95%信頼区間は $0.833 \sim 0.966$)が得られ診断性能が高く有用な指標であることが判明した。また、指標式5による大腸癌群と非大腸癌群の2群判別のカットオフ値について、大腸癌群の有症率を0.142%として最適なカットオフ値を求めると、カットオフ値が0.511となり、感度80.4%、特異度91.3%、陽性適中率1.30%、陰性適中率99.97%、正診率91.29%が得られ(図49)、診断性能が高く有用な指標であることが判明した。なお、この他に指標式5と同等の判別性能を有するロジスティック回帰式は複数得られた。それらを図50および図51に示す。なお、図50および図51に示す式における各係数の値は、それを実数倍したものでもよい。

実施例 9

- [0218] 実施例6で用いたサンプルデータを用いた。大腸癌に関して大腸癌に関して大腸癌群と非大腸癌群の2群判別性能を最大化する指標を線形判別分析(変数網羅法)により探索し、指標式6としてIle, His, Glu, ABAから構成される線形判別関数(アミノ酸変数Ile, His, Glu, ABAの数係数は順に、 1 ± 0.2 、 0.692 ± 0.027 、 -0.720 ± 0.025 、 -1.85 ± 0.06)が得られた。
- [0219] 指標式6による大腸癌の診断性能を大腸癌群と非大腸癌群の2群判別に関して、ROC曲線(図52)のAUCによる評価を行い、 0.866 ± 0.037 (95%信頼区間は $0.793 \sim 0.934$)が得られ診断性能が高く有用な指標であることが判明した。また、指標式6による大腸癌群と非大腸癌群の2群判別のカットオフ値について、大腸癌群の有症率を0.142%として最適なカットオフ値を求めると、カットオフ値が60.79となり、感度78.3%、特異度82.6%、陽性適中率0.64%、陰性適中率99.96%、正診率82.6%が得られ(図52)、診断性能が高く有用な指標であることが判明した。なお、この他に指標式6と同等の判別性能を有する線形判別関数は複数得られた。それらを図53および図54に示す。なお、図53および図54に示す式における各係数の値は、それを実数倍したもの、あるいは任意の定数項を付加したものでもよい。

実施例 10

- [0220] 実施例6で用いたサンプルデータを用いた。大腸癌に関して大腸癌群と非大腸癌群の2群判別を行うロジスティック回帰式を変数網羅法により全ての式を抽出した。このとき、各式に出現するアミノ酸変数の最大値は6として、この条件を満たす全ての式のROC曲線下面積を計算した。このとき、ROC曲線下面積が上位500までの判別式で各アミノ酸が出現する頻度を測定した結果、Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisが高頻度で抽出されるアミノ酸の上位8位となることが確認され、これらのアミノ酸を変数として用いた多変量判別式が大腸癌群と非大腸癌群の2群間の判別能を持つことが判明した(図55)。

産業上の利用可能性

- [0221] 以上のように、本発明にかかる大腸癌の評価方法、大腸癌評価装置、大腸癌評価方法、大腸癌評価システム、大腸癌評価プログラムおよび記録媒体は、産業上の多くの分野、特に医薬品や食品、医療などの分野で広く実施することができ、特に、大腸癌の病態予測や疾病リスク予測やプロテオームやメタボローム解析などを行うバイオインフォマティクス分野において極めて有用である。

請求の範囲

- [1] 評価対象から採取した血液からアミノ酸の濃度値に関するアミノ酸濃度データを測定する測定ステップと、
前記測定ステップで測定した前記評価対象の前記アミノ酸濃度データに含まれる Arg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの前記濃度値に基づいて、前記評価対象につき大腸癌の状態を評価する濃度値基準評価ステップと
を含むことを特徴とする大腸癌の評価方法。
- [2] 前記濃度値基準評価ステップは、
前記測定ステップで測定した前記評価対象の前記アミノ酸濃度データに含まれる Arg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの前記濃度値に基づいて、前記評価対象につき前記大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別する濃度値基準判別ステップ
をさらに含むこと
を特徴とする請求項1に記載の大腸癌の評価方法。
- [3] 前記濃度値基準評価ステップは、
前記測定ステップで測定した前記評価対象の前記アミノ酸濃度データに含まれる Arg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの前記濃度値および前記アミノ酸の濃度を変数とする予め設定した多変量判別式に基づいて、当該多変量判別式の値である判別値を算出する判別値算出ステップと、
前記判別値算出ステップで算出した前記判別値に基づいて前記評価対象につき前記大腸癌の前記状態を評価する判別値基準評価ステップと
をさらに含み、
前記多変量判別式は、Arg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを前記変数として含むこと
を特徴とする請求項1に記載の大腸癌の評価方法。
- [4] 前記判別値基準評価ステップは、

前記判別値算出ステップで算出した前記判別値に基づいて前記評価対象につき
前記大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別する判別値基準判別ステップ

をさらに含むこと

を特徴とする請求項3に記載の大腸癌の評価方法。

- [5] 前記多変量判別式は、1つの分数式または複数の前記分数式の和で表され、それを構成する前記分数式の分子および／または分母にArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを前記変数として含むことを特徴とする請求項4に記載の大腸癌の評価方法。

- [6] 前記多変量判別式は数式1または数式2であること

$$a_1 \times \text{Orn} / (\text{Trp} + \text{His}) + b_1 \times (\text{ABA} + \text{Ile}) / \text{Leu} + c_1 \dots (\text{数式1})$$

$$a_2 \times \text{Gln} / \text{Val} + b_2 \times \text{Cit} / \text{ABA} + c_2 \times \text{Thr} / \text{Glu} + d_2 \dots (\text{数式2})$$

(数式1において a_1 , b_1 はゼロでない任意の実数、 c_1 は任意の実数であり、数式2において a_2 , b_2 , c_2 はゼロでない任意の実数、 d_2 は任意の実数である。)

を特徴とする請求項5に記載の大腸癌の評価方法。

- [7] 前記多変量判別式は、ロジスティック回帰式、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つであることを特徴とする請求項4に記載の大腸癌の評価方法。

- [8] 前記多変量判別式は、Orn, Gln, Trp, Citを前記変数とする前記ロジスティック回帰式、またはOrn, Gln, Trp, Phe, Cit, Tyrを前記変数とする前記線形判別式であること、またはVal, Glu, Thr, ABA, Gln, Proを前記変数とする前記ロジスティック回帰式、またはIle, His, Glu, ABAを前記変数とする前記線形判別式であることを特徴とする請求項7に記載の大腸癌の評価方法。

- [9] 制御手段と記憶手段とを備え評価対象につき大腸癌の状態を評価する大腸癌評価装置であって、

前記制御手段は、

アミノ酸の濃度を変数としArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを前記変数として含む前記記憶手段で記憶した多変量判別式および前記アミノ酸の濃度値に関する予め取得した前記評価対象のアミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの前記濃度値に基づいて、当該多変量判別式の値である判別値を算出する判別値算出手段と、

前記判別値算出手段で算出した前記判別値に基づいて前記評価対象につき前記大腸癌の前記状態を評価する判別値基準評価手段と

を備えたこと

を特徴とする大腸癌評価装置。

[10] 前記判別値基準評価手段は、

前記判別値算出手段で算出した前記判別値に基づいて前記評価対象につき前記大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別する判別値基準判別手段

をさらに備えたこと

を特徴とする請求項9に記載の大腸癌評価装置。

[11] 前記多変量判別式は、1つの分数式または複数の前記分数式の和で表され、それを構成する前記分数式の分子および／または分母にArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを前記変数として含むことを特徴とする請求項10に記載の大腸癌評価装置。

[12] 前記多変量判別式は数式1または数式2であること

$$a_1 \times \text{Orn} / (\text{Trp} + \text{His}) + b_1 \times (\text{ABA} + \text{Ile}) / \text{Leu} + c_1 \dots (\text{数式1})$$

$$a_2 \times \text{Gln} / \text{Val} + b_2 \times \text{Cit} / \text{ABA} + c_2 \times \text{Thr} / \text{Glu} + d_2 \dots (\text{数式2})$$

(数式1において a_1 , b_1 はゼロでない任意の実数、 c_1 は任意の実数であり、数式2において a_2 , b_2 , c_2 はゼロでない任意の実数、 d_2 は任意の実数である。)

を特徴とする請求項11に記載の大腸癌評価装置。

[13] 前記多変量判別式は、ロジスティック回帰式、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つであること

を特徴とする請求項10に記載の大腸癌評価装置。

- [14] 前記多変量判別式は、Orn, Gln, Trp, Citを前記変数とする前記ロジスティック回帰式、またはOrn, Gln, Trp, Phe, Cit, Tyrを前記変数とする前記線形判別式であること、またはVal, Glu, Thr, ABA, Gln, Proを前記変数とする前記ロジスティック回帰式、またはIle, His, Glu, ABAを前記変数とする前記線形判別式であることを特徴とする請求項13に記載の大腸癌評価装置。

- [15] 前記制御手段は、

前記アミノ酸濃度データと前記大腸癌の前記状態を表す指標に関する大腸癌状態指標データとを含む前記記憶手段で記憶した大腸癌状態情報に基づいて、前記記憶手段で記憶する前記多変量判別式を作成する多変量判別式作成手段

をさらに備え、

前記多変量判別式作成手段は、

前記大腸癌状態情報から所定の式作成手法に基づいて、前記多変量判別式の候補である候補多変量判別式を作成する候補多変量判別式作成手段と、

前記候補多変量判別式作成手段で作成した前記候補多変量判別式を、所定の検証手法に基づいて検証する候補多変量判別式検証手段と、

前記候補多変量判別式検証手段での検証結果から所定の変数選択手法に基づいて前記候補多変量判別式の変数を選択することで、前記候補多変量判別式を作成する際に用いる前記大腸癌状態情報に含まれる前記アミノ酸濃度データの組み合わせを選択する変数選択手段と、

をさらに備え、前記候補多変量判別式作成手段、前記候補多変量判別式検証手段および前記変数選択手段を繰り返し実行して蓄積した前記検証結果に基づいて、複数の前記候補多変量判別式の中から前記多変量判別式として採用する前記候補多変量判別式を選出することで、前記多変量判別式を作成すること

を特徴とする請求項9から14のいずれか1つに記載の大腸癌評価装置。

- [16] 制御手段と記憶手段とを備えた情報処理装置で実行する、評価対象につき大腸癌

の状態を評価する大腸癌評価方法であって、

前記制御手段で、

アミノ酸の濃度を変数としArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを前記変数として含む前記記憶手段で記憶した多変量判別式および前記アミノ酸の濃度値に関する予め取得した前記評価対象のアミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの前記濃度値に基づいて、当該多変量判別式の値である判別値を算出する判別値算出ステップと、

前記判別値算出ステップで算出した前記判別値に基づいて前記評価対象につき前記大腸癌の前記状態を評価する判別値基準評価ステップと

を実行すること

を特徴とする大腸癌評価方法。

[17] 前記判別値基準評価ステップは、

前記判別値算出ステップで算出した前記判別値に基づいて前記評価対象につき前記大腸癌または非大腸癌であるか否かを判別する判別値基準判別ステップ

をさらに含むこと

を特徴とする請求項16に記載の大腸癌評価方法。

[18] 前記多変量判別式は、1つの分数式または複数の前記分数式の和で表され、それを構成する前記分数式の分子および／または分母にArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを前記変数として含むことを特徴とする請求項17に記載の大腸癌評価方法。

[19] 前記多変量判別式は数式1または数式2であること

$$a_1 \times \text{Orn} / (\text{Trp} + \text{His}) + b_1 \times (\text{ABA} + \text{Ile}) / \text{Leu} + c_1 \dots (\text{数式1})$$

$$a_2 \times \text{Gln} / \text{Val} + b_2 \times \text{Cit} / \text{ABA} + c_2 \times \text{Thr} / \text{Glu} + d_2 \dots (\text{数式2})$$

(数式1において a_1 , b_1 はゼロでない任意の実数、 c_1 は任意の実数であり、数式2において a_2 , b_2 , c_2 はゼロでない任意の実数、 d_2 は任意の実数である。)

を特徴とする請求項18に記載の大腸癌評価方法。

- [20] 前記多変量判別式は、ロジスティック回帰式、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つであること

を特徴とする請求項17に記載の大腸癌評価方法。

- [21] 前記多変量判別式は、Orn, Gln, Trp, Citを前記変数とする前記ロジスティック回帰式、またはOrn, Gln, Trp, Phe, Cit, Tyrを前記変数とする前記線形判別式であること、またはVal, Glu, Thr, ABA, Gln, Proを前記変数とする前記ロジスティック回帰式、またはIle, His, Glu, ABAを前記変数とする前記線形判別式であること
- を特徴とする請求項20に記載の大腸癌評価方法。

- [22] 前記制御手段で、

前記アミノ酸濃度データと前記大腸癌の前記状態を表す指標に関する大腸癌状態指標データとを含む前記記憶手段で記憶した大腸癌状態情報に基づいて、前記記憶手段で記憶する前記多変量判別式を作成する多変量判別式作成ステップ

をさらに実行し、

前記多変量判別式作成ステップは、

前記大腸癌状態情報から所定の式作成手法に基づいて、前記多変量判別式の候補である候補多変量判別式を作成する候補多変量判別式作成ステップと、

前記候補多変量判別式作成ステップで作成した前記候補多変量判別式を、所定の検証手法に基づいて検証する候補多変量判別式検証ステップと、

前記候補多変量判別式検証ステップでの検証結果から所定の変数選択手法に基づいて前記候補多変量判別式の変数を選択することで、前記候補多変量判別式を作成する際に用いる前記大腸癌状態情報に含まれる前記アミノ酸濃度データの組み合わせを選択する変数選択ステップと、

をさらに含み、前記候補多変量判別式作成ステップ、前記候補多変量判別式検証ステップおよび前記変数選択ステップを繰り返し実行して蓄積した前記検証結果に基づいて、複数の前記候補多変量判別式の中から前記多変量判別式として採用する前記候補多変量判別式を選出することで、前記多変量判別式を作成すること

を特徴とする請求項16から21のいずれか1つに記載の大腸癌評価方法。

- [23] 制御手段と記憶手段とを備え評価対象につき大腸癌の状態を評価する大腸癌評価装置と、アミノ酸の濃度値に関する前記評価対象のアミノ酸濃度データを提供する情報通信端末装置とを、ネットワークを介して通信可能に接続して構成された大腸癌評価システムであって、

前記情報通信端末装置は、

前記評価対象の前記アミノ酸濃度データを前記大腸癌評価装置へ送信するアミノ酸濃度データ送信手段と、

前記大腸癌評価装置から送信された前記大腸癌の前記状態に関する前記評価対象の評価結果を受信する評価結果受信手段と

を備え、

前記大腸癌評価装置の前記制御手段は、

前記情報通信端末装置から送信された前記評価対象の前記アミノ酸濃度データを受信するアミノ酸濃度データ受信手段と、

前記アミノ酸の濃度を変数としArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを前記変数として含む前記記憶手段で記憶した多変量判別式および前記アミノ酸濃度データ受信手段で受信した前記評価対象の前記アミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの前記濃度値に基づいて、当該多変量判別式の値である判別値を算出する判別値算出手段と、

前記判別値算出手段で算出した前記判別値に基づいて前記評価対象につき前記大腸癌の前記状態を評価する判別値基準評価手段と、

前記判別値基準評価手段での前記評価対象の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、

を備えたこと

を特徴とする大腸癌評価システム。

- [24] 制御手段と記憶手段とを備えた情報処理装置に実行させる、評価対象につき大腸癌の状態を評価する大腸癌評価プログラムであって、

前記制御手段に、

アミノ酸の濃度を変数としArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つを前記変数として含む前記記憶手段で記憶した多変量判別式および前記アミノ酸の濃度値に関する予め取得した前記評価対象のアミノ酸濃度データに含まれるArg, Cys, Orn, Trp, Glu, ABA, Val, Phe, Leu, Gln, Ile, Hisのうち少なくとも1つの前記濃度値に基づいて、当該多変量判別式の値である判別値を算出する判別値算出ステップと、

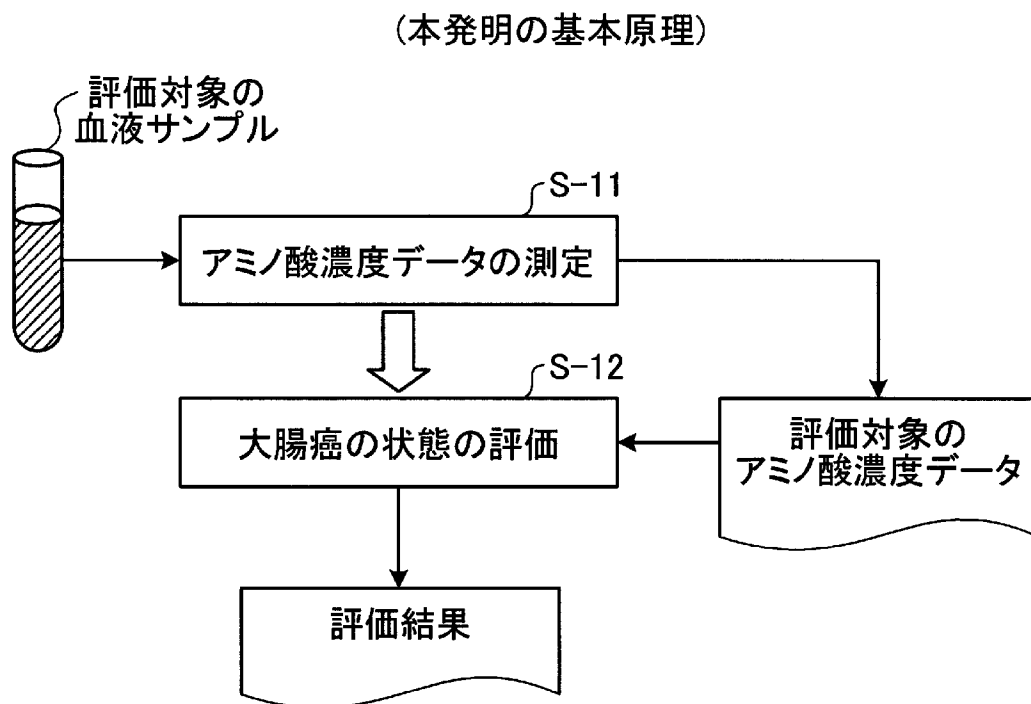
前記判別値算出ステップで算出した前記判別値に基づいて前記評価対象につき前記大腸癌の前記状態を評価する判別値基準評価ステップと

を実行させること

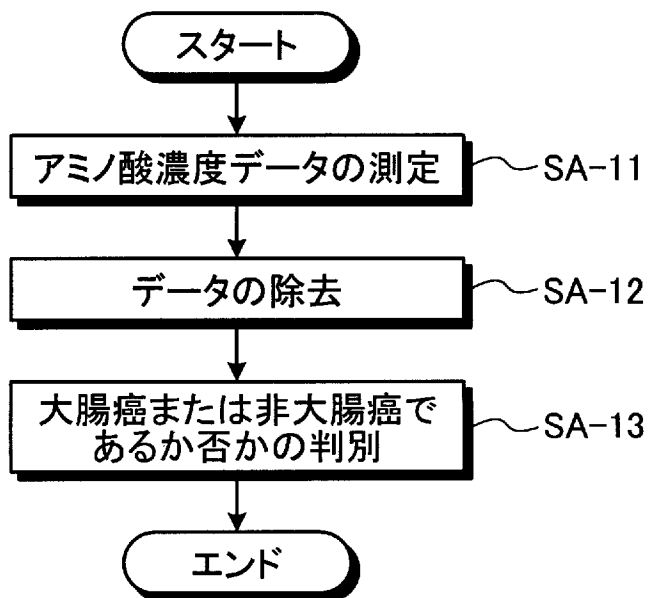
を特徴とする大腸癌評価プログラム。

- [25] 請求項24に記載の大腸癌評価プログラムを記録したこと
を特徴とするコンピュータ読み取り可能な記録媒体。

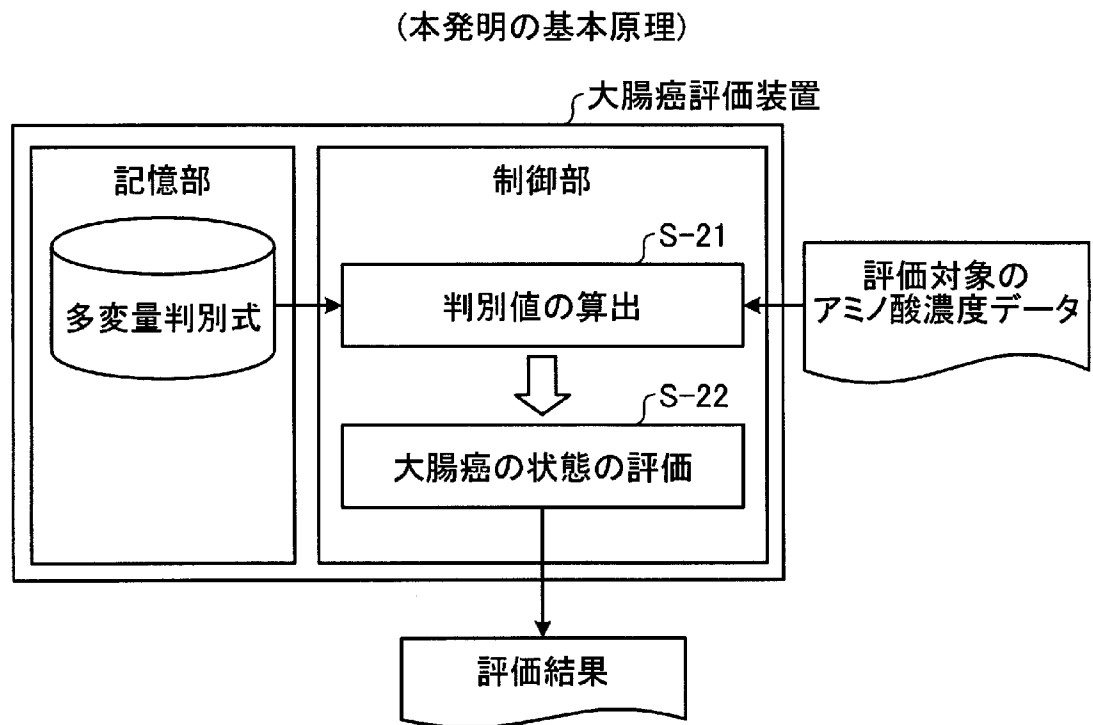
[図1]



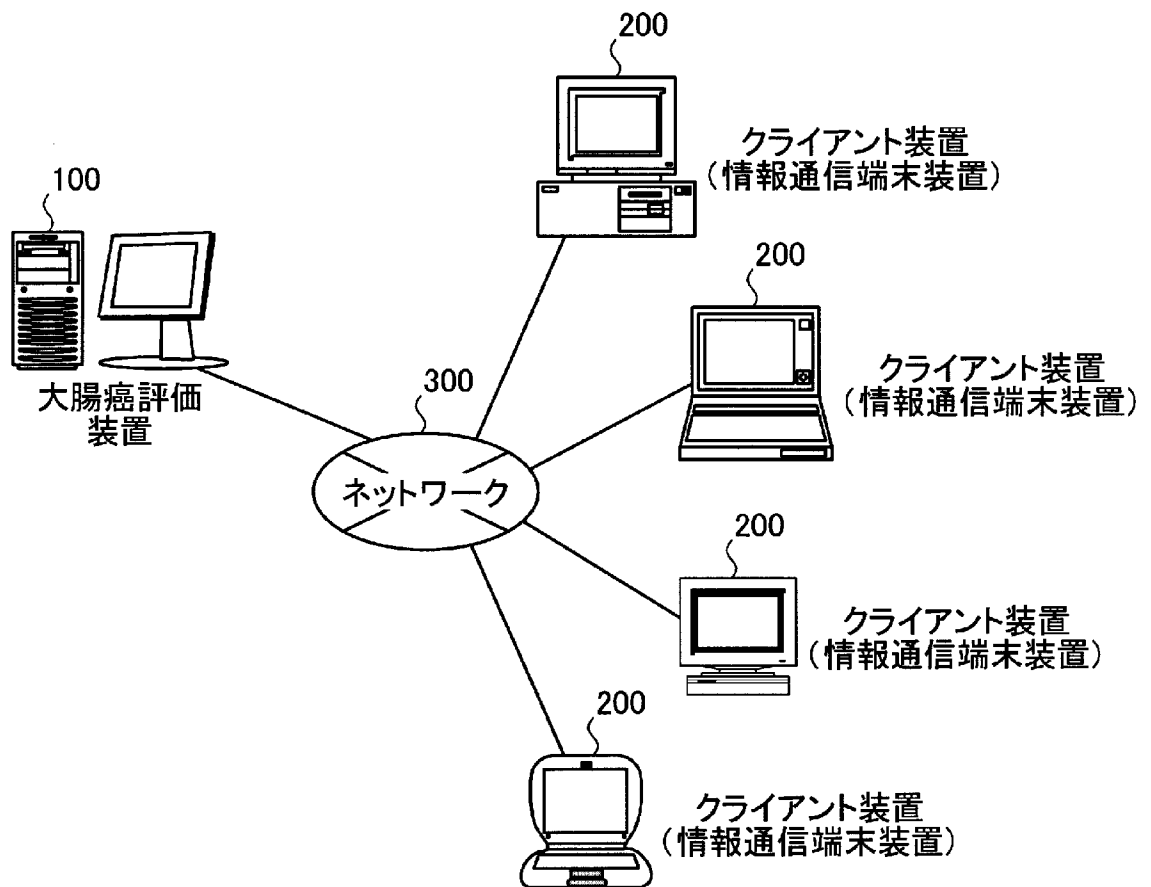
[図2]



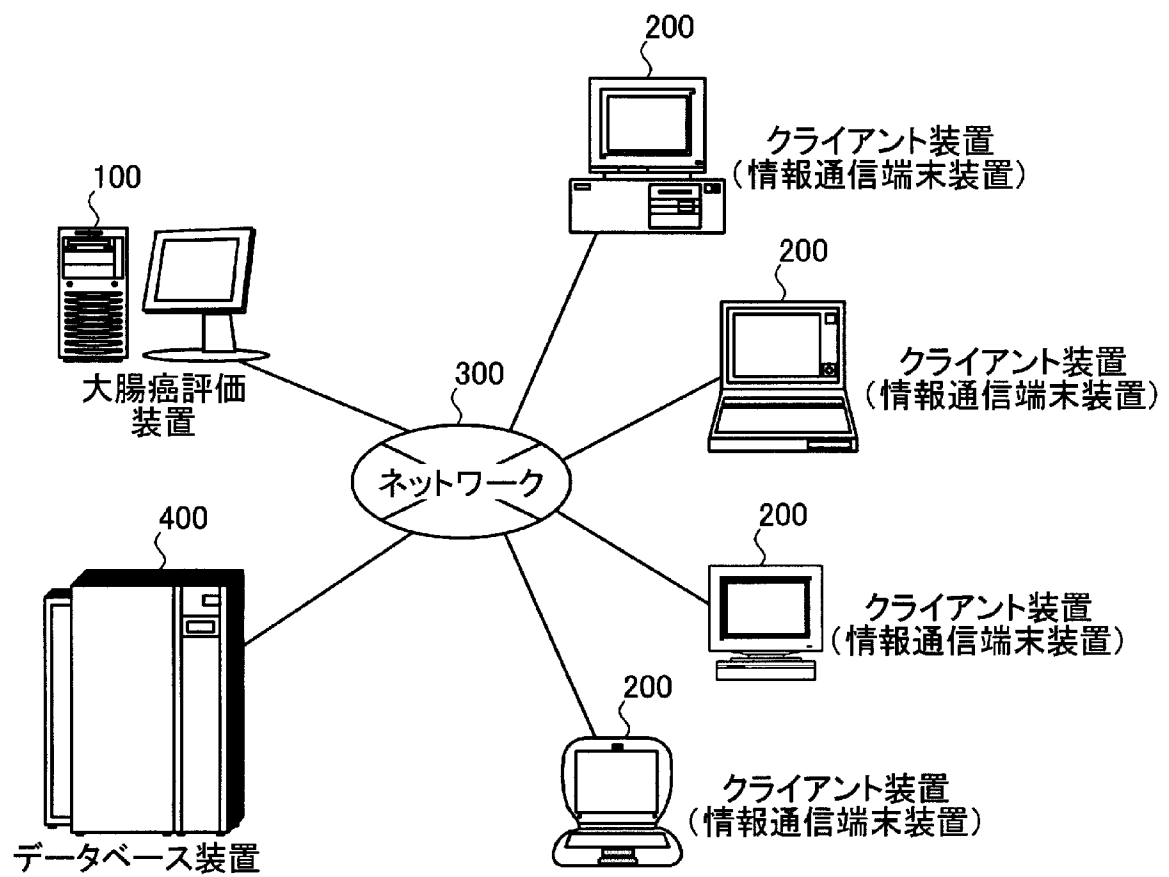
[図3]



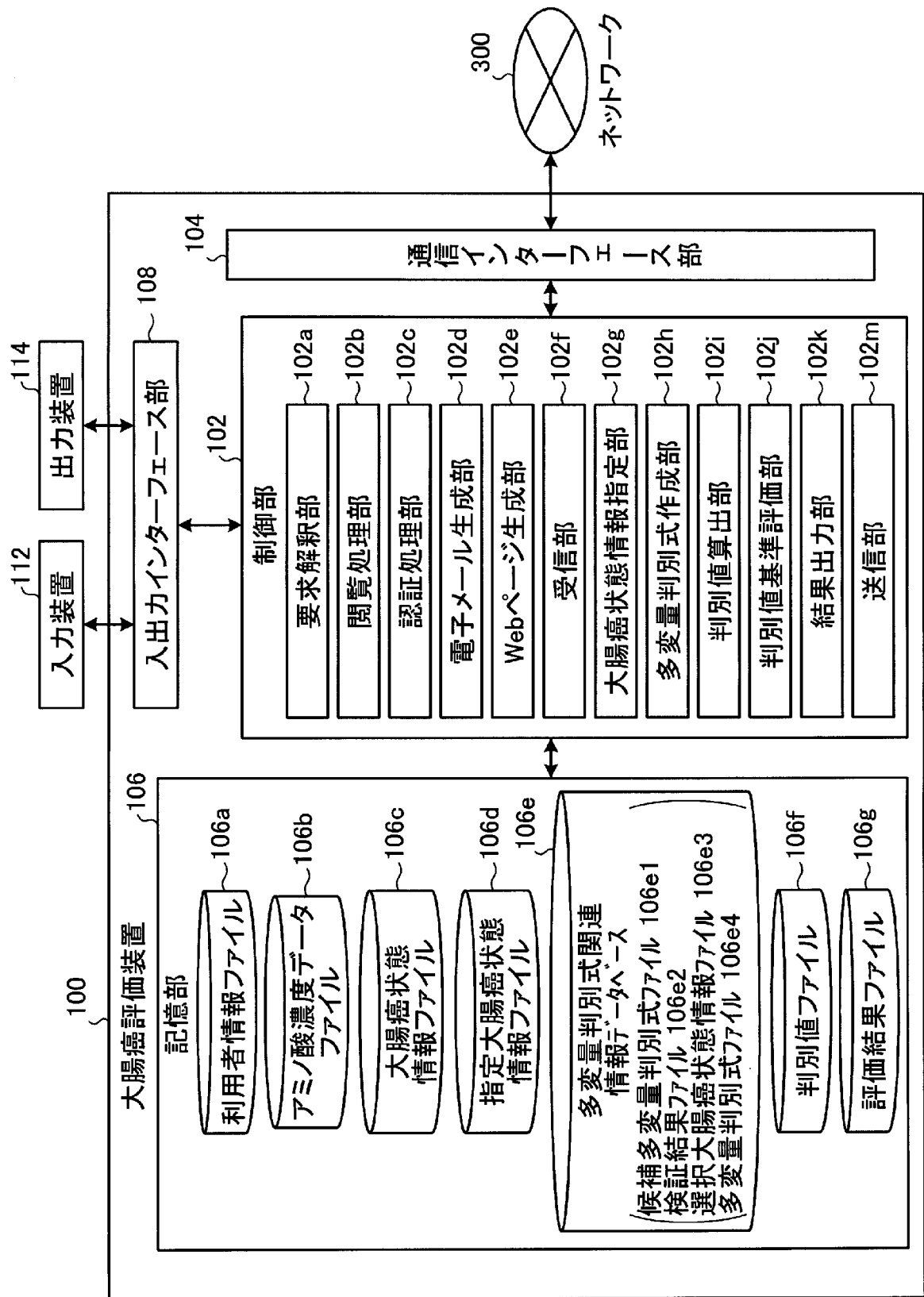
[図4]



[図5]



[図6]



[図7]

106a

利用者 ID	利用者 パスワード	氏名	所属先 ID	部門 ID	部門名	電子メール アドレス	...
.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.

[図8]

106b

個体(サンプル) 番号	アミノ酸濃度データ					
	Gly	Leu	Val	Ile	Phe	...
U-1	9.5	11.2	2.7	8.5	4.9	...
U-2	8.5	10.5	3.9	9.8	6.1	...
.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.

106c

[illegible]

[図10]

106d

個体(サンプル) 番号	大腸癌状態指標データ(T)	アミノ酸濃度データ			
	T_2	Gly	Leu	Phe	...
A-1	62.5	9.5	11.2	4.9	...
A-2	66.1	8.5	10.5	6.1	...
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

[図11]

106e1

ランク	候補多変量判別式
1	$F_1(\text{Gly, Leu, Phe, } \dots)$
2	$F_2(\text{Gly, Leu, Phe, } \dots)$
3	$F_3(\text{Gly, Leu, Phe, } \dots)$
⋮	⋮

[図12]

106e2

ランク	候補多変量判別式	検証結果
1	$F_k(\text{Gly, Leu, Phe, } \dots)$	1.22
2	$F_m(\text{Gly, Leu, Phe, } \dots)$	2.28
3	$F_l(\text{Gly, Leu, Phe, } \dots)$	2.95
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$

[図13]

106e3

個体(サンプル) 番号	大腸癌状態指標データ(T)	アミノ酸濃度データ		
	T_2	Leu	Phe	$\dots$
A-1	62.5	11.2	4.9	$\dots$
A-2	66.1	10.5	6.1	$\dots$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$

[図14]

106e4

ランク	多変量判別式	閾値	検証結果
1	$F_p(\text{Phe}, \dots)$	0.23	0.62
2	$F_p(\text{Gly}, \text{Leu}, \text{Phe})$	-2.12	1.02
3	$F_k(\text{Gly}, \text{Leu}, \text{Phe}, \dots)$	1.23	1.22
⋮	⋮	⋮	⋮

[図15]

106f

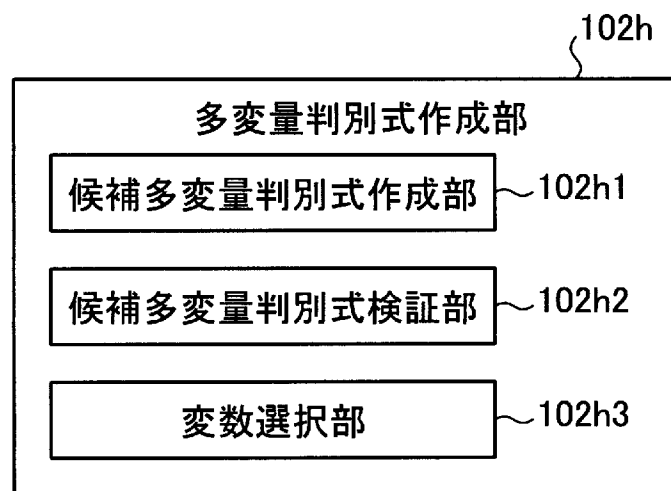
個体(サンプル) 番号	ランク	判別値
U-1	1	1.13
⋮	⋮	⋮

[図16]

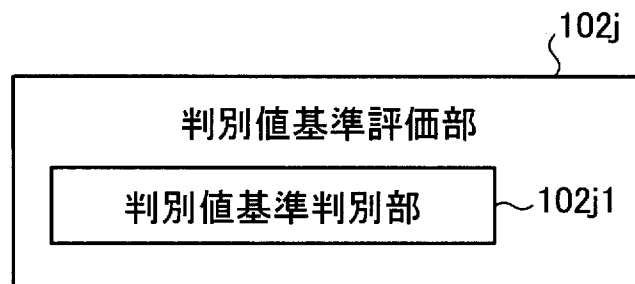
106g

個体(サンプル) 番号	アミノ酸濃度データ				判別値	評価結果
	Gly	Leu	Phe	...		
U-1	9.5	11.2	4.9	...		
U-2	8.5	10.5	6.1	...		
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

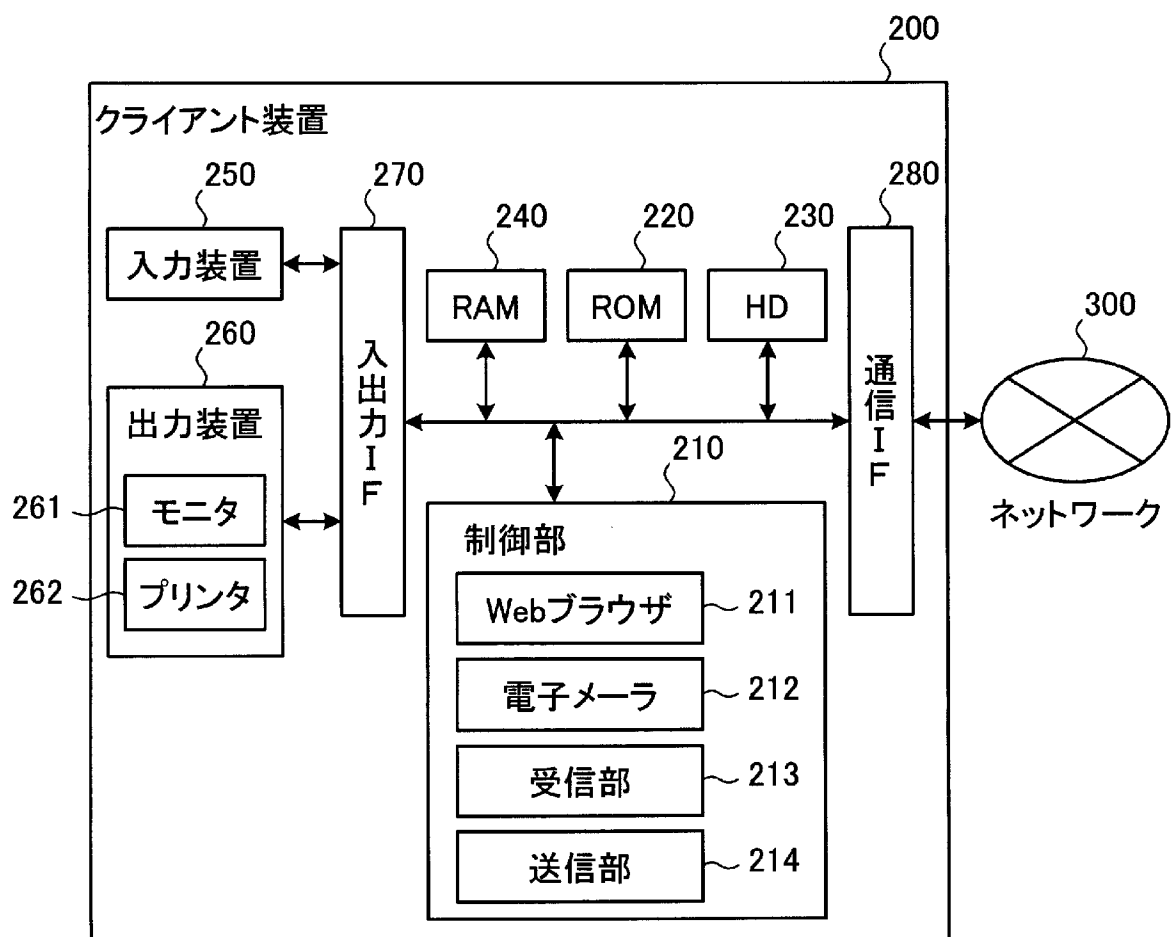
[図17]



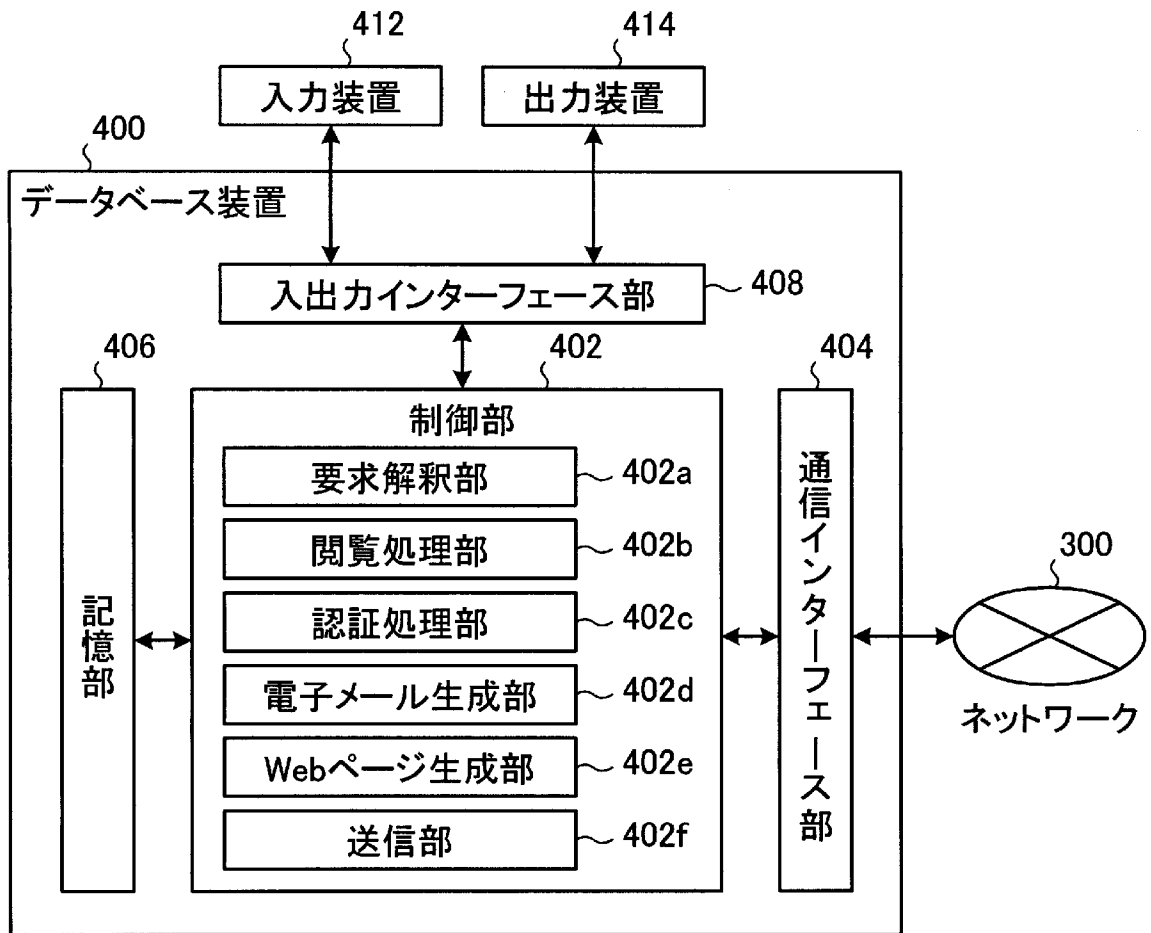
[図18]



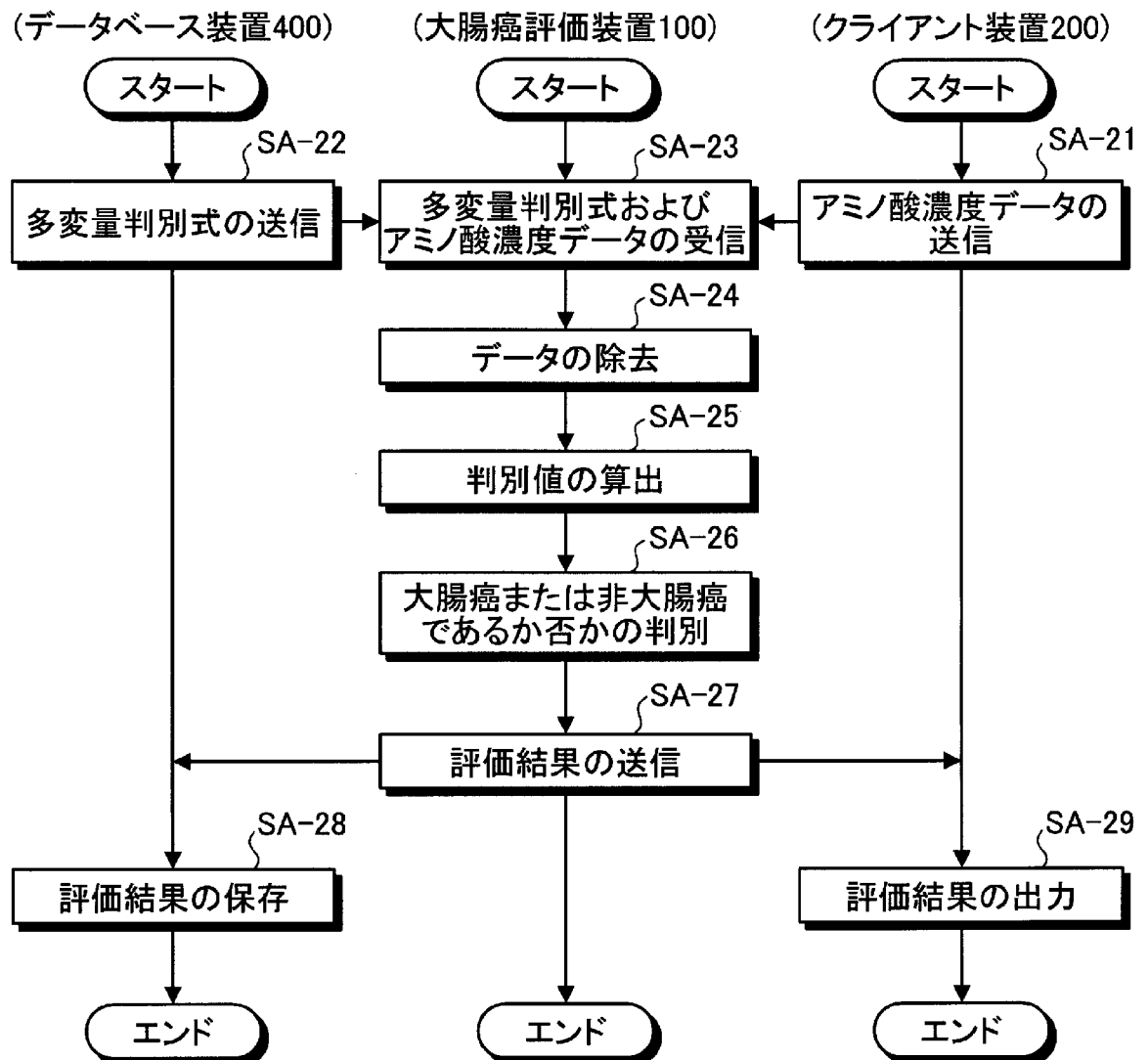
[図19]



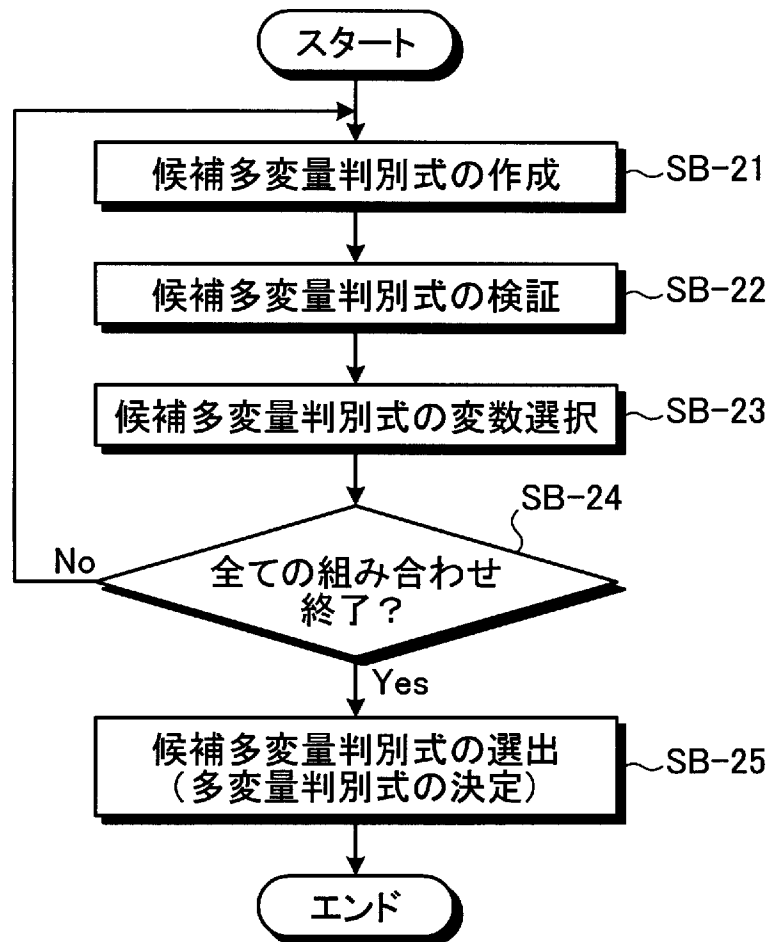
[図20]



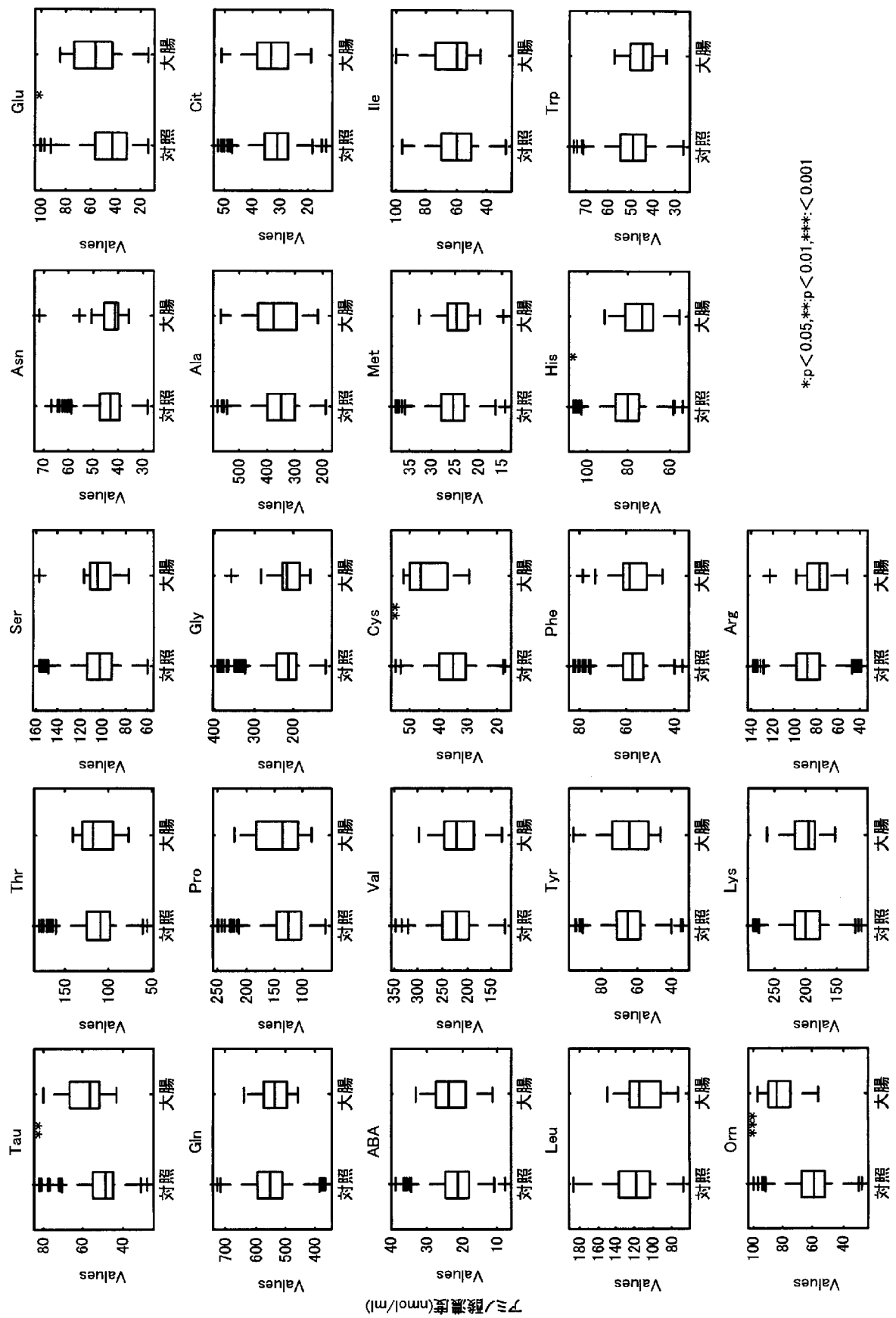
[図21]



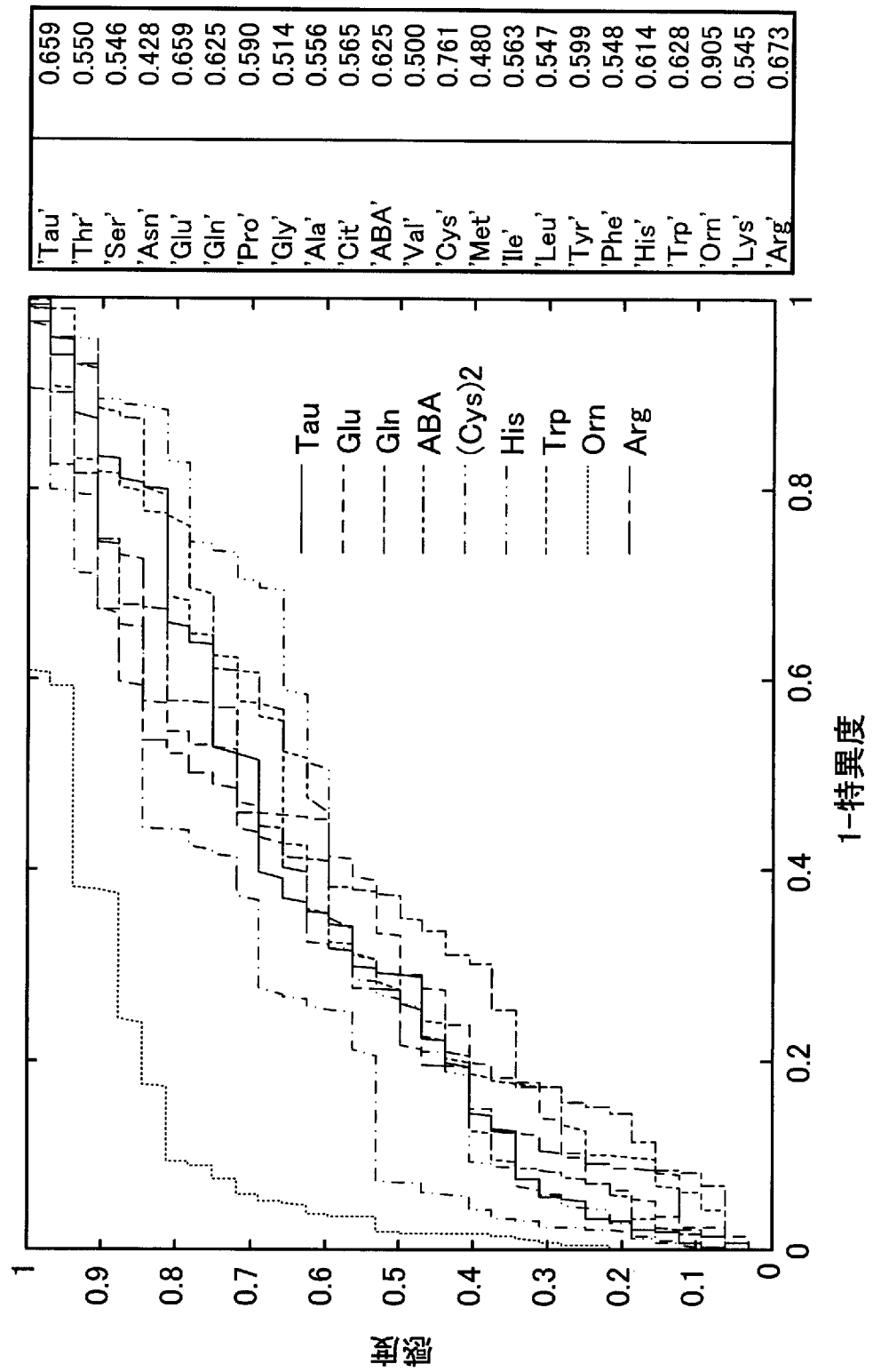
[図22]



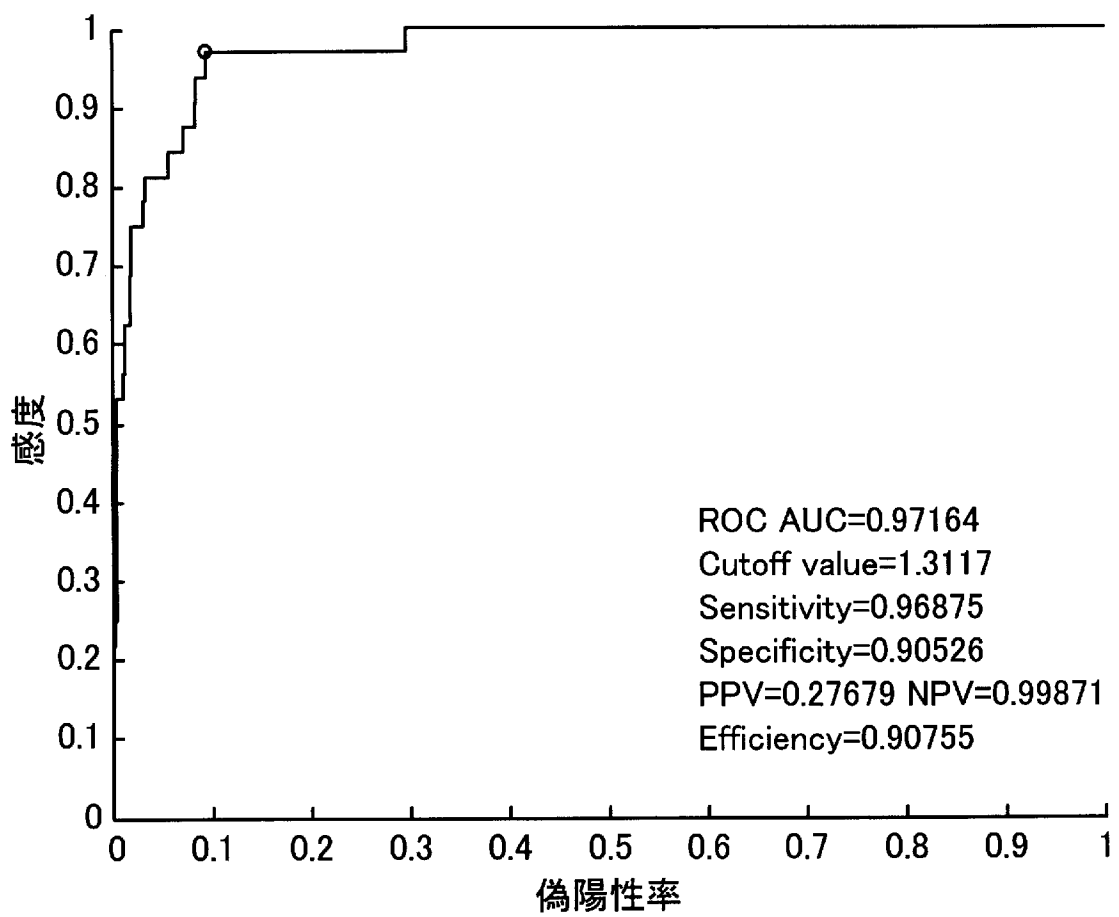
[図23]



[図24]



[図25]



[図26]

カットオフ値	感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率	正答率
0.8	1.000	0.000	0.036	1.000	0.036
0.9	1.000	0.008	0.036	1.000	0.044
1	1.000	0.077	0.039	1.000	0.110
1.1	1.000	0.336	0.053	1.000	0.360
1.2	1.000	0.678	0.104	1.000	0.690
1.25	0.969	0.805	0.157	0.999	0.811
1.3	0.969	0.894	0.254	0.999	0.896
1.31	0.969	0.902	0.270	0.999	0.904
1.32	0.906	0.917	0.290	0.996	0.917
1.33	0.844	0.930	0.310	0.994	0.927
1.35	0.844	0.942	0.351	0.994	0.938
1.4	0.750	0.974	0.522	0.990	0.966
1.5	0.531	0.992	0.708	0.983	0.975
1.75	0.094	1.000	1.000	0.967	0.967
2	0.031	1.000	1.000	0.965	0.965

[図27]

No.	式	ROC AUC
1	(Orn)/(Trp+His)+(ABA+Ile)/(Leu)	0.9729212
2	(Orn)/(Tyr+His)+(ABA+Ile)/(Leu)	0.9707244
3	(Tau)/(Gln)+(Orn+Ile)/(Leu+Trp)	0.969769
4	(Orn)/(Leu+His)+(Tau+Ile)/(Gln)	0.968693
5	(Orn)/(Tyr+Arg)+(ABA+Ile)/(Leu)	0.9666317
6	(Orn)/(Leu+Trp)+(Tau+Ile)/(Gln)	0.9664128
7	(Orn)/(His+Arg)+(ABA+Ile)/(Leu)	0.965907
8	(Cys)/(Gln)+(Orn+Ile)/(Leu+Trp)	0.965842
9	(Orn)/(Trp+His)+(Tau+ABA)/(Gln)	0.965474
10	(Orn+ABA+Ile)/(Leu+Tyr+His)	0.9654162
11	(Orn)/(His)+(Cys+ABA+Ile)/(Leu)	0.9651655
12	(Tau)/(Gln)+(Orn+Ile)/(Leu+His)	0.9651238
13	(Phe)/(Gln)+(Orn+Ile)/(Leu+Trp)	0.9650727
14	(Orn)/(Leu+His)+(Tau+Phe)/(Gln)	0.9650532
15	(Orn)/(Tyr+Trp)+(ABA+Ile)/(Leu)	0.9646747
16	(Orn)/(Leu+Arg)+(Tau+Ile)/(Gln)	0.9645978
17	(Orn)/(Trp+Arg)+(ABA+Ile)/(Leu)	0.9644844
18	(Orn)/(Trp+His)+(Cys+Ile)/(Leu)	0.9640515
19	(Orn)/(Leu+His)+(Cys+Ile)/(Gln)	0.9640099
20	(Orn)/(Leu+Trp)+(Cys+Ile)/(Gln)	0.9639834
21	(Tau)/(Gln)+(Orn+Ile)/(Leu+Arg)	0.9637854
22	(Orn)/(Trp+His)+(Cys+Tau)/(Gln)	0.9631876
23	(Orn+Cys+Ile)/(Leu+Trp+His)	0.9630811
24	(Orn)/(Leu+Trp)+(ABA+Ile)/(Gln)	0.963068
25	(Orn)/(Leu+Tyr)+(Tau+Ile)/(Gln)	0.9627966

[図28]

No.	式	ROC AUC
26	(Orn) / (Leu+His) + (Cys+Phe) / (Gln)	0.962194
27	(Orn) / (Leu+Trp) + (Ile+Phe) / (Gln)	0.9620874
28	(Orn) / (Trp+His) + (Tau+Phe) / (Gln)	0.9618648
29	(Orn+ABA+Ile) / (Leu+Tyr+Trp)	0.9616489
30	(Orn) / (Tyr+Arg) + (Cys+Ile) / (Leu)	0.9616003
31	(Orn) / (Tyr+Trp) + (Cys+Ile) / (Leu)	0.9615182
32	(Orn) / (Trp+Arg) + (Cys+Ile) / (Leu)	0.9610903
33	(Orn) / (Trp+His) + (Cys+ABA) / (Gln)	0.9610508
34	(Orn) / (Leu+Tyr) + (ABA+Ile) / (Gln)	0.9610204
35	(Orn) / (Leu+Tyr) + (Cys+Ile) / (Gln)	0.960809
36	(Orn) / (Leu+His+Arg) + (Tau) / (Gln)	0.9608005
37	(Orn) / (Leu+His) + (Cys+Tau) / (Gln)	0.9604735
38	(Orn) / (His) + (Tau+ABA) / (Leu+Arg)	0.9604524
39	(Tau) / (Gln) + (Orn+Ile) / (Leu+Tyr)	0.9604244
40	(Orn) / (Trp+His+Arg) + (Tau) / (Gln)	0.9604106
41	(Orn+ABA+Ile) / (Leu+Trp+Arg)	0.960349
42	(Ile) / (Leu) + (Orn+ABA) / (Tyr+Arg)	0.9602244
43	(Ile) / (Leu) + (Orn+Cys) / (Trp+His)	0.960211
44	(Orn) / (Tyr+His) + (Cys+Ile) / (Leu)	0.9601099
45	(Orn) / (Trp+His) + (Tau+Asn) / (Gln)	0.9600795
46	(Orn) / (Trp+His) + (Tau+Met) / (Gln)	0.9600456
47	(Orn) / (Leu+Arg) + (Tau+Phe) / (Gln)	0.9596603
48	(Orn) / (His) + (Cys+Ile) / (Leu)	0.9595391
49	(Orn+Cys+Ile) / (Leu+Trp+Arg)	0.9594953
50	(Orn) / (Trp+Arg) + (Ile+Met) / (Leu)	0.9594765

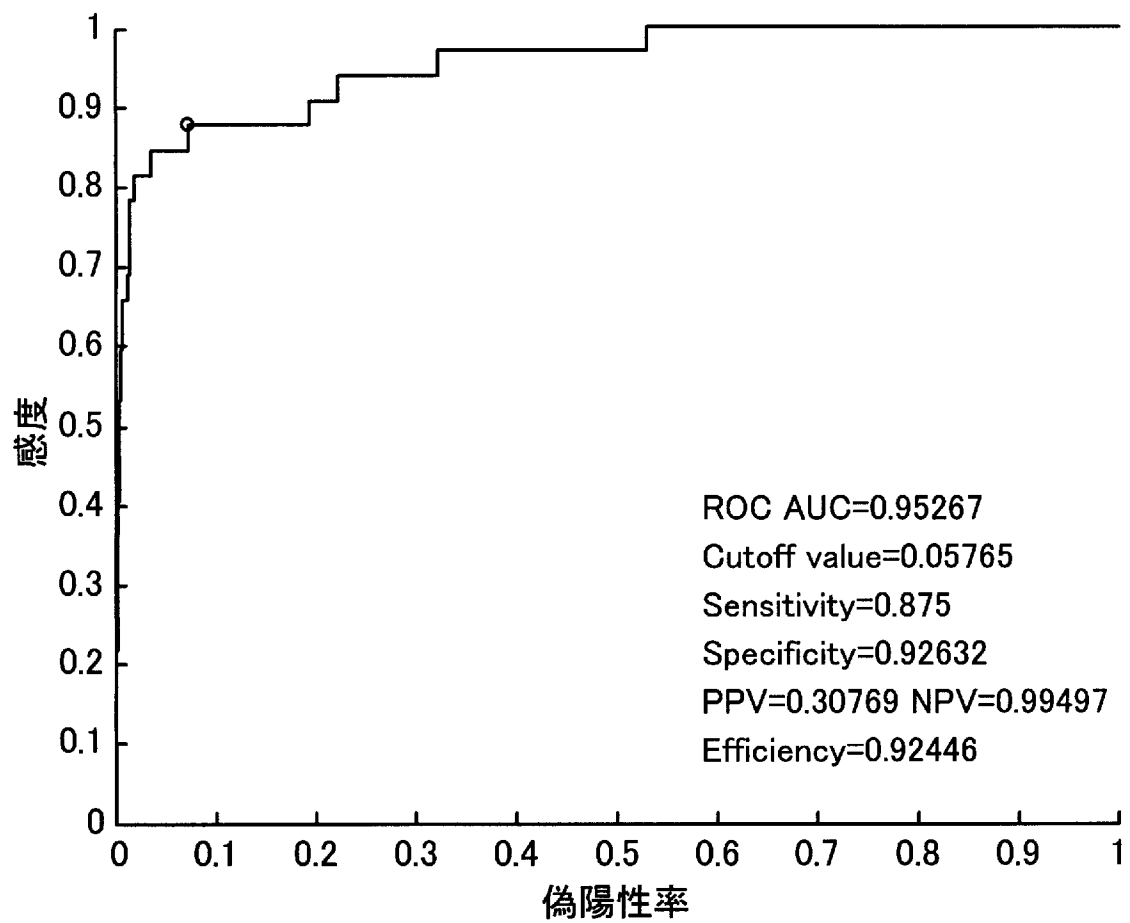
[図29]

No.	式	ROC_AUC
51	(Orn+ABA+Ile) / (Leu+Tyr+Arg)	0.9593855
52	(Orn) / (Leu+Arg) + (ABA+Ile) / (Gln)	0.959356
53	(Ile) / (Leu) + (Orn+ABA) / (Trp+Arg)	0.95911
54	(Orn) / (Leu+Arg) + (Cys+Ile) / (Gln)	0.9590267
55	(Orn) / (Tyr+His) + (Tau+ABA) / (Gln)	0.9589905
56	(Orn) / (His) + (Tau+Ile) / (Leu+Trp)	0.9589676
57	(Orn) / (His+Arg) + (Tau+ABA) / (Gln)	0.9589056
58	(Orn) / (Leu+Trp+His) + (Phe) / (Gln)	0.9588068
59	(Orn) / (Tyr+His) + (Cys+Tau) / (Gln)	0.9585067
60	(Orn) / (Trp+Arg) + (Ile+Phe) / (Leu)	0.958397
61	(Cys) / (Gln) + (Orn+Ile) / (Leu+Tyr)	0.958313
62	(Orn+Cys+Ile) / (Leu+Tyr+Trp)	0.958144
63	(Orn) / (Trp+His) + (Tau) / (Gln)	0.9581115
64	(Orn) / (Leu+Tyr) + (Ile+Phe) / (Gln)	0.9581049
65	(Orn) / (Leu+Arg) + (ABA+Phe) / (Gln)	0.9580841
66	(Orn) / (His+Arg) + (Cys+Tau) / (Gln)	0.9580381
67	(Ile) / (Leu) + (Orn+Cys) / (Trp+Arg)	0.958025
68	(Orn) / (Tyr+Arg) + (Ile+Met) / (Leu)	0.9579553
69	(Orn+Cys+Ile) / (Leu+Tyr+His)	0.9579214
70	(ABA) / (Gln) + (Orn+Ile) / (Leu+Tyr)	0.9577225
71	(Ile) / (Gln) + (Orn+ABA) / (Leu+Tyr)	0.9577105
72	(Ile) / (Leu) + (Orn+Cys) / (Tyr+Arg)	0.9575719
73	(Orn) / (Trp+His) + (ABA+Phe) / (Gln)	0.9575658
74	(Orn) / (Tyr+His+Arg) + (Tau) / (Gln)	0.9575348
75	(Ile) / (Leu) + (Orn+Cys) / (Tyr+His)	0.9573973

[図30]

No.	式	ROC AUC
76	(Orn)/(Tyr+His)+(Cys+ABA)/(Gln)	0.957391
77	(Orn)/(Trp+His)+(Tau+Glu)/(Gln)	0.9572892
78	(Tau)/(Gln)+(Orn+ABA)/(Tyr+His)	0.9571975
79	(Orn)/(Trp+His)+(Tau+Ile)/(Gln)	0.9571792
80	(Phe)/(Gln)+(Orn+Ile)/(Leu+Tyr)	0.9571721
81	(Orn+Cys+Ile)/(Leu+Tyr+Arg)	0.95713
82	(Orn)/(Trp+His)+(Cys)/(Leu+Arg)	0.9569346
83	(Orn)/(Leu+Tyr+Trp)+(Ile)/(Gln)	0.9567362
84	(Orn)/(Trp+His)+(Asn+ABA)/(Gln)	0.9567113
85	(Orn)/(His)+(Tau+Phe)/(Leu+Arg)	0.9566877
86	(Orn)/(Tyr+Trp+His)+(Tau)/(Gln)	0.9566798
87	(Orn)/(Trp+His)+(Tau)/(Tyr+Gln)	0.9566094
88	(Orn+Cys+Ile)/(Leu+His+Arg)	0.9565604
89	(Ile)/(Leu)+(Orn+Tau)/(Trp+Arg)	0.9565497
90	(Orn)/(Tyr+His)+(Tau+Phe)/(Gln)	0.9565432
91	(Orn)/(His+Arg)+(Tau+Phe)/(Gln)	0.9565007
92	(Orn)/(His)+(Tau+ABA)/(Trp+Arg)	0.9564974
93	(Orn+Cys)/(Leu+Tyr+Trp+Gln)	0.956456
94	(Orn)/(Trp+His)+(Tau)/(Leu+Gln)	0.9564466
95	(Orn)/(Leu+Arg)+(Cys+Phe)/(Gln)	0.9563473
96	(Ile)/(Gln)+(Orn+Cys)/(Leu+His)	0.9563302
97	(Orn+Tau+Ile)/(Leu+Trp+Arg)	0.9562989
98	(Orn)/(His)+(Tau+Ile)/(Leu+Arg)	0.9561678
99	(Orn)/(Leu+Trp+Arg)+(Tau)/(Gln)	0.9560128
100	(Orn)/(Tyr+His)+(Tau+Glu)/(Gln)	0.9559924

[図31]



[図32]

カットオフ値	感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率	正答率
0.00001	1.000	0.007	0.036	1.000	0.043
0.0001	1.000	0.081	0.039	1.000	0.114
0.001	1.000	0.370	0.056	1.000	0.392
0.0025	0.969	0.530	0.072	0.998	0.546
0.005	0.969	0.647	0.093	0.998	0.658
0.01	0.938	0.750	0.123	0.997	0.756
0.025	0.875	0.844	0.174	0.994	0.846
0.05	0.875	0.920	0.292	0.995	0.919
0.075	0.844	0.942	0.351	0.994	0.938
0.1	0.844	0.956	0.415	0.994	0.952
0.25	0.688	0.987	0.667	0.988	0.976
0.5	0.438	0.995	0.778	0.979	0.975
0.75	0.344	0.998	0.846	0.976	0.974
1	0.000	1.000	0.000	0.964	0.964

[図33]

No.	式	ROC AUC
1	'1.0597+0.19024*Orn-0.012059*Gln-0.17162*Trp-0.10994*Cit'	0.952663
2	'-0.62797+0.19297*Orn-0.013264*Gln-0.20242*Trp+0.06429*Phe-0.11636*Cit'	0.955953
3	'-4.9691+0.18505*Orn-0.15816*Trp-0.13554*Cit'	0.947222
4	'-0.33517+0.16031*Orn-0.013619*Gln-0.1532*Trp	0.947661
5	'-6.6186+C.18762*Orn-0.18397*Trp+0.049261*Phe-0.14526*Cit'	0.950329
6	'-1.9858+0.16305*Orn-0.015063*Gln-0.18187*Trp+0.059923*Phe'	0.949123
7	'0.36783+0.19183*Orn-0.013353*Gln+0.056296*ABA-0.1766*Trp-0.10478*Cit'	0.956889
8	'-1.1852+0.19595*Orn-0.014602*Gln-0.05731*ABA-0.20832*Trp+0.06272*Phe-0.11707*Cit'	0.961184
9	'-1.0688+0.16241*Orn-0.014915*Gln+0.062106*ABA-0.15725*Trp'	0.955994
10	'0.91995+0.18679*Orn-0.011732*Gln-0.18972*Trp+0.021537*Ile-0.12007*Cit'	0.954057
11	'0.23231+0.18612*Orn-0.011924*Gln-0.18661*Trp+0.0042603*Ala-0.10421*Cit'	0.954313
12	'-2.6274+0.18271*Orn-0.1293*Trp-0.048276*His-0.12538*Cit'	0.95117
13	'0.89634+0.1869*Orn-0.011826*Gln-0.18279*Trp-0.0059253*Pro-0.11119*Cit'	0.95318
14	'-3.7855+0.18252*Orn-0.14982*Trp-0.061453*His+0.056233*Phe-0.13184*Cit'	0.955044
15	'-1.493+0.19054*Orn-0.013175*Gln-0.21731*Trp+0.064624*Phe+0.0040337*Ala-0.11307*Cit'	0.957822
16	'-3.1318+0.19118*Orn-C.16427*Trp-0.020824*Ser-0.1299*Cit'	0.944371
17	'-5.1136+0.18227*Orn-C.17816*Trp+0.023633*Ile-0.14318*Cit'	0.948867
18	'0.50219+0.18932*Orn-0.011982*Gln-0.18118*Trp-0.093705*His+0.066331*Phe-0.11348*Cit'	0.957785
19	'-5.9217+0.18264*Orn-0.17654*Trp+0.0047172*Ala-0.12834*Cit'	0.949635
20	'-5.9845+0.18538*Orn+0.043463*ABA-0.16113*Trp-0.13253*Cit'	0.950914
21	'-0.19062+0.19081*Orn-0.013299*Gln-0.17869*Trp+0.068797*Phe-0.11296*Cit-0.027384*Trp'	0.9553
22	'1.7522+0.1933*Orn-0.011294*Gln-0.17284*Trp-0.012728*Ser-0.10834*Cit'	0.949232
23	'-1.3495+0.15735*Orn-0.013364*Gln-0.1726*Trp+0.0054015*Ala'	0.951937
24	'1.7943+0.18848*Orn-0.011147*Gln-0.15513*Trp-C.025102*His-0.10605*Cit'	0.953728
25	'0.4897+0.18834*Orn-0.012915*Gln-0.18562*Trp+0.0082598*Lys-0.1059*Cit'	0.953801

[図34]

No.	式	ROC AUC
26	'1.4545+0.13839*Orn-0.011876*Gln-0.15661*Trp-0.10861*Cit-0.017089*Trp'	0.951645
27	'-5.0907+0.18233*Orn-C.17198*Trp+0.007056*Pro-0.13684*Cit'	0.948784
28	'-0.86724+0.19074*Orn-0.013074*Gln-0.20998*Trp+0.0047195*Pro+0.063547*Phe-0.11752*Cit'	0.956104
29	'-2.5134+C.16558*Orn-0.016584*Gln+0.060756*Ala-0.1857*Trp+C.058068*Phe'	0.958297
30	'1.225+0.19064*Orn-0.011951*Gln-0.17005*Trp-0.10839*Cit-C.0032631*Thr'	0.95212
31	'-0.36892+0.19017*Orn-0.01166*Arg-0.012947*Gln-0.19466*Trp+0.066682*Phe-0.11034*Cit'	0.955117
32	'-0.19772+0.1949*Orn-0.012777*Gln-0.20238*Trp+0.063666*Phe-0.0080481*Ser-0.11703*Cit'	0.954423
33	'1.0345+0.1901*Orn-0.012069*Gln-0.17138*Trp-0.1101*Cit+0.00015684*Gly'	0.952705
34	'1.0626+0.1302*Orn-0.00014556*Arg-0.012054*Gln-0.1715*Trp-0.10981*Cit'	0.952558
35	'-0.34326+0.19346*Orn-0.013161*Gln-0.20004*Trp+0.064678*Phe-0.11563*Cit-0.0052077*Thr'	0.955409
36	'-0.70583+0.19208*Orn-0.013056*Gln-0.20755*Trp+0.0073091*Ala+0.062454*Phe-0.12114*Cit'	0.956213
37	'-0.86119+0.19266*Orn-0.013687*Gln-0.2088*Trp+0.062181*Phe+0.0041376*Lys-0.11671*Cit'	0.956287
38	'-0.86573+0.19176*Orn-0.013401*Gln-0.20062*Trp+0.06528*Phe-0.11935*Cit+0.0013163*Gly'	0.956652
39	'-4.246+0.18429*Orn-0.013708*Trp-0.13758*Cit-0.024293*Trp'	0.946491
40	'0.96984+0.15932*Orn-0.012109*Gln-0.13075*Trp-0.039503*His'	0.949963
41	'-1.2405+0.15051*Orn-0.03049*Arg-0.013622*Gln-0.16471*Trp+0.067398*Phe'	0.947149
42	'0.12526+0.15989*Orn-0.018679*Arg-0.012555*Gln-0.14057*Trp'	0.94587
43	'-7.9875+C.15146*Orn-0.13507*Trp'	0.934942
44	'-4.4549+0.18596*Orn-0.15547*Trp-0.13278*Cit-0.0068176*Thr'	0.946199
45	'-0.99956+0.15938*Orn-0.014639*Gln-0.17302*Trp+0.010769*Lys'	0.949379
46	'-0.48082+0.15945*Orn-0.01276*Gln-0.15446*Trp-0.049126*His+C.061864*Phe'	0.951279
47	'-4.6936+0.18256*Orn-0.0075361*Arg-0.15164*Trp-0.12759*Cit'	0.946564
48	'0.43829+0.16552*Orn-0.012749*Gln-0.15683*Trp-0.013978*Ser'	0.944408
49	'0.24932+0.16013*Orn-0.013521*Gln-0.1533*Trp-0.024048*Trp'	0.946564
50	'-1.3822+0.16307*Orn-0.014825*Gln-0.14892*Trp+0.067847*Phe-0.042167*Trp'	0.947259

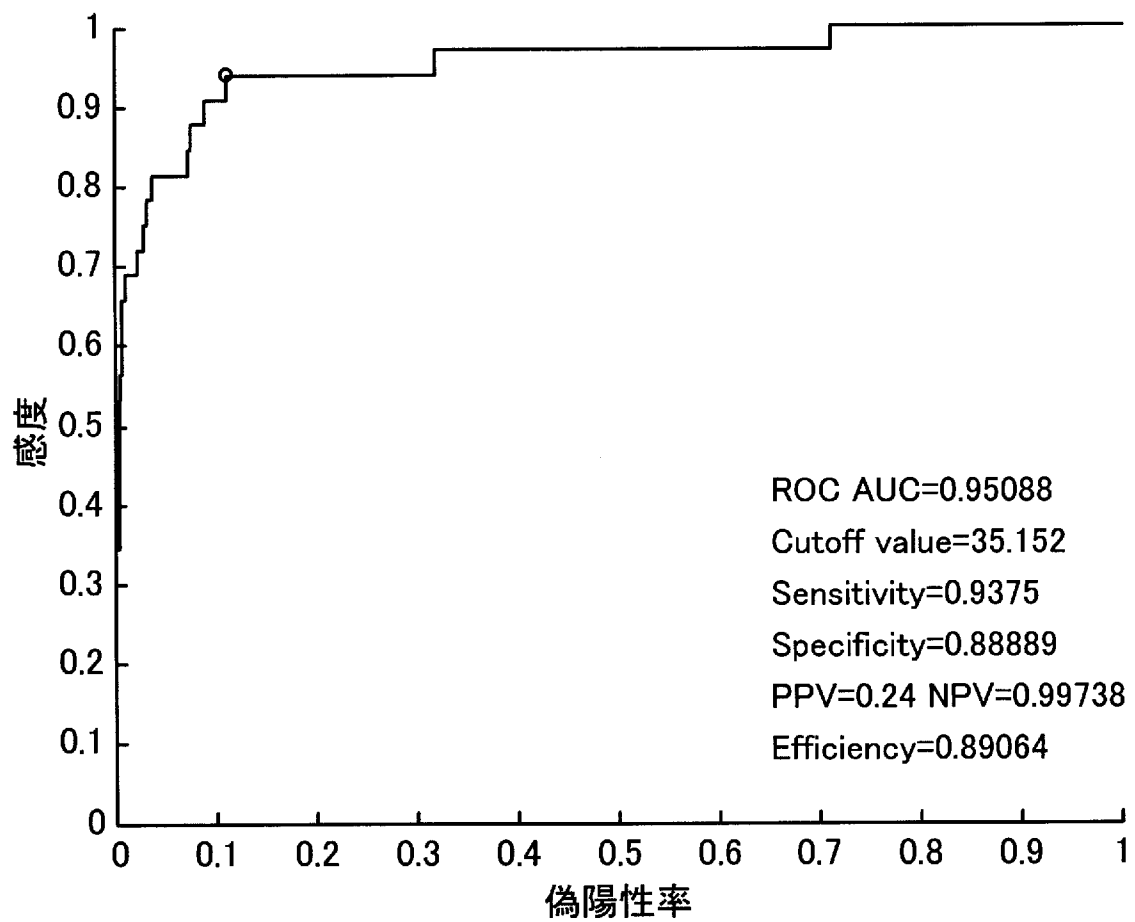
[図35]

N ₂	ΣF_i	ROC AUC
51	'-4.8349+0.18554*Orn-0.15933*Trp-0.13441*Cit-0.0067673*Gly	0.947149
52	'-4.8603+0.18529*Orn-0.15687*Trp-0.0008343*Lys-0.13599*Cit	0.947295
53	'-2.9948+0.16126*Orn-0.014872*Gln-0.20062*Trp+0.060281*Phe+0.0050703*Ala	0.952705
54	'-7.453+0.18887*Orn+0.042169*ABA-0.18794*Trp+0.047698*Phe-0.14508*Cit	0.954167
55	'-0.37129+0.15704*Orn-0.013625*Gln-0.16151*Trp+0.0047127*Pro	0.948611
56	'-7.6305+0.18679*Orn-0.20215*Trp+0.050276*Phe+0.0044727*Ala-0.13929*Cit	0.953509
57	'0.17765+0.16314*Orn-0.013335*Gln-0.15017*Trp-0.0088363*Thr	0.945614
58	'-5.0825+0.19255*Orn-0.018796*Trp+0.048478*Phe-0.017686*Ser-0.13891*Cit	0.948099
59	'-6.042+0.18556*Orn-0.15521*Trp+0.052492*Phe-0.14234*Cit-0.031047*Ty	0.949963
60	'-0.38908+0.15742*Orn-0.013602*Gln-0.15965*Trp+0.008778*He	0.947661
61	'-4.3449+0.15182*Orn-0.10046*Trp-0.066762*His	0.943421
62	'-6.8822+0.18567*Orn-0.19404*Trp+0.0061579*Pro+0.048721*Phe-0.14411*Cit	0.951352
63	'-0.27187+0.16076*Orn-0.013583*Gln-0.15391*Trp-0.00035678*Gly	0.947479
64	1.3895-0.19631*Orn-0.012436*Gln+0.062974*ABA-0.17712*Trp-0.019513*Ser-0.10334*Cit	0.953655
65	'-5.9752+0.18141*Orn-0.018686*Arg-0.17078*Trp+0.054062*Phe-0.12934*Cit	0.949300
66	'-0.38566+0.18617*Orn-0.013147*Gln+0.06487*ABA-0.19057*Trp+0.0038119*Ala-0.098992*Cit	0.958626
67	'-2.0205+0.16*Orn-0.014537*Gln+0.060819*ABA-0.17644*Trp+0.0043859*Ala	0.95731
68	'-3.2689+0.17896*Orn-0.14656*Trp-0.068112*His+0.0058643*Ala-0.11539*Cit	0.954423
69	1.2408+0.19066*Orn-0.012472*Gln+0.060086*ABA-0.15646*Trp-0.030976*His-0.099731*Cit	0.959832
70	'-6.7105+0.18631*Orn-0.19312*Trp+0.013396*He+0.046083*Phe-0.14697*Cit	0.950841
71	'-5.9919+0.18349*Orn-0.18048*Trp+0.050167*Phe-0.14207*Cit-0.0056545*Thr	0.949708
72	'-1.3264+0.16618*Orn-0.01469*Gln-0.17872*Trp+0.061009*Phe-0.01139*Thr	0.945833
73	'0.26189+0.16224*Orn-0.013419*Gln+0.065505*ABA-0.13206*Trp-0.043164*His	0.960599
74	'-3.8748+0.19309*Orn+0.054421*ABA-0.16795*Trp-0.026841*Ser-0.12659*Cit	0.949232
75	'-5.9605+0.18866*Orn-0.1758*Trp+0.052691*Phe-0.0059375*Lys-0.14516*Cit	0.950329

[図36]

No.	式	ROC AUC
76	'-3.6609+0.18366*Orn-0.049392*ABA-0.12934*Trp-0.052348*His-0.12181*Cit'	0.956542
77	'0.79603+0.18983*Orn-0.013171*Gln+0.057105*ABA-0.15863*Trp-0.10377*Cit-0.019469*Tyr'	0.956287
78	'0.38453+0.18947*Orn-0.012953*Gln+C.048911*ABA-0.18638*Trp+0.01325*Ile-0.11341*Cit'	0.957675
79	'0.20233+0.18929*Orn-0.012963*Gln+0.05165*ABA-0.18359*Trp+0.0042339*Pro-0.10554*Cit'	0.956615
80	'-4.5935+0.18065*Orn-0.16928*Trp-0.072122*His+0.058561*Phe+0.0060604*Ala-0.12245*Cit'	0.958077
81	'-2.5999+0.16032*Orn-0.014562*Gln-0.16002*Trp+0.07434*Phe+0.0081323*Ala-0.066997*Tyr'	0.954861
82	'0.80244-0.19244*Orn-0.013289*Gln+0.060329*ABA-0.17175*Trp-0.10032*Cit-0.0084982*Thr'	0.955811
83	'-2.0758+0.16078*Orn-0.015055*Gln-0.18821*Trp+0.0039593*Pro+0.059722*Phe'	0.950037
84	'-1.4646+0.16666*Orn-0.014343*Gln-0.18327*Trp+0.050469*Phe-0.0097622*Ser'	0.946857
85	'-2.2936+0.16321*Orn-0.015806*Gln-0.19365*Trp+0.050832*Phe+0.0069721*Lys'	0.951608
86	'-6.6156+0.18764*Orn-0.18399*Trp+0.049255*Phe-0.14524*Cit-1.3414e-005*Gly'	0.950329
87	'-2.3593+0.1797*Orn-0.14439*Trp+0.0085166*Pro-0.05413*His-0.1283*Cit'	0.952961
88	'-0.055318+0.16871*Orn-0.013838*Gln+0.067216*ABA-0.16055*Trp-0.019453*Ser'	0.953034
89	'-5.4895-0.15188*Orn-0.11904*Trp-0.082365*His+0.054054*Phe'	0.94375
90	'-4.7695+0.1851*Orn+0.050884*ABA-0.15064*Trp-0.065714*His+0.054883*Phe-0.13124*Cit'	0.961221
91	'-2.6989+0.17927*Orn-0.14894*Trp-0.048845*His+0.023611*Ile-0.13275*Cit'	0.951499
92	'-0.24475+0.16569*Orn-0.014697*Gln+0.068022*ABA-0.15068*Trp-0.014227*Thr'	0.953216
93	'0.1744+0.19354*Orn+0.0060791*Arg-0.013552*Gln+0.058702*ABA-0.16192*Trp-0.10964*Cit'	0.957493
94	'0.12102+0.19088*Orn-0.013632*Gln+0.054013*ABA-0.18264*Trp+0.0037109*Lys-0.10348*Cit'	0.957237
95	'-1.9597+0.16436*Orn-0.015123*Gln-0.17905*Trp-0.0047964*Ile+0.061315*Phe'	0.948904
96	'-2.16+0.16195*Orn-0.015172*Gln-0.18042*Trp+0.060702*Phe+0.0008815*Gly'	0.949525
97	'-1.0311+0.18756*Orn-0.013545*Trp-0.045482*His-0.019204*Ser-0.12137*Cit'	0.947588
98	'0.38451+0.1919*Orn-0.013548*Gln+0.056297*ABA-0.17674*Trp-0.10468*Cit-0.00010079*Gly'	0.956615
99	'-6.2736+0.14951*Orn-0.029538*Arg-0.11428*Trp'	0.936075
100	'0.21752+0.15561*Orn-0.011558*Gln-0.14842*Trp-0.049448*His+0.0083779*Ala'	0.955263

[図37]



[図38]

カットオフ値	感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率	正答率
-700	1.000	0.000	0.036	1.000	0.036
-300	1.000	0.242	0.047	1.000	0.269
-200	0.969	0.484	0.066	0.998	0.502
-100	0.938	0.683	0.100	0.997	0.692
-50	0.938	0.780	0.138	0.997	0.786
0	0.938	0.854	0.194	0.997	0.857
5	0.938	0.861	0.201	0.997	0.864
10	0.938	0.863	0.204	0.997	0.866
15	0.938	0.867	0.208	0.997	0.869
20	0.938	0.875	0.219	0.997	0.877
30	0.938	0.884	0.233	0.997	0.886
40	0.906	0.894	0.242	0.996	0.894
50	0.875	0.910	0.267	0.995	0.909
100	0.813	0.942	0.342	0.993	0.937
150	0.719	0.973	0.500	0.989	0.964
200	0.688	0.988	0.688	0.988	0.977
300	0.563	0.994	0.783	0.984	0.979
500	0.281	0.999	0.900	0.974	0.973
1000	0.000	1.000	0.000	0.964	0.964

[図39]

No.	式	ROC_AUC
1	'(15.2581 ± 1.929)*Orn-(1 ± 0.37150)*Gln-(6.5808 ± 3.0593)*Trp-(7.3284 ± 3.3462)*Phe-(6.4922 ± 3.8802)*Clt-(6.7531 ± 2.7438)*Tyr' '(12.4321 ± 1.6021)*Orn-(1 ± 0.31942)*Gln-(5.64 ± 2.698)*Trp-(5.8469 ± 2.9314)*Phe-(5.5584 ± 2.4107)*Tyr'	0.950877 0.943677
2	'(3.01815 ± 3.9243)*Orn-(2.483 ± 0.78132)*Gln-(1.4.9659 ± 6.8541)*Trp-(1.4.5444 ± 7.1689)*Phe-(1 ± 0.76855)*Ala-(1.6.31 ± 6.2433)*Tyr'	0.950548
3	'(1.23.719 ± 1.6315)*Orn-(1 ± 0.32312)*Gln-(4.6.74 ± 3.7886)*Ala-(6.4117 ± 2.7388)*Trp-(5.4402 ± 2.9889)*Phe-(5.9849 ± 2.4536)*Tyr'	0.953253
4	'(1.3.7415 ± 1.7735)*Orn-(1 ± 0.38635)*Gln-(5.59 ± 3.0428)*Trp-(3.2115 ± 2.8302)*His-(7.0563 ± 3.2843)*Phe-(5.7401 ± 2.594)*Tyr'	0.94682
5	'(1.4.1354 ± 1.8248)*Orn-(1.8887 ± 1.5436)*Arg-(1 ± 0.38557)*Gln-(6.0182 ± 3.0956)*Trp-(6.8651 ± 3.3426)*Phe-(5.8441 ± 2.7835)*Tyr'	0.94375
6	'(4.1354 ± 1.8248)*Orn-(1.8887 ± 1.5436)*Arg-(1 ± 0.38557)*Gln-(6.0182 ± 3.0956)*Trp-(6.8651 ± 3.3426)*Phe-(5.8441 ± 2.7835)*Tyr'	0.943969
7	'(4.1354 ± 1.8248)*Orn-(1.8887 ± 1.5436)*Arg-(1 ± 0.38557)*Gln-(6.0182 ± 3.0956)*Trp-(6.8651 ± 3.3426)*Phe-(5.8441 ± 2.7835)*Tyr'	0.940387
8	'(2.8715 ± 3.1728)*Orn-(1.7894 ± 0.61454)*Gln-(9.9782 ± 5.1485)*Trp-(1.1.5309 ± 5.579)*Phe-(1 ± 1.728)*Lys-(9.8216 ± 4.6228)*Tyr'	0.94115
9	'(3.9.602 ± 5.2752)*Orn-(3.2538 ± 1.0345)*Gln-(1.8.7554 ± 8.7731)*Trp-(1 ± 1.7622)*Trp-(1.8.5995 ± 9.4986)*Phe-(1.8.4479 ± 7.8409)*Tyr'	0.949561
10	'(1.8.1555 ± 2.3511)*Orn-(1 ± 0.46554)*Gln-(5.04.73 ± 3.4743)*His-(8.6985 ± 4.1065)*Phe-(7.3118 ± 4.7377)*Clt-(3.887 ± 3.1928)*Tyr'	0.943823
11	'(5.2.4639 ± 6.8620)*Orn-(4.308 ± 1.4048)*Gln-(2.3.6584 ± 11.4953)*Trp-(2.5.07.6 ± 12.4005)*Phe-(1 ± 5.1939)*Ser-(2.3.7081 ± 10.2515)*Tyr'	0.944006
12	'(5.5.9358 ± 12.5886)*Orn-(7.818 ± 2.5494)*Gln-(4.3.663 ± 20.8908)*Trp-(4.5.4408 ± 22.7477)*Phe-(1.3.5778 ± 19.1762)*Tyr-(1 ± 7.8173)*Thr'	0.943713
13	'(9.6.2345 ± 12.9404)*Orn-(7.7557 ± 2.4815)*Gln-(44.1.61 ± 21.5761)*Trp-(1 ± 14.2655)*Ile-(4.4.8718 ± 23.8785)*Phe-(4.3.3267 ± 18.9115)*Tyr'	0.954605
14	'(1.9.2271 ± 1.7169)*Orn-(1 ± 0.34021)*Gln-(5.5905 ± 3.9609)*Ala-(4.6946 ± 2.8603)*Trp-(1.3.669 ± 2.3662)*Tyr'	0.956798
15	'(1.5.7382 ± 2.0447)*Orn-(1 ± 0.38983)*Gln-(6.1.472 ± 4.4332)*Ala-(5.5609 ± 3.1892)*Trp-(5.3308 ± 4.0567)*Clt-(4.9911 ± 2.6392)*Tyr'	0.943564
16	'(1.5.7436 ± 2.0388)*Orn-(1 ± 0.38272)*Gln-(5.6.126 ± 3.5069)*Phe-(5.5476 ± 4.1065)*Clt-(9.3702 ± 2.6995)*Tyr'	0.953289
17	'(1.4.5842 ± 1.9518)*Orn-(1 ± 0.40095)*Gln-(6.3.439 ± 4.5488)*Ala-(4.5.764 ± 3.0585)*His-(6.4507 ± 3.6231)*Phe-(6.4772 ± 2.8047)*Tyr'	0.951754
18	'(1.5.464 ± 2.0594)*Orn-(1 ± 0.39326)*Gln-(5.778 ± 4.5007)*Ala-(6.0529 ± 3.5414)*Phe-(6.1321 ± 4.1265)*Clt-(9.8854 ± 2.7115)*Tyr'	0.949196
19	'(1.6.0797 ± 2.023)*Orn-(1 ± 0.38986)*Gln-(5.8515 ± 3.1796)*Trp-(5.7012 ± 4.0453)*Clt-(4.2984 ± 2.5829)*Tyr'	0.949342
20	'(2.8.2312 ± 3.7561)*Orn-(1.9161 ± 0.77047)*Gln-(1.0.508 ± 5.9952)*His-(1.3.9063 ± 6.9162)*Phe-(1 ± 0.7453)*Ala-(1.8.2468 ± 5.7405)*Tyr'	0.942982
21	'(1.4.6823 ± 1.9305)*Orn-(1 ± 0.39683)*Gln-(4.5.631 ± 3.0278)*His-(5.9638 ± 3.5603)*Phe-(6.0199 ± 2.7659)*Tyr'	0.959722
22	'(3.2.9183 ± 4.3033)*Orn-(2.5389 ± 0.85189)*Gln-(1.4.2029 ± 9.9377)*Ala-(1.3.4193 ± 7.2226)*Trp-(1 ± 0.84116)*Ala-(1.3.5117 ± 6.2987)*Tyr'	0.941118
23	'(1.8.7107 ± 2.4417)*Orn-(1 ± 0.45378)*Gln-(8.4723 ± 4.0248)*Phe-(1.4.36 ± 1.2280)*Lys-(7.9999 ± 4.6419)*Clt-(9.4.752 ± 3.160)*Tyr'	0.945358
24	'(1.3.3857 ± 1.6896)*Orn-(1 ± 0.83743)*Gln-(5.1371 ± 2.3303)*Trp-(5.5655 ± 2.306)*Tyr'	0.95413
25	'(3.6.1243 ± 4.5957)*Orn-(2.5126 ± 0.88352)*Gln-(1.4.3955 ± 7.2647)*Trp-(1 ± 0.84896)*Ala-(1.2.384 ± 9.1779)*Clt-(1.2.352 ± 6.2724)*Tyr'	

[図40]

No.	式	ROC_AUC
26	'(12.7354 ± 1.7163)*Orn-(1 ± 0.3398)*Gln+5.6009 ± 3.9796)*ABA-(4.7663 ± 3.1178)*Phe-(8.1927 ± 2.3934)*Tyr'	0.947515
27	'(22.0448 ± 4.0781)*Orn-(2.4449 ± 0.8133)*Gln-(13.5238 ± 6.8776)*Trp+(1 ± 0.80264)*Ala-(11.4779 ± 5.9368)*Tyr'	0.950585
28	'(17.0059 ± 2.2367)*Orn-(2.1855 ± 1.8963)*Arg-(1 ± 0.48051)*Gln-(4.7721 ± 3.5372)*His+8.307 ± 4.1296)*Phe-(8.5938 ± 3.2643)*Tyr'	0.942982
29	'(15.1125 ± 1.9905)*Orn-(2.2315 ± 1.6735)*Arg-(1 ± 0.4193)*Gln+(6.5135 ± 3.6199)*Phe-(8.3651 ± 2.8521)*Tyr'	0.937573
30	'(12.8268 ± 1.5894)*Orn-(1 ± 0.33854)*Gln+5.2234 ± 3.0651)*Phe-(7.7899 ± 2.3609)*Tyr'	0.935673
31	'(45.1033 ± 5.9101)*Orn-(2.9272 ± 1.1353)*Gln+(15.1042 ± 10.1327)*Phe+(1 ± 1.0826)*Ala-(8.3556 ± 11.882)*Cit-(30.1236 ± 8.455)*Tyr'	0.947332
32	'(14.7401 ± 1.9832)*Orn-(1.9606 ± 1.6698)*Arg-(1 ± 0.41531)*Gln+5.8245 ± 4.5328)*ABA+5.8816 ± 3.6155)*Phe-(6.7142 ± 2.8431)*Tyr'	0.947588
33	'(14.7199 ± 1.9839)*Orn-(1 ± 0.38186)*Gln+6.8004 ± 4.3952)*ABA+6.0084 ± 3.4798)*Phe-(1.2283 ± 1.0664)*Ile-(6.0659 ± 2.7409)*Tyr'	0.946528
34	'(38.9291 ± 5.0799)*Orn-(2.6846 ± 1.0080)*Gln+(17.4921 ± 8.7381)*Phe-(17.1342 ± 10.2559)*Cit+(1 ± 1.1234)*Gln-(2.6539 ± 6.757)*Tyr'	0.943896
35	'(14.3737 ± 1.8664)*Orn-(1 ± 0.39428)*Gln+6.473 ± 4.3196)*ABA-(4.7501 ± 3.1831)*Trp-(2.4757 ± 2.9333)*Ile-(4.2783 ± 2.6931)*Tyr'	0.958151
36	'(14.7089 ± 1.9088)*Orn-(1.3454 ± 1.6159)*Arg-(1 ± 0.40177)*Gln+6.1381 ± 4.4342)*ABA-(6.1149 ± 3.2049)*Trp-(4.3676 ± 2.6968)*Tyr'	0.953692
37	'(17.0315 ± 2.2604)*Orn-(1.5906 ± 1.8865)*Arg-(1 ± 0.44693)*Gln+(7.3686 ± 3.6515)*Phe-(5.8049 ± 4.0035)*Cit-(9.5934 ± 3.0779)*Tyr'	0.94269
38	'(29.2426 ± 3.7284)*Orn-(3.5402 ± 3.1749)*Arg-(1.9428 ± 0.7895)*Gln-(1.5537 ± 0.5301)*Trp-(1 ± 0.73744)*Ala-(9.5387 ± 5.495)*Tyr'	0.94894
39	'(13.4629 ± 1.7825)*Orn-(1 ± 0.35382)*Gln+6.5737 ± 4.1195)*ABA-(5.5729 ± 2.1489)*Tyr'	0.948501
40	'(32.7017 ± 4.3542)*Orn-(5.3908 ± 3.6770)*Arg-(2.1673 ± 0.91512)*Gln+(1.4357 ± 1.8995)*Phe+(1 ± 0.85229)*Ala-(2.1633 ± 5.6865)*Tyr'	0.941813
41	'(13.7974 ± 1.7839)*Orn-(1 ± 0.34823)*Gln-(7.5787 ± 2.522)*Trp-(4.8748 ± 3.554)*Cit'	0.952778
42	'(1.7357 ± 1.5188)*Orn-(1 ± 0.30782)*Gln-(6.7339 ± 2.2865)*Trp'	0.947295
43	'(15.1444 ± 1.9137)*Orn-(1.5886 ± 1.6241)*Arg-(1 ± 0.40599)*Gln-(5.4105 ± 3.2332)*Trp-(3.6285 ± 2.6676)*Tyr'	0.943604
44	'(14.8549 ± 1.9638)*Orn-(1 ± 0.39375)*Gln-(8.14779 ± 3.0343)*Trp-(4.1194 ± 2.9612)*His+(4.8382 ± 3.1904)*Phe-(5.5667 ± 3.9863)*Cit'	0.957822
45	'(16.0358 ± 2.1269)*Orn-(1 ± 0.40612)*Gln+(6.9605 ± 4.6124)*ABA-(5.3941 ± 4.2313)*Cit-(7.5015 ± 2.4028)*Tyr'	0.951023
46	'(27.8301 ± 3.545)*Orn-(1.9224 ± 0.73424)*Gln-(10.5541 ± 6.0917)*Trp-(5.9191 ± 5.6928)*His+(1 ± 0.7085)*Ala-(9.1631 ± 5.2205)*Tyr'	0.955154
47	'(13.9194 ± 1.7883)*Orn-(1.9523 ± 1.5269)*Arg-(1 ± 0.3886)*Gln-(7.0482 ± 2.7818)*Trp'	0.945102
48	'(2.0068 ± 6.8319)*Orn-(4.1658 ± 1.3854)*Gln+24.0852 ± 15.7786)*ABA-(19.253 ± 11.3332)*Trp+(1 ± 1.58)*Gln-(15.3282 ± 9.9502)*Tyr'	0.955409
49	'(15.7759 ± 2.1028)*Orn-(1 ± 0.39199)*Gln-(6.6226 ± 3.3383)*Trp+(1.6076 ± 2.101)*Ile-(5.9512 ± 4.0779)*Cit-(4.922 ± 2.7215)*Tyr'	0.951389
50	'(2.2367 ± 4.1742)*Orn-(0.0618 ± 0.79387)*Gln-(12.4731 ± 6.5134)*Trp+(1 ± 1.3134)*Pro-(1.9498 ± 8.2467)*Cit-(5.3476 ± 5.3246)*Tyr'	0.951535

[図41]

No.	式	ROC_AUC
51	'(37.368 ± 5.007)*Orn-(2.892 ± 0.97667)*Gln+(6.4232 ± 11.3884)*ABA-(14.635 ± 8.2537)*Trp+(1 ± 1.6673)*Pro-(13.0611 ± 6.8412)*Tyr'	0.955227
52	'(129.483 ± 1.7422)*Orn-(2.1303 ± 1.475)*Arg-(1 ± 0.37327)*Gln-(7.9366 ± 2.8134)*Trp+(3.7948 ± 2.9461)*Phe'	0.946711
53	'(39.6033 ± 5.3842)*Orn-(3.1577 ± 1.0647)*Gln+(17.1612 ± 12.4662)*ABA+(15.0131 ± 9.7614)*Phe-(1 ± 1.0414)*Ala-(8.7228 ± 8.1329)*Tyr'	0.951389
54	'(12.8294 ± 1.7132)*Orn-(1 ± 0.33302)*Gln-(8.3802 ± 2.5702)*Trp+(3.3384 ± 2.723)*Phe-(5.0201 ± 3.4938)*Cit'	0.954459
55	'(17.2888 ± 2.1808)*Orn-(1 ± 0.43381)*Gln-(5.7704 ± 3.5074)*Trp-(2.3257 ± 3.2458)*His-(5.9486 ± 4.3677)*Cit-(4.1719 ± 2.8674)*Tyr'	0.951937
56	'(12.4021 ± 1.6698)*Orn-(1 ± 0.34903)*Gln-(7.3557 ± 2.7371)*Trp-(3.8331 ± 2.6773)*His+(4.0468 ± 2.3771)*Phe'	0.95223
57	'(15.1431 ± 1.5986)*Orn-(1 ± 0.41001)*Gln+(7.4457 ± 4.519)*ABA-(3.6515 ± 3.077)*His-(6.3433 ± 2.5651)*Tyr'	0.954276
58	'(14.1441 ± 1.9456)*Orn-(1.0886 ± 0.37055)*Gln+(6.1195 ± 4.3542)*ABA-(5.7596 ± 3.2615)*Trp+(1 ± 2.0528)*Ile-(5.0959 ± 2.6888)*Tyr'	0.954605
59	'(3.0804 ± 0.4063)*Orn-(1.0867 ± 0.65633)*Trp-(1 ± 0.59534)*His-(1.637 ± 0.71662)*Phe-(1.7163 ± 0.8045)*Cit-(1.4517 ± 0.58458)*Tyr'	0.950621
60	'(14.4752 ± 1.8272)*Orn-(1 ± 0.37908)*Gln-(5.0254 ± 3.1326)*Trp-(2.3197 ± 2.8942)*His-(3.5162 ± 2.5577)*Tyr'	0.948721
61	'(23.709 ± 3.0919)*Orn-(2.1125 ± 0.77321)*Gln+(1.35905 ± 8.5599)*ABA-(10.0813 ± 6.4793)*Trp-(1 ± 2.1655)*Lys-(8.904 ± 5.4833)*Tyr'	0.95402
62	'(39.5576 ± 5.127)*Orn-(2.0543 ± 1.0193)*Gln+(15.9787 ± 9.2811)*Phe+(1 ± 0.99688)*Ala-(2.6836 ± 2.7714)*Tyr'	0.939593
63	'(55.0579 ± 7.4639)*Orn-(3.0773 ± 1.4690)*Cys-(21.406 ± 11.7237)*Trp-(21.7151 ± 14.9575)*Cit-(1 ± 1.6373)*Gly-(14.7901 ± 9.7164)*Tyr'	0.950475
64	'(14.4804 ± 1.9437)*Orn-(2.1148 ± 1.0594)*Arg-(1 ± 0.427)*Gln-(7.9386 ± 3.2203)*Trp-(3.9004 ± 3.1424)*His+(5.1645 ± 3.3007)*Phe'	0.949554
65	'(15.5417 ± 2.0933)*Orn-(1 ± 0.39153)*Gln-(8.4209 ± 3.0274)*Trp-(5.0146 ± 3.2305)*Phe-(1.3272 ± 1.0534)*Lys-(8.3452 ± 3.9855)*Cit'	0.949506
66	'(17.5816 ± 2.322)*Orn-(1.1 ± 0.43288)*Gln-(1 ± 2.3465)*Ile+(7.8381 ± 4.078)*Phe-(7.1574 ± 4.5221)*Cit-(9.911 ± 3.0663)*Tyr'	0.943713
67	'(57.1008 ± 7.5702)*Orn-(3.5792 ± 1.4385)*Gln+(1 ± 2.3834)*Pro+(3.8359 ± 12.8695)*Phe-(2.4245 ± 15.0455)*Cit-(34.9553 ± 10.0053)*Tyr'	0.944627
68	'(20.4095 ± 2.7651)*Orn-(1.289 ± 0.54179)*Gln-(5.554 ± 4.176)*His+(9.9327 ± 4.3673)*Phe-(1 ± 1.5059)*Lys-(1.01501 ± 3.8553)*Tyr'	0.938487
69	'(14.4889 ± 1.9327)*Orn-(1.0035 ± 0.37216)*Gln+(6.323 ± 3.3821)*Phe-(1 ± 1.0324)*Lys-(7.6462 ± 2.5728)*Tyr'	0.931579
70	'(37.2768 ± 5.1059)*Orn-(3.1728 ± 1.0363)*Gln+(7.3032 ± 11.8061)*ABA+(14.9949 ± 9.284)*Phe+(1 ± 1.1857)*Gly-(23.5658 ± 7.1304)*Tyr'	0.947661
71	'(11.4079 ± 1.5344)*Orn-(1 ± 0.30619)*Gln+(4.068 ± 3.5555)*ABA-(6.7769 ± 2.2764)*Trp'	0.957968
72	'(30.8071 ± 4.0601)*Orn-(2.0463 ± 0.80468)*Gln+(13.3006 ± 6.9555)*Phe+(1 ± 2.8846)*Ser-(12.7903 ± 8.0973)*Cit-(18.5376 ± 5.3241)*Tyr'	0.943677
73	'(3.2618 ± 1.7032)*Orn-(1 ± 0.3613)*Gln-(6.4987 ± 2.728)*Trp-(3.0558 ± 2.7012)*His'	0.95011
74	'(18.0079 ± 2.314)*Orn-(1 ± 1.9492)*Arg-(1.0665 ± 0.4653)*Gln-(5.347 ± 3.6346)*Trp-(5.5556 ± 4.8946)*Cit-(4.5007 ± 3.0156)*Tyr'	0.949013
75	'(41.6159 ± 5.4587)*Orn-(2.7264 ± 1.068)*Gln+(1.7992 ± 9.3493)*Phe-(1.78083 ± 10.9953)*Cit-(25.4937 ± 7.4323)*Tyr-(1 ± 3.244)*Trp'	0.944079

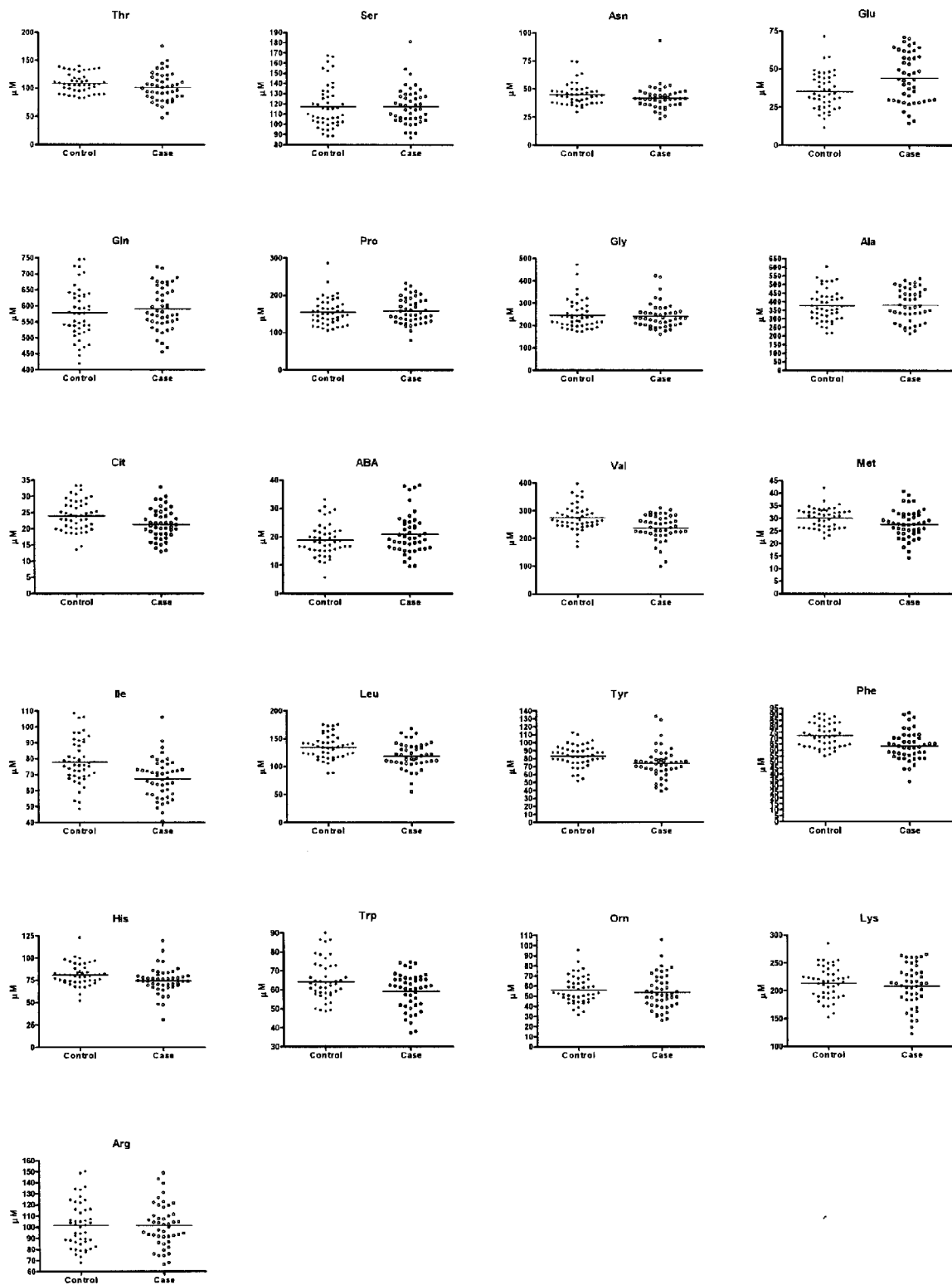
[図42]

No.	式	RDC AUC
76	'(45.2869 ± 5.9028)*Orn-(3.3408 ± 1.2044)*Gln+Q.0.4173 ± 13.6724*ABA-(6.9412 ± 9.323)*Trp-(1 ± 4.4665)*Ser-(1.8774 ± 8.0782)*Tyr'	0.954423
77	'(63.0876 ± 8.2539)*Orn-(4.6731 ± 1.6672)*Gln+Q.8.3164 ± 19.013)*ABA-(23.237 ± 13.5979)*Trp-Q.0.3177 ± 11.477)*Tyr-(1 ± 5.1561)*Thr'	0.954386
78	'(33.6335 ± 4.4063)*Orn-Q.5914 ± 0.86472)*Gln-(3.7018 ± 1.2831)*Trp-(1 ± 1.4744)*Pro-Q.9719 ± 5.9623)*Tyr'	0.943674
79	'(55.4874 ± 7.3811)*Orn-(0.432 ± 1.5649)*Gln-(16.6325 ± 11.5949)*His+Q.7.2373 ± 13.6215)*Phe+(1 ± 1.7318)*Gly-Q.5.9405 ± 10.5766)*Tyr'	0.942507
80	'(13.0621 ± 1.767)*Orn-(1 ± 0.33772)*Gln-5.7048 ± 2.956)*Trp+(1.2335 ± 1.857)*Ile-(4.1269 ± 2.4066)*Tyr'	0.944737
81	'(39.0325 ± 5.3096)*Orn-Q.7021 ± 1.0705)*Gln+(1 ± 1.7808)*Pro-(12.9479 ± 8.2463)*His+(18.5302 ± 9.617)*Phe-Q.2.1452 ± 7.5159)*Tyr'	0.944846
82	'(10.899 ± 1.4731)*Orn-(1 ± 0.29555)*Gln-(7.9487 ± 2.3336)*Trp+Q.7.136 ± 2.4684)*Phe'	0.943173
83	'(15.5437 ± 1.9999)*Orn-(1 ± 0.40693)*Gln-(7.3982 ± 3.0125)*Trp-Q.8.821 ± 2.9823)*His-6.2465 ± 4.112)*Cn'	0.954898
84	'(17.9685 ± 2.3842)*Orn-(1 ± 0.46845)*Gln+Q.7.9022 ± 5.1706)*ABA-Q.8.894 ± 3.4423)*His-6.742 ± 4.7514)*Cn-(7.3199 ± 2.8701)*Tyr'	0.953213
85	'(31.3984 ± 4.1833)*Orn-Q.0532 ± 0.8559)*Gln+(15.2304 ± 9.6537)*ABA-Q.21.01 ± 6.5559)*His+(1 ± 0.82865)*Ala-(15.8479 ± 5.7638)*Tyr'	0.961001
86	'(18.4436 ± 2.111)*Orn-(1 ± 0.40703)*Gln-6.8205 ± 4.2307)*Cn-(6.8664 ± 2.3726)*Tyr'	0.943566
87	'(13.3249 ± 1.7967)*Orn-(1 ± 0.34466)*Gln+Q.0.947 ± 3.007)*ABA-Q.7.5638 ± 2.4958)*Trp-Q.5.593 ± 3.5361)*Cn'	0.9559503
88	'(45.3325 ± 5.099)*Orn-Q.6817 ± 1.1193)*Gln-(15.5924 ± 9.0478)*Trp-(1 ± 3.0128)*Lys-(6.1607 ± 11.2796)*Cn-(11.1533 ± 7.5758)*Tyr'	0.943684
89	'(28.8087 ± 3.8649)*Orn-Q.442 ± 0.7671)*Gln-(1.8475 ± 5.7976)*Trp-Q.9.444 ± 6.2564)*Phe-(12.2642 ± 7.9154)*Cn+(1 ± 0.86444)*Gly'	0.955482
90	'(15.4393 ± 2.039)*Orn-(1.7762 ± 1.7176)*Arg-(1 ± 0.4284)*Gln+Q.9.826 ± 4.7421)*ABA-6.702 ± 2.5857)*Tyr'	0.94758
91	'(26.6737 ± 3.6015)*Orn-(1.8978 ± 0.74228)*Gln-(6.8989 ± 5.6859)*His+Q.3.0838 ± 0.5737)*Phe-(15.1863 ± 5.1878)*Tyr-(1 ± 2.2875)*Thr'	0.942982
92	'(39.123 ± 5.2277)*Orn-Q.6.475 ± 4.3819)*Arg-Q.8.117 ± 1.1217)*Gln+(18.0175 ± 9.5368)*Phe+(1 ± 1.2238)*Gly-Q.1.0682 ± 7.5216)*Tyr'	0.937025
93	'(18.2253 ± 2.4617)*Orn-(1.2342 ± 0.4864)*Gln-Q.5.012 ± 3.7109)*His-(1 ± 2.8257)*Ile+Q.0.664 ± 4.8882)*Phe-Q.5.063 ± 3.4761)*Tyr'	0.943165
94	'(12.984 ± 1.7336)*Orn-(1 ± 0.36254)*Gln+Q.9.929 ± 4.0243)*ABA-6.5323 ± 2.7372)*Trp-Q.2.971 ± 2.7163)*His'	0.962135
95	'(13.4233 ± 1.7908)*Orn-(1.8297 ± 1.5088)*Arg-(1 ± 0.388343)*Gln+Q.4.463 ± 4.1546)*ABA-Q.0.754 ± 2.7456)*Trp'	0.953911
96	'(84.6284 ± 10.7513)*Orn-Q.3443 ± 2.1031)*Gln-Q.0.8695 ± 16.782)*Trp-Q.0.4597 ± 21.4909)*Cn-Q.231804 ± 14.0582)*Tyr+(1 ± 6.369)*Thr'	0.950037
97	'(67.4763 ± 8.5929)*Orn-Q.5.2727 ± 1.7884)*Gln-Q.25.9366 ± 14.3451)*Trp-(1 ± 1.9978)*Gly-(17.5156 ± 11.8847)*Tyr'	0.94558
98	'(120.8787 ± 15.3553)*Orn-Q.7.4811 ± 3.0343)*Gln-(44.1778 ± 24.0477)*Trp-(1 ± 10.9083)*Ser-Q.2.9347 ± 30.4189)*Cn-Q.2.1859 ± 19.4853)*Tyr'	0.943159
99	'(13.6651 ± 1.758)*Orn-(1 ± 0.35132)*Gln-Q.9.068 ± 2.1025)*Tyr'	0.933999
100	'(35.4564 ± 4.7346)*Orn-Q.5074 ± 1.0650)*Gln-(1.09006 ± 7.3799)*His+Q.7.1528 ± 8.693)*Phe+(1 ± 3.535)*Ser-(9.5916 ± 6.7313)*Tyr'	0.943375

[図43]

ROC AUC	0.7		0.75		0.8		0.85	
順位	アミノ酸	頻度	アミノ酸	頻度	アミノ酸	頻度	アミノ酸	頻度
1	Cys	1794	Orn	1794	Orn	1794	Orn	1794
2	Orn	1794	Cys	1699	Cys	728	Ile	265
3	Arg	1591	Arg	1063	Ile	495	Leu	262
4	Trp	1499	Tau	932	Arg	480	Cys	257
5	Tau	1432	Ile	921	Trp	406	Arg	245
6	His	1423	Trp	918	Leu	399	Trp	239
7	Glu	1384	Glu	820	Tau	387	Phe	236
8	Ile	1283	His	815	Phe	355	Glu	235
9	Gln	1240	Phe	757	Tyr	354	Val	235
10	ABA	1219	Pro	740	ABA	352	Lys	235
11	Pro	1195	ABA	729	Gln	328	Tau	234
12	Phe	1170	Leu	719	His	319	Pro	234
13	Lys	1126	Lys	712	Glu	317	Gly	234
14	Leu	1088	Cit	644	Lys	317	Ala	234
15	Ala	1086	Ala	642	Gly	314	ABA	234
16	Cit	1070	Gln	618	Pro	307	Thr	233
17	Tyr	1049	Gly	598	Val	298	Ser	233
18	Val	1024	Val	596	Ala	291	Asn	233
19	Gly	1003	Tyr	596	Cit	289	Gln	233
20	Ser	961	Met	574	Ser	287	Cit	233
21	Met	946	Ser	563	Met	284	Met	233
22	Thr	908	Thr	546	Thr	267	Tyr	233
23	Asn	810	Asn	447	Asn	252	His	233

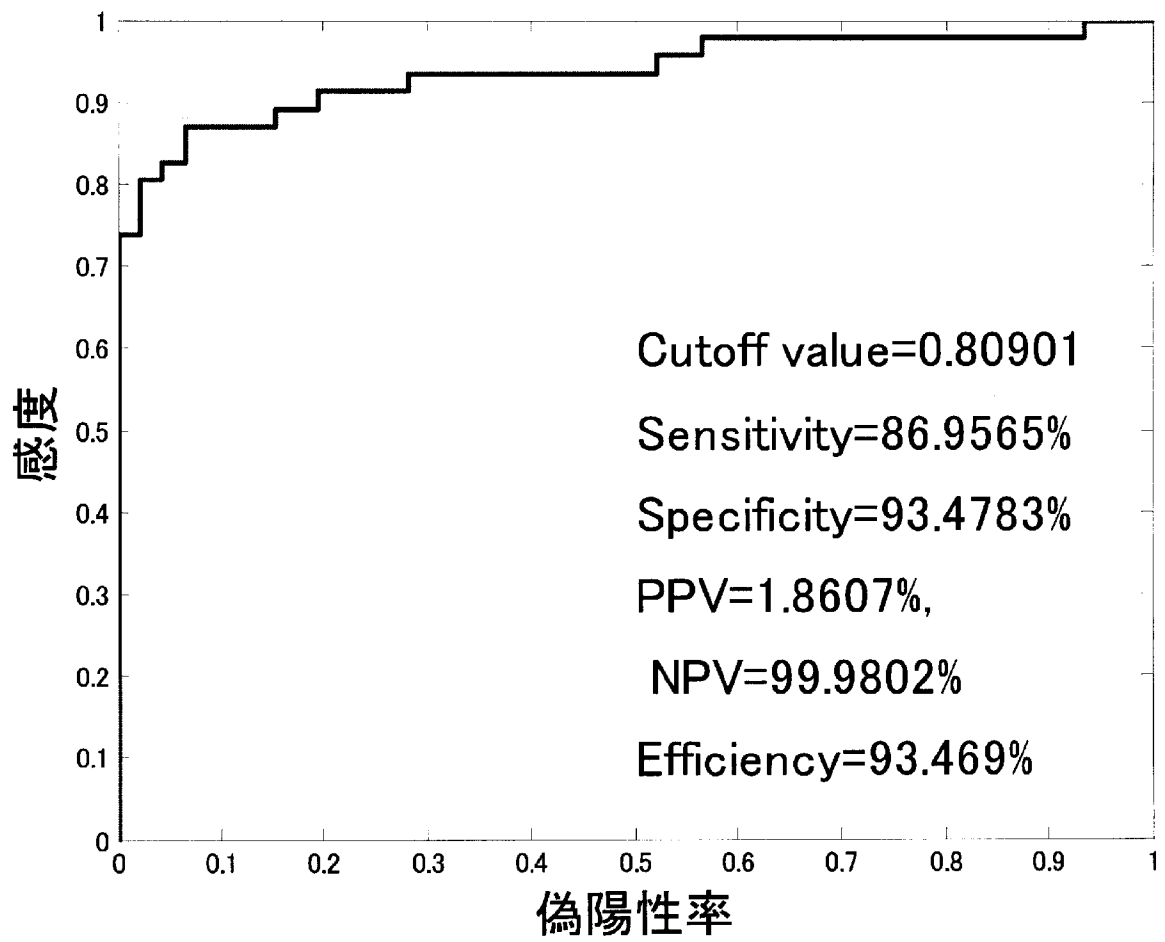
[図44]



[図45]

判別対象	ROC_AUC
Thr	0.6078
Ser	0.5293
Asn	0.5874
Glu	0.655
Gln	0.5591
Pro	0.5416
Gly	0.5052
Ala	0.5227
Cit	0.6536
α -ABA	0.5794
Val	0.716
Met	0.6498
Ile	0.716
Leu	0.699
Tyr	0.7075
Phe	0.7131
His	0.6578
Trp	0.5988
Orn	0.5529
Lys	0.5345
Arg	0.4915

[図46]



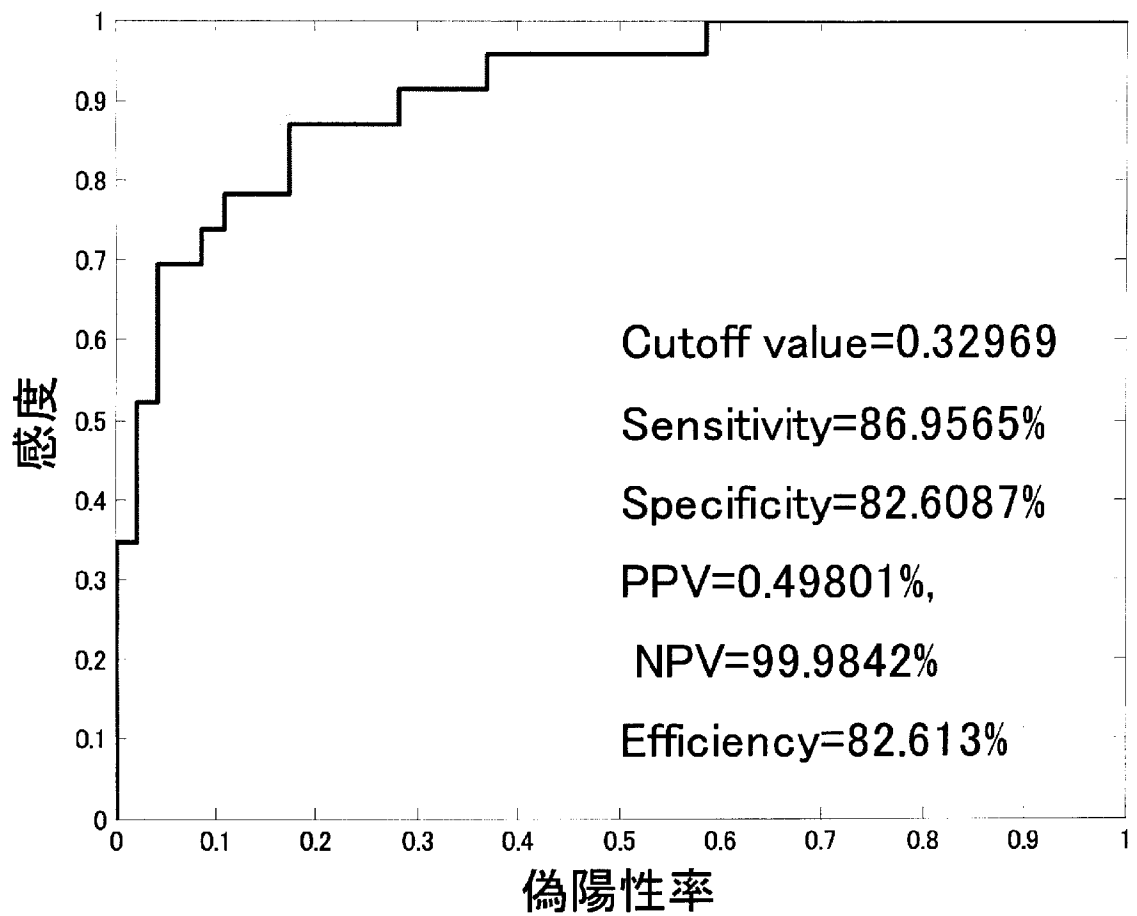
[図47]

No.	Formula	AUC
1	Gln/Val-0.83239*Cit/a-ABA-0.15094*Thr/Glu'	0.9371
2	'Gln/Val-0.84403*Cit/a-ABA-1.7266*Thr/Pro'	0.9291
3	'Gln/Val-0.19917*Thr/a-ABA+1.6145*Glu/His'	0.9253
4	'Ile-157.0114*a-ABA/His+246.1437*Asn/Ala'	0.9197
5	'Gln/Val+7.0423*a-ABA/Thr-0.28176*His/Glu'	0.9187
6	'Glu/Val+0.0081499*Gln/Cit+0.9244*a-ABA/Leu'	0.9178
7	'Glu/Val+0.85831*a-ABA/Ile+0.028453*Gln/Phe'	0.9145
8	'Ile-152.5139*a-ABA/His-53.0322*Glu/Thr'	0.9145
9	'Gln/Val+0.5334*Glu/Cit+2.9232*a-ABA/His'	0.9107
10	'Glu/Val+0.0069227*Gln/Cit-0.02584*Ile/a-ABA'	0.9102
11	'a-ABA/Ile-2.6816*Phe/Gln+0.025351*Ala/His'	0.9102
12	'a-ABA/Ile-2.6816*Phe/Gln+0.025351*Ala/His'	0.9102
13	'Glu/Val-0.034058*Ile/a-ABA-1.0655*Thr/Gln'	0.9093
14	'a-ABA/Ile+1.2995*Glu/Val-1.1752*Thr/Gln'	0.9083
15	'Glu/Val+0.95192*a-ABA/Ile+0.033478*Gln/His'	0.9083
16	'Gln/Phe-2.792*Cit/a-ABA+20.6672*Glu/Val'	0.9078
17	'a-ABA/Ile+1.1051*Glu/Val-1.0332*Thr/Gln'	0.9078
18	'Gln/Phe+24.6115*a-ABA/Thr+20.9578*Glu/Val'	0.9074
19	'a-ABA/Met+0.31539*Gln/Val-1.5266*Thr/Ala'	0.9074
20	'a-ABA/Ile-3.5266*Phe/Gln+0.048008*Ala/Thr'	0.9064
21	'a-ABA/Ile+1.0076*Glu/Val+0.027569*Gln/His'	0.906
22	'Glu/Val+0.81675*a-ABA/Ile+0.035983*Gln/Thr'	0.9055
23	'Glu/Val-0.048516*Ile/a-ABA-0.88698*His/Ala'	0.9055
24	'a-ABA/Ile-0.38186*Thr/Pro-0.003581*His'	0.9055
25	'Gln/Phe-0.57353*Thr/a-ABA+16.3388*Glu/Val'	0.9045
26	'a-ABA/Ile+1.0326*Glu/Val-1.2343*Thr/Gln'	0.9045
27	'a-ABA/Ile-0.77513*Thr/Ala-0.0031592*His'	0.9041
28	'Glu/Val-0.035377*Ile/a-ABA-1.1543*Thr/Gln'	0.9031
29	'Glu/Val+0.73348*a-ABA/Ile-0.94952*Thr/Gln'	0.9026
30	'a-ABA/Ile+1.2622*Glu/Val-0.63004*Phe/Lys'	0.9026
31	'Glu/Val+0.018874*Gly/Cit-0.014378*Thr/a-ABA'	0.9022
32	'Gln/Phe-0.83169*Thr/a-ABA+18.278*Glu/Val'	0.9022
33	'Glu/Val+0.57405*a-ABA/Ile+0.0070616*Gln/Cit'	0.9017
34	'Glu/Val+0.77928*a-ABA/Ile-2.5128*Phe/Gln'	0.9008
35	'a-ABA/Ile+1.0423*Glu/Val-0.13757*Leu/Trp'	0.9008
36	'Gln/Val-0.20153*Thr/a-ABA+1.8112*Glu/Ile'	0.9003
37	'Glu/Val+0.67613*a-ABA/Ile+0.02255*Gln/His'	0.8998
38	'Gln/Phe-0.82599*Thr/a-ABA+21.8772*Glu/Val'	0.8998
39	'Glu/Val+0.83349*a-ABA/Ile-1.2462*Thr/Gln'	0.8998
40	'Glu/Val+0.91103*a-ABA/Ile+0.03108*Gln/His'	0.8993
41	'Glu/Val+0.0095696*Gln/Cit-0.0017643*Leu'	0.8989
42	'Thr/a-ABA-0.84275*Gln/Phe-19.1543*Glu/Val'	0.8989
43	'Ile-120.8313*a-ABA/His+26.5672*Cit/Glu'	0.8984
44	'Gln/Val+2.1842*a-ABA/Met-1.8674*Thr/Pro'	0.8984
45	'Glu/Val+0.044554*Arg/Cit-0.017773*Thr/a-ABA'	0.8979
46	'Ile-288.8196*a-ABA/Thr-8.1978*Gln/Phe'	0.8979
47	'a-ABA/Ile+0.03537*Gln/Phe-0.33579*Thr/Pro'	0.8979
48	'Glu/Val-5.3511*Cit/Gln+0.97224*a-ABA/Leu'	0.8974
49	'a-ABA/Met+0.35509*Gln/Val-0.054974*Thr/Glu'	0.8974
50	'Gln/Phe+26.933*a-ABA/Ile+9.0698*Glu/His'	0.8974

[図48]

No.	Formula	AUC
51	'Glu/Val+0.70554*a-ABA/Ile-0.3657*His/Lys'	0.897
52	'Glu/Val+0.4824*a-ABA/Ile-1.4541*Cit/Gly'	0.897
53	'Gln/Phe-0.57077*Thr/a-ABA+0.85846*Ala/Val'	0.897
54	'Glu/Val+0.48474*a-ABA/Ile+0.0067768*Gln/Cit'	0.897
55	'Glu/Val+0.7478*a-ABA/Ile+0.027093*Gln/His'	0.897
56	'a-ABA/Ile+0.027672*Gln/Phe+0.25574*Glu/His'	0.897
57	'Glu/Val-6.1552*Cit/Gln+1.1057*a-ABA/Leu'	0.897
58	'Gln/Phe-0.57077*Thr/a-ABA+0.85846*Ala/Val'	0.897
59	'Glu/Val-0.027161*Ile/a-ABA-3.2475*Cit/Gln'	0.8965
60	'Gln/Phe-0.50649*Thr/a-ABA+18.7821*Glu/Val'	0.8965
61	'Gln/Phe-2.1914*Cit/a-ABA-11.9907*Thr/Ala'	0.896
62	'Ile+4.556*Thr/a-ABA+1.8151*Val/Glu'	0.8956
63	'Glu/Val+0.80334*a-ABA/Ile-0.0028056*His'	0.8956
64	'Glu/Val+0.72327*a-ABA/Ile-1.088*Thr/Gln'	0.8956
65	'Glu/Val+0.78675*a-ABA/Ile-1.0683*Thr/Gln'	0.8956
66	'a-ABA/Leu-0.38268*Thr/Ala+0.026259*Lys/Met'	0.8956
67	'Glu/Val+0.73835*a-ABA/Ile-1.8092*His/Gln'	0.8951
68	'Glu/Val+0.0079658*Gln/Cit+0.40698*a-ABA/His'	0.8946
69	'Glu/Val-0.054814*Ile/a-ABA-1.2394*Thr/Gln'	0.8946
70	'Glu/Val-0.023053*Ile/a-ABA-3.2591*Cit/Gln'	0.8941
71	'Glu/Val+0.77968*a-ABA/Ile-1.9486*His/Gln'	0.8941
72	'Glu/Val+0.53222*a-ABA/Ile-0.395*Phe/Lys'	0.8941
73	'Glu/Val+0.049737*Gln/Thr-0.02939*Leu/a-ABA'	0.8937
74	'Glu/Val+0.0064426*Gln/Cit+0.77539*a-ABA/Leu'	0.8937
75	'Glu/Val+0.84182*a-ABA/Ile-2.0881*His/Gln'	0.8937
76	'Gln/Phe+20.0191*a-ABA/Thr-12.7801*His/Ala'	0.8937
77	'Glu/Val+0.024996*Gln/Ile-0.07259*Cit/a-ABA'	0.8932
78	'Gln/Phe+4.7476*a-ABA/Cit-0.37318*Val/Glu'	0.8927
79	'Glu/Val+0.042956*Gln/Phe-0.029195*Thr/a-ABA'	0.8922
80	'Glu/Val-0.038335*Ile/a-ABA-1.9595*His/Gln'	0.8922
81	'Glu/Val+0.0077703*Gln/Cit-0.018461*Leu/a-ABA'	0.8922
82	'Glu/Val+0.76093*a-ABA/Ile+0.022302*Gln/His'	0.8918
83	'Glu/Val+0.71202*a-ABA/Ile+0.022707*Gln/His'	0.8918
84	'Glu/Val+0.0078226*Gln/Cit+0.76085*a-ABA/Leu'	0.8918
85	'a-ABA/Ile+1.266*Glu/Val+0.030079*Gln/Phe'	0.8913
86	'Gln/Phe-0.45641*Thr/a-ABA+0.10847*Ala/Cit'	0.8913
87	'Ile-147.9682*a-ABA/His+104.1199*Thr/Ala'	0.8913
88	'Glu/Val+0.58838*a-ABA/Ile-0.83597*Thr/Gln'	0.8908
89	'Glu/Val+0.079841*Lys/Ile+0.51008*a-ABA/His'	0.8908
90	'Glu/Val+0.60719*a-ABA/Ile+0.034945*Gly/Thr'	0.8908
91	'Glu/Val+0.81461*a-ABA/Ile+0.022798*Gln/His'	0.8904
92	'Glu/Val+0.62979*a-ABA/Ile+0.021442*Gln/Phe'	0.8904
93	'Glu/Val+0.0098792*Gln/Cit-0.32088*Thr/Gly'	0.8899
94	'Glu/Val+0.0074098*Gln/Cit+0.83166*a-ABA/Leu'	0.8899
95	'Glu/Val+0.61701*a-ABA/Ile+0.02329*Gln/Phe'	0.8899
96	'Thr/Ala-0.92069*a-ABA/Ile-0.037588*Gln/Phe'	0.8899
97	'Ile+4.7995*Thr/a-ABA-11.7838*Pro/His'	0.8889
98	'Ile+4.7995*Thr/a-ABA-11.7838*Pro/His'	0.8889
99	'Gln/Phe+25.1236*a-ABA/Ile+6.8327*Glu/His'	0.8885
100	'Glu/Val-6.2781*Cit/Gln+1.0415*a-ABA/Leu'	0.8885

[図49]



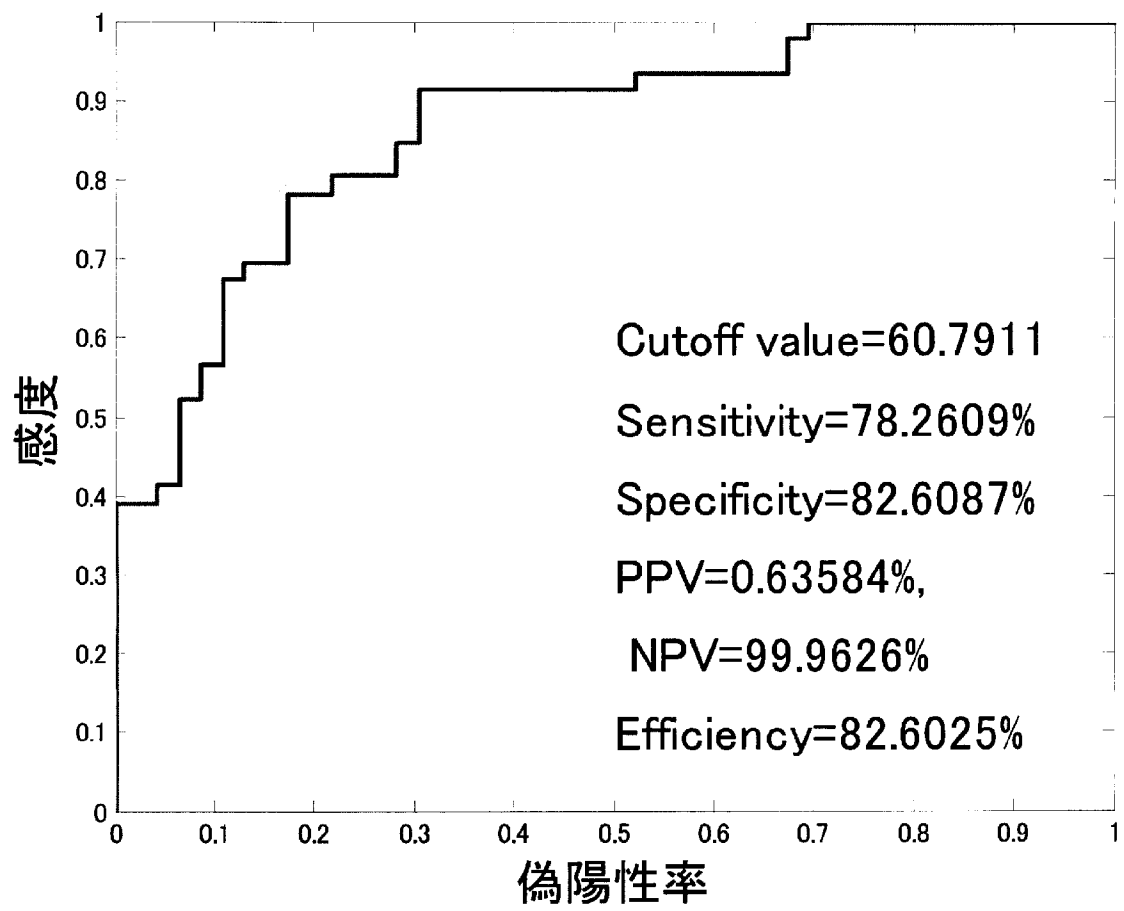
[図50]

No.	Formula	ROC AUC
1	'-0.89776-0.041732*Val+0.09588*Glu-0.038785*Thr+0.17714*a-ABA+0.0093693*Gln+0.018113*Pro'	0.8993
2	'3.3839-0.037697*Val-0.072233*Phe+0.092641*Glu-0.176*Cit+0.16635*a-ABA+0.013821*Gln'	0.9012
3	'3.6936-0.031125*Val-0.10127*Phe-0.06289*His+0.097103*Glu+0.2087*a-ABA+0.013807*Gln'	0.9017
4	'2.5905-0.045479*Val+0.094166*Glu-0.20792*Cit+0.13895*a-ABA+0.012237*Gln'	0.8951
5	'-0.49791-0.032824*Val-0.091801*Phe+0.092786*Glu+0.18525*a-ABA+0.010048*Gln+0.012174*Pro'	0.896
6	'-0.19628-0.032447*Val-0.11143*Phe+0.024565*Thr+0.0938*Glu+0.19212*a-ABA+0.011239*Gln'	0.9031
7	'3.6405-0.044612*Val+0.090636*Glu-0.20411*Cit-0.054531*Met+0.15012*a-ABA+0.012472*Gln'	0.8956
8	'1.1448-0.031798*Val-0.089974*Phe+0.093244*Glu+0.18447*a-ABA+0.011963*Gln-0.023791*Orn'	0.8918
9	'4.9347-0.029098*Val-0.061342*Phe+0.079386*Glu-0.025931*Thr+0.16924*a-ABA+0.018583*Pro'	0.8899
10	'2.8797-0.034451*Val-0.026361*Leu+0.095466*Glu-0.21035*Cit+0.15446*a-ABA+0.012144*Gln'	0.896
11	'1.8465-0.032189*Val-0.083176*Phe+0.081918*Glu-0.025399*Asn+0.18632*a-ABA+0.010503*Gln'	0.8894
12	'0.40415-0.030647*Val-0.091495*Phe+0.088538*Glu+0.015429*Met+0.17862*a-ABA+0.010461*Gln'	0.8885
13	'0.68372-0.032635*Val-0.091085*Phe+0.0050907*Leu+0.087069*Glu+0.17849*a-ABA+0.010561*Gln'	0.888
14	'3.2947-0.054633*Phe-0.048265*Leu+0.073641*Glu-0.025895*Thr+0.18601*a-ABA+0.016903*Pro'	0.8776
15	'2.2659-0.065666*Phe-0.056873*Leu+0.078836*Glu-0.16169*Cit+0.17689*a-ABA+0.010891*Gln'	0.8871
16	'3.7675-0.082255*Leu-0.091301*Phe-0.079471*His+0.074913*Glu+0.22692*a-ABA+0.012135*Gln'	0.8951
17	'0.65954-0.075438*Phe-0.04619*Leu+0.07561*Glu-0.022608*Thr+0.20232*a-ABA+0.0096072*Gln'	0.8852
18	'3.5678-0.028445*Val-0.068987*Phe+0.080445*Glu+0.15624*a-ABA+0.013611*Pro'	0.8833
19	'-0.33738-0.037747*Val-0.052853*His+0.094816*Glu+0.15842*a-ABA+0.0091393*Gln+0.012128*Pro'	0.8809
20	'0.2312-0.039852*Val+0.094262*Glu-0.022092*Thr+0.16294*a-ABA+0.010345*Gln-0.014616*Orn'	0.8866
21	'0.10811-0.039917*Val+0.0028622*Thr+0.092043*Glu-0.02614*Thr+0.1646*a-ABA+0.0096644*Gln'	0.8852
22	'0.91751-0.041557*Leu-0.030797*Val+0.089026*Glu-0.026951*Thr+0.18505*a-ABA+0.0094624*Gln'	0.8842
23	'1.792-0.063705*Leu+0.07799*Glu-0.028568*Thr+0.17595*a-ABA+0.017237*Pro'	0.8715
24	'-1.4156-0.081586*Phe-0.046644*Leu+0.079664*Glu+0.18442*a-ABA+0.0077304*Gln+0.0098243*Pro'	0.8833
25	'5.7569-0.027683*Val-0.076951*Phe+0.022761*Thr+0.079131*Glu-0.016229*Thr+0.16727*a-ABA'	0.8757
26	'0.51724-0.039779*Val+0.089549*Glu-0.022865*Thr-0.0094595*Asn+0.16455*a-ABA+0.0095814*Gln'	0.8871
27	'-0.20349-0.038411*Val+0.082927*Glu-0.11552*Met+0.16941*a-ABA+0.0075867*Gln+0.014559*Pro'	0.8804
28	'2.5204-0.068468*Leu-0.020721*Val-0.067656*His+0.08741*Glu+0.19259*a-ABA+0.0097335*Gln'	0.8856
29	'-2.1547-0.039412*Val+0.08992*Glu+0.14084*a-ABA+0.0070635*Gln+0.01105*Pro'	0.8729
30	'2.8824-0.07091*Leu-0.096778*Phe+0.062631*Glu-0.12092*Cit+0.17963*a-ABA+0.0093556*Gln'	0.8875
31	'5.8825-0.035769*Val+0.083484*Glu-0.11918*Cit-0.024136*Thr+0.13357*a-ABA+0.01806*Pro'	0.8823
32	'-0.45592-0.080646*Phe-0.043377*Leu+0.075016*Glu+0.18258*a-ABA+0.0082185*Gln'	0.8733
33	'3.9977-0.060543*Leu-0.039323*His+0.078272*Glu-0.024842*Thr+0.18074*a-ABA+0.016999*Pro'	0.8776
34	'2.9076-0.03547*Val+0.08331*Glu-0.02949*Thr+0.0022279*Trp+0.14609*a-ABA+0.018709*Pro'	0.8748
35	'0.27351-0.082934*Phe-0.045822*Leu+0.079848*Glu+0.18476*a-ABA+0.0093928*Gln-0.021793*Orn'	0.879
36	'1.601-0.067117*Leu-0.06173*His+0.086673*Glu-0.020377*Thr+0.19876*a-ABA+0.0097358*Gln'	0.8809
37	'4.5892-0.027163*Val-0.077233*Phe+0.01704*Thr+0.079049*Glu+0.15776*a-ABA'	0.8696
38	'1.2119-0.022852*Val-0.031641*Leu-0.052979*His+0.093428*Glu+0.17577*a-ABA+0.009567*Gln'	0.8795
39	'2.1475-0.010779*Thr-0.061734*Leu+0.076847*Glu-0.026858*Thr+0.17459*a-ABA+0.018119*Pro'	0.8752
40	'1.9702-0.062685*Phe-0.046357*Leu+0.075046*Glu+0.17068*a-ABA+0.01163*Pro'	0.87
41	'4.6367-0.059738*Phe-0.042826*Leu-0.047113*His+0.075885*Glu+0.17909*a-ABA+0.012711*Pro'	0.8757
42	'5.4444-0.026614*Val-0.071224*Phe+0.080594*Glu+0.061076*Met-0.016876*Thr+0.15199*a-ABA'	0.8719
43	'7.0849-0.08315*Leu-0.077912*Phe+0.02326*Thr-0.055561*His+0.068217*Glu+0.20242*a-ABA'	0.8762
44	'6.3161-0.079143*Leu-0.062697*Phe-0.061234*His+0.067188*Glu+0.19085*a-ABA+0.012688*Pro'	0.8762
45	'1.8881-0.063184*Leu+0.077151*Glu-0.0074859*Met-0.028009*Thr+0.17675*a-ABA+0.017312*Pro'	0.8696
46	'6.4822-0.02525*Val-0.078251*Phe+0.01789*Thr-0.032526*His+0.079702*Glu+0.16561*a-ABA'	0.8767
47	'-1.0594-0.037486*Val+0.086273*Glu+0.13899*a-ABA+0.0075633*Gln'	0.8634
48	'-2.1008-0.038948*Val+0.089895*Glu-0.0036902*Trp+0.14113*a-ABA+0.0070911*Gln+0.011276*Pro'	0.8729
49	'0.8698-0.028047*Val-0.026472*Leu+0.081493*Glu-0.037081*Asn+0.16777*a-ABA+0.0079963*Gln'	0.8771
50	'-0.34725-0.028817*Val-0.025324*Leu+0.093971*Glu+0.1591*a-ABA+0.009082*Gln-0.023925*Orn'	0.8795

[図51]

No.	Formula	ROC_AUC
51	'5.9964-0.027272*Val-0.060634*Phe+0.071283*Glu-0.018063*Asn+0.15427*a-ABA'	0.8663
52	'1.8865-0.1106*Ile-0.086209*His+0.075*Glu+0.18977*a-ABA+0.0076791*Gln+0.0165*Pro'	0.8809
53	'4.6045-0.028954*Val-0.066148*Phe+0.076119*Glu+0.02062*Trp+0.1517*a-ABA'	0.871
54	'5.3696-0.070863*Leu+0.072287*Glu-0.13458*Cit-0.035367*Asn+0.16314*a-ABA+0.013423*Pro'	0.8738
55	'6.2172-0.034618*Ile-0.019*Val-0.05395*Phe+0.071509*Glu-0.013384*Thr+0.16996*a-ABA'	0.8667
56	'5.1793-0.032541*Ile-0.019254*Val-0.058754*Phe+0.072043*Glu+0.16269*a-ABA'	0.8648
57	'6.5878-0.028553*Val-0.067318*Phe-0.036373*His+0.077861*Glu+0.030408*Trp+0.16112*a-ABA'	0.8814
58	'-0.90846-0.027782*Val-0.022846*Leu+0.087547*Glu+0.15374*a-ABA+0.0074412*Gln'	0.8691
59	'0.77266-0.064425*Leu-0.059239*His+0.085948*Glu+0.18043*a-ABA+0.0086237*Gln'	0.8686
60	'3.5596-0.079428*Leu+0.076049*Glu-0.18917*Cit-0.03449*Asn+0.17253*a-ABA+0.0099365*Gln'	0.8757
61	'4.1694-0.072671*Ile-0.071386*Phe+0.061496*Glu-0.025941*Thr+0.18567*a-ABA+0.016347*Pro'	0.8663
62	'2.048-0.1073*Phe+0.062029*Glu-0.13022*Cit-0.05178*Trp+0.13479*a-ABA+0.01054*Gln'	0.8743
63	'7.1637-0.022523*Val-0.042143*Phe-0.015967*Leu+0.077314*Glu-0.10875*Cit+0.14457*a-ABA'	0.8719
64	'-0.69984-0.040124*Val+0.092142*Glu+0.0065751*Trp+0.14251*a-ABA+0.0089723*Gln-0.02242*Orn'	0.8762
65	'5.7168-0.031832*Val-0.062037*Phe+0.071299*Glu+0.02909*Trp-0.025497*Asn+0.15795*a-ABA'	0.8738
66	'5.9634-0.023896*Val-0.056475*Phe-0.0092242*Leu+0.07169*Glu-0.01955*Asn+0.1595*a-ABA'	0.871
67	'6.921-0.020173*Val-0.059695*Phe-0.010738*Leu-0.03328*His+0.076265*Glu+0.16371*a-ABA'	0.8748
68	'8.3034-0.026503*Val-0.05081*Phe-0.025043*His+0.076224*Glu-0.088496*Cit+0.14447*a-ABA'	0.8719
69	'7.9638-0.0782*Ile-0.056004*Phe-0.049958*His+0.062795*Glu-0.0088796*Thr+0.1927*a-ABA'	0.871
70	'6.7941-0.080339*Ile-0.069119*Phe-0.056029*His+0.070394*Glu+0.056965*Met+0.18409*a-ABA'	0.8724
71	'5.9002-0.056221*Phe-0.041542*Leu-0.040268*His+0.072122*Glu+0.17539*a-ABA'	0.87
72	'6.7812-0.029869*Val-0.051061*Phe+0.0767*Glu-0.097094*Cit+0.012161*Trp+0.1373*a-ABA'	0.8696
73	'0.55972-0.038859*Val-0.00046329*Trp+0.080306*Glu-0.033928*Asn+0.14984*a-ABA+0.0060176*Gln'	0.8719
74	'4.9228-0.10271*Ile-0.069672*His+0.068438*Glu+0.17155*a-ABA+0.011462*Pro'	0.8667
75	'5.227-0.023363*Val-0.060051*Phe-0.0072067*Leu+0.076515*Glu+0.15329*a-ABA-0.0061486*Orn'	0.8706
76	'4.9088-0.034915*Val+0.082163*Glu-0.13726*Cit-0.010331*Trp+0.12054*a-ABA+0.013424*Pro'	0.8672
77	'7.4923-0.077319*Ile-0.058821*Phe-0.053657*His+0.063754*Glu+0.1887*a-ABA+1.0259e-007*Orn'	0.8696
78	'-0.29588-0.068111*Leu+0.084007*Glu-0.021968*Thr+0.18537*a-ABA+0.0085821*Gln-0.015116*Orn'	0.8715
79	'4.3801-0.035439*Val+0.069142*Glu-0.079947*Met-0.033516*Asn+0.15366*a-ABA+0.017101*Pro'	0.8681
80	'4.6494-0.036289*Val+0.081874*Glu-0.13751*Cit+0.12001*a-ABA+0.0021822*Orn+0.012669*Pro'	0.8663
81	'5.3446-0.031857*Ile-0.019371*Val-0.058358*Phe+0.072767*Glu+0.16176*a-ABA-0.0040852*Orn'	0.8629
82	'8.3491-0.071545*Ile-0.015106*Val-0.051805*His+0.066876*Glu-0.033214*Asn+0.17694*a-ABA'	0.8729
83	'0.59511-0.12428*Phe-0.058851*His+0.068868*Glu+0.1659*a-ABA+0.010979*Gln'	0.8639
84	'0.44722-0.037489*Val+0.011733*Trp+0.080782*Glu-0.10748*Met+0.16424*a-ABA+0.0082362*Gln'	0.8667
85	'-0.83472-0.067381*Leu+0.082781*Glu+0.017352*Met-0.025601*Thr+0.18356*a-ABA+0.0078637*Gln'	0.8719
86	'-1.129-0.028966*Val-0.023639*Leu+0.088069*Glu+0.010626*Trp+0.15384*a-ABA+0.0073497*Gln'	0.8719
87	'1.2111-0.0084218*Trp-0.062714*Leu-0.058875*His+0.084447*Glu+0.18021*a-ABA+0.0086922*Gln'	0.8696
88	'3.7899-0.058473*Phe-0.043285*Leu+0.071671*Glu+0.16621*a-ABA-0.0087375*Orn'	0.862
89	'5.2576-0.064028*Phe-0.042978*Leu-0.041798*His+0.078095*Glu+0.045826*Met+0.17168*a-ABA'	0.8715
90	'5.0856-0.075149*Ile-0.075361*Phe+0.063001*Glu-0.088602*Cit+0.16435*a-ABA+0.011007*Pro'	0.8705
91	'6.849-0.050805*Phe-0.0447*Leu-0.039967*His+0.067525*Glu-0.020036*Asn+0.18089*a-ABA'	0.8663
92	'6.9103-0.041346*Ile-0.025902*Val+0.075489*Glu-0.13203*Cit+0.13453*a-ABA'	0.8629
93	'3.051-0.026759*Val-0.016416*Leu+0.075606*Glu-0.08982*Met+0.15711*a-ABA+0.015109*Pro'	0.8653
94	'0.59489-0.066998*Leu-0.060931*His+0.086684*Glu+0.0097833*Trp+0.1817*a-ABA+0.0085877*Gln'	0.87
95	'1.0632-0.063801*Ile-0.10166*Phe+0.064409*Glu+0.18572*a-ABA+0.0082421*Gln-0.011371*Orn'	0.8724
96	'6.2585-0.067162*Ile-0.014605*Val-0.049259*His+0.073217*Glu+0.16378*a-ABA'	0.8677
97	'7.3616-0.021737*Val-0.029589*Leu+0.080048*Glu-0.12915*Cit-0.010838*Thr+0.14248*a-ABA'	0.8705
98	'-0.57813-0.065855*Leu+0.080837*Glu-0.024195*Thr-0.00056443*Trp+0.18516*a-ABA+0.0078328*Gln'	0.871
99	'2.8636-0.10815*Ile-0.079676*His+0.072485*Glu-0.0042254*Trp+0.18997*a-ABA+0.0081445*Gln'	0.8748
100	'3.4698-0.019635*Val-0.029114*Leu-0.040218*His+0.083439*Glu+0.15538*a-ABA+0.0012887*Pro'	0.8667

[図52]



[図53]

No.	Formula	ROC_AUC
1	'Ile+0.66515*His-0.64228*Glu+0.54058*Cit+0.28678*Asn-1.8575*a-ABA'	0.8757
2	'Ile+0.68254*His-0.71192*Glu+0.63869*Cit-1.7906*a-ABA'	0.8738
3	'Ile+0.83334*Phe+0.73217*His-0.95479*Glu+0.59145*Cit-2.5962*a-ABA'	0.8724
4	'Ile+0.67121*His-0.6109*Glu-0.094707*Trp+0.33033*Asn-1.861*a-ABA'	0.8724
5	'Ile+0.67106*His-0.64157*Glu+0.31622*Asn-1.9102*a-ABA'	0.8705
6	'Ile+0.68036*His-0.73888*Glu+0.71294*Cit+0.09706*Trp-1.8376*a-ABA'	0.8705
7	'Ile+0.66969*His-0.6381*Glu-0.09733*Met+0.32934*Asn-1.8731*a-ABA'	0.87
8	'Ile+0.86293*Phe+0.74249*His-0.97057*Glu-2.6758*a-ABA'	0.8677
9	'Ile+0.853*Phe+0.74369*His-0.9223*Glu-0.15812*Trp-2.5792*a-ABA'	0.8677
10	'Ile+0.69359*His-0.71042*Glu+0.26287*Met-0.03437*Trp-1.9345*a-ABA'	0.8667
11	'Ile+0.69183*His-0.71915*Glu-0.0018182*Trp-1.8449*a-ABA'	0.8663
12	'Ile+0.6918*His-0.71967*Glu-1.8459*a-ABA'	0.8658
13	'Ile+0.78198*Phe+0.7209*His-0.88364*Glu+0.25668*Asn-2.6502*a-ABA'	0.8658
14	'Ile+1.2368*Phe-1.0719*Glu+1.1375*Cit+0.32653*Trp-2.7718*a-ABA'	0.8644
15	'Ile+0.69309*His-0.72024*Glu+0.24294*Met-1.9452*a-ABA'	0.8639
16	'Ile+1.1556*Phe-0.90428*Glu+0.8107*Cit+0.22482*Asn-2.5932*a-ABA'	0.8596
17	'Ile+1.2325*Phe-0.97906*Glu+0.89102*Cit-2.6061*a-ABA'	0.8592
18	'Ile+1.2401*Phe-0.98113*Glu+0.88784*Cit-0.074915*Met-2.583*a-ABA'	0.8587
19	'Ile+1.201*Phe-0.9498*Glu+0.10513*Trp+0.25049*Asn-2.7648*a-ABA'	0.854
20	'Ile+1.2068*Phe-0.90585*Glu-0.34426*Met+0.3119*Asn-2.5862*a-ABA'	0.853
21	'Ile+1.1889*Phe-0.91208*Glu+0.26704*Asn-2.6989*a-ABA'	0.8521
22	'Ile+1.2923*Phe-1.0052*Glu-0.064049*Met-2.707*a-ABA'	0.8507
23	'Ile+1.3163*Phe-1.0665*Glu-0.19419*Met+0.18981*Trp-2.7821*a-ABA'	0.8488
24	'Ile+1.2958*Phe-1.0552*Glu+0.16955*Trp-2.8306*a-ABA'	0.8469
25	'Phe-0.69872*Glu+0.92908*Cit+0.457*Trp-0.082359*Asn-1.4677*a-ABA'	0.8445
26	'Phe+0.4276*His-0.76249*Glu+0.76368*Cit+0.30842*Trp-1.7173*a-ABA'	0.8426
27	'Phe-0.68219*Glu+0.90146*Cit-0.051207*Met+0.4447*Trp-1.4705*a-ABA'	0.8417
28	'Phe-0.68279*Glu+0.90417*Cit+0.44141*Trp-1.4913*a-ABA'	0.8407
29	'Ile+0.60166*Phe+0.58269*His+0.77463*Cit+0.58965*Asn-2.2678*a-ABA'	0.836
30	'Phe+0.43739*His-0.67978*Glu+0.53222*Cit-1.5726*a-ABA'	0.8351
31	'Ile-0.70318*Glu+1.1887*Cit+0.45053*Trp+0.22075*Asn-1.7325*a-ABA'	0.8351
32	'Phe+0.44119*His-0.68343*Glu+0.54078*Cit+0.088328*Met-1.6138*a-ABA'	0.8346
33	'Phe+0.42625*His-0.72526*Glu-0.047572*Met+0.19485*Trp-1.6785*a-ABA'	0.8341
34	'Ile+0.62649*Phe+0.5918*His+0.63285*Asn-2.3658*a-ABA'	0.8327
35	'Phe+0.43942*His-0.67408*Glu+0.05895*Met+0.034247*Asn-1.6433*a-ABA'	0.8303
36	'Phe+0.43509*His-0.67598*Glu-1.6016*a-ABA'	0.8299
37	'Phe+0.43731*His-0.67074*Glu+0.041794*Asn-1.6185*a-ABA'	0.8299
38	'Phe+0.43882*His-0.67953*Glu+0.087471*Met-1.6429*a-ABA'	0.8299
39	'Ile-0.55619*Glu+0.81611*Cit+0.30844*Asn-1.5324*a-ABA'	0.8294
40	'Ile-0.62989*Glu+0.96209*Cit+0.82737*Met-1.7848*a-ABA'	0.8289
41	'Phe-0.63956*Glu+0.30245*Trp-1.469*a-ABA'	0.8284
42	'Phe-0.64147*Glu+0.30397*Trp-0.010663*Asn-1.4659*a-ABA'	0.8284
43	'Phe-0.64344*Glu+0.064742*Met+0.30039*Trp-0.018388*Asn-1.4898*a-ABA'	0.8275
44	'Ile+0.87829*Phe+0.72533*His-1.0806*Glu+1.5885*Cit-1.5634*Met'	0.8261
45	'Ile+0.89271*Phe+1.0545*Cit+0.37209*Met+0.54636*Asn-2.3835*a-ABA'	0.8251
46	'Phe-0.55179*Glu+0.038564*Asn-1.3218*a-ABA'	0.8247
47	'Phe-0.55719*Glu-1.3075*a-ABA'	0.8237
48	'Ile+0.81561*Phe+0.61741*His-2.359*a-ABA'	0.8233
49	'Ile-0.72023*Glu+0.71487*Met+0.27921*Trp-1.971*a-ABA'	0.8233
50	'Ile+0.98671*Phe+1.4445*Cit+1.016*Met+0.10926*Trp-2.5925*a-ABA'	0.8233

[図54]

No.	Formula	ROC_AUC
51	'Phe-0.56487*Glu+0.26562*Met-1.4253*a-ABA'	0.8228
52	'Ile-0.64002*Glu+0.88045*Met-1.8832*a-ABA'	0.8228
53	'Ile+0.59042*His-0.22794*Trp+0.59776*Asn-1.6984*a-ABA'	0.8228
54	'Ile+0.91521*Phe+1.0193*Cit+0.59399*Asn-2.2684*a-ABA'	0.8228
55	'Ile+0.91521*Phe+1.0193*Cit+0.59399*Asn-2.2684*a-ABA'	0.8228
56	'Phe-0.56405*Glu+0.26147*Met+0.0050187*Asn-1.4254*a-ABA'	0.8223
57	'Ile+0.93533*Phe+0.3379*Met+0.60974*Asn-2.5066*a-ABA'	0.8218
58	'Ile+0.59612*His+0.42476*Met-0.26664*Trp+0.54738*Asn-1.8398*a-ABA'	0.8209
59	'Ile+0.66687*His-0.92204*Glu+1.7847*Cit-0.93003*Met+0.42641*Trp'	0.8204
60	'Ile-0.55395*Glu+0.35337*Asn-1.608*a-ABA'	0.8199
61	'Ile+1.076*Phe-1.2945*Glu+2.9087*Cit+0.70421*Trp'	0.8199
62	'Ile+1.1995*Phe-1.0559*Glu+1.883*Cit-1.3329*Met+0.13619*Asn'	0.8199
63	'Ile+0.95181*Phe-0.11606*Trp+0.65193*Asn-2.339*a-ABA'	0.819
64	'Ile+1.0833*Phe+1.5062*Cit+0.2147*Trp-2.3108*a-ABA'	0.819
65	'Ile+1.0894*Phe+1.3176*Cit-2.2255*a-ABA'	0.8185
66	'Ile+1.3044*Phe-1.3694*Glu+2.6758*Cit-1.9341*Met+0.85045*Trp'	0.8185
67	'Ile+0.6748*His-0.93419*Glu+1.9591*Cit+0.35997*Trp-0.03893*Asn'	0.8185
68	'Ile-0.64033*Glu+0.26662*Trp+0.31362*Asn-1.7468*a-ABA'	0.8176
69	'Ile+0.59155*His+1.0336*Cit+1.0263*Met-1.9749*a-ABA'	0.8171
70	'Ile+0.69401*Phe+0.72133*His-1.0562*Glu+1.8977*Cit'	0.8162
71	'Ile+1.0867*Phe-1.0805*Glu+2.1977*Cit'	0.8162
72	'Ile+1.0518*Phe+1.1436*Met-0.089066*Trp-2.7106*a-ABA'	0.8157
73	'Ile+0.97961*Phe+0.7533*His-1.1806*Glu-1.7723*Met+0.12863*Trp'	0.8119
74	'Phe+0.39926*His-0.90945*Glu+1.6666*Cit-1.0854*Met+0.6104*Trp'	0.811
75	'His-1.4602*Glu+2.7086*Cit+1.4376*Trp-2.3514*a-ABA'	0.81
76	'Ile+0.69734*His-0.87313*Glu-0.74659*Met+0.15968*Trp'	0.8095
77	'Ile+1.164*Phe-2.3924*a-ABA'	0.8095
78	'Phe-0.87861*Glu+2.0329*Cit+0.70566*Trp'	0.8077
79	'Ile-0.94251*Glu+2.3597*Cit-0.59865*Met+0.80769*Trp+0.02342*Asn'	0.8077
80	'Phe+1.2378*Cit+0.77916*Met+0.3282*Trp+0.1752*Asn-1.6998*a-ABA'	0.8077
81	'Phe+0.43471*His-1.0444*Glu+2.0943*Cit+0.65976*Trp-0.35046*Asn'	0.8072
82	'Ile+0.67969*His-0.75286*Glu-0.88909*Met+0.27556*Asn'	0.8067
83	'Ile+0.69685*His-0.81542*Glu+0.12098*Asn'	0.8048
84	'Ile+0.70403*His-0.869*Glu+0.078269*Trp'	0.8048
85	'Phe+1.0188*Cit+1.0807*Met-1.617*a-ABA'	0.8039
86	'Phe+1.0188*Cit+1.0807*Met-1.617*a-ABA'	0.8039
87	'Ile+0.78113*Phe+0.7557*His-1.1212*Glu'	0.8034
88	'Ile+0.78577*Phe+0.75696*His-1.1263*Glu-0.014848*Asn'	0.8029
89	'Ile+1.596*Cit+0.4351*Trp-1.4695*a-ABA'	0.8015
90	'Ile+1.596*Cit+0.4351*Trp-1.4695*a-ABA'	0.8015
91	'Ile-0.71276*Glu+1.6948*Cit'	0.7973
92	'Phe-0.63472*Glu+1.1807*Cit-0.35677*Met'	0.7963
93	'Phe-0.65137*Glu+1.2047*Cit-0.27236*Met-0.10121*Asn'	0.7963
94	'His-1.2858*Glu+0.98056*Trp+0.17006*Asn-2.3122*a-ABA'	0.7949
95	'Ile+1.3547*Phe-1.1695*Glu-1.3359*Met'	0.7944
96	'Ile-0.68745*Glu+1.6685*Cit+0.11494*Asn'	0.7944
97	'Phe-0.67404*Glu+1.2979*Cit-0.15109*Asn'	0.7944
98	'Ile+0.082455*Trp+0.59442*Asn-1.5917*a-ABA'	0.7921
99	'Phe+0.82425*Cit+0.27951*Asn-1.2655*a-ABA'	0.7911
100	'Phe+0.45922*His-0.82665*Glu+1.4316*Cit-0.18504*Asn'	0.7906

[図55]

アミノ酸	出現頻度
Glu	493
ABA	493
Val	253
Phe	205
Leu	201
Gln	168
Ile	159
His	153
Pro	147
Cit	130
Thr	109
Asn	90
Met	70
Tyr	70
Orn	68
Trp	64
Ser	0
Gly	0
Ala	0
Lys	0
Arg	0

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/074270

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	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JMEDPlus(JDream2), JST7580(JDream2), JSTPlus(JDream2)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	Hiromi IWAGAKI, "Daicho-gan Kanja ni Okeru Kessho Yuri Amino Acid no Hendo", Journal of Japan Society of Coloproctology, 1991, Vol.44, No.6, pages 917 to 922	1,2 3-25
Y A	WO 2006/098192 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 21 September, 2006 (21.09.06), Claims; drawings (Family: none)	3-25 1,2
Y A	NOGUCHI Y., Network analysis of plasma and tissue amino acids and the generation of an amino index for potential diagnostic use., Am. J. Clin. Nutr., 2006, Vol.83, (suppl), Page.513S-519S full text	3-25 1,2

☐ 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
22 January, 2008 (22.01.08)

Date of mailing of the international search report
05 February, 2008 (05.02.08)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

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 (I P C))

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 8 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 8 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 8 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)

JMEDPlus (JDream2), JST7580 (JDream2), JSTPlus (JDream2)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	岩垣博巳, 大腸癌患者における血漿遊離アミノ酸の変動, 日本大腸 肛門病会誌, 1991, Vol. 44, No. 6, Page. 917-922 I I. 結果	1, 2 3-25
Y A	WO 2006/098192 A1 (味の素株式会社) 2006. 09. 21, 請求の範囲、図 (ファミリーなし)	3-25 1, 2

☒ 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

2 2 . 0 1 . 2 0 0 8

国際調査報告の発送日

0 5 . 0 2 . 2 0 0 8

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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)

三木 隆

2 J

3 3 1 2

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 2 5 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	NOGUCHI Y., Network analysis of plasma and tissue amino acids and the generation of an amino index for potential diagnostic use., Am. J. Clin. Nutr., 2006, Vol.83, (suppl), Page.513S-519S 全文	3-25 1,2