(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年8月6日(06.08.2020)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2020/158828 A1

(51) 国際特許分類:
G01N 33/48 (2006.01)　*G01N 33/68* (2006.01)

(21) 国際出願番号：　PCT/JP2020/003269

(22) 国際出願日：　2020年1月29日(29.01.2020)

(25) 国際出願の言語：　日本語

(26) 国際公開の言語：　日本語

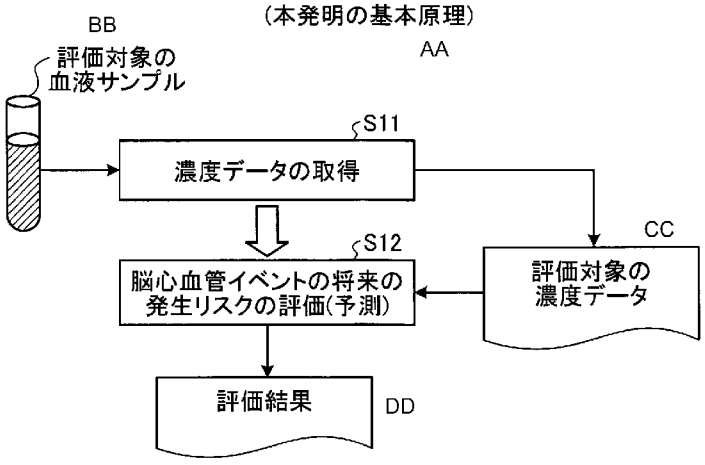
(30) 優先権データ：
特願 2019-013477　2019年1月29日(29.01.2019)　JP

(71) 出願人: 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). 国立大学法人京都大学(**KYOTO UNIVERSITY**) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町36番地1 Kyoto (JP).

(72) 発明者: 山本　浩史(**YAMAMOTO, Hiroshi**); 〒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). 竹下雅道(**TAKESHITA, Masamichi**); 〒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). 今泉明(**IMAIZUMI, Akira**); 〒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). 影山陽子(**KAGEYAMA, Yoko**); 〒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). 村松孝彦(**MURAMATSU, Takahiko**); 〒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).

(54) **Title:** METHOD FOR EVALUATING FUTURE RISK OF OCCURRENCE OF CEREBRAL AND CARDIOVASCULAR EVENT, CALCULATION METHOD, EVALUATION DEVICE, CALCULATION DEVICE, EVALUATION PROGRAM, CALCULATION PROGRAM, STORAGE MEDIUM, EVALUATION SYSTEM, AND TERMINAL DEVICE

(54) 発明の名称： 脳心血管イベントの将来の発生リスクの評価方法、算出方法、評価装置、算出装置、評価プログラム、算出プログラム、記録媒体、評価システムおよび端末装置



S11　Acquire concentration data
S12　Evaluate (predict) future risk of occurrence of cerebral and cardiovascular event
AA　Basic principle of invention
BB　Blood sample from subject
CC　Concentration data of subject
DD　Evaluation result

(57) **Abstract:** In the present embodiment, the future risk of the occurrence of cerebral and cardiovascular events in a subject is evaluated using a concentration value of at least one amino acid among Gly, Cit, Trp, Met, and Val in blood of the

WO 2020/158828 A1

[続葉有]

田原 康玄(**TABARA, Yasuharu**); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町３６番地１ 国立大学法人京都大学内 Kyoto (JP). 松田 文彦(**MATSUDA, Fumihiko**); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町３６番地１ 国立大学法人京都大学内 Kyoto (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人酒井国際特許事務所 (**SAKAI INTERNATIONAL PATENT OFFICE**); 〒1000013 東京都千代田区霞が関３丁目８番１号 虎の門三井ビルディング 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

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

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第21条(3)）

subject and a value calculated using the Cox proportional hazard model including a variable for which the concentration value is substituted.

(57) 要約: 本実施形態では、評価対象の血液中のＧｌｙ、Ｃｉｔ、Ｔｒｐ、ＭｅｔおよびＶａｌのうちの少なくとも１つのアミノ酸の濃度値ならびに前記濃度値が代入される変数を含むＣｏｘ比例ハザードモデルを用いて算出された前記モデルの値を用いて、前記評価対象について、脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価する。

明　細　書

発明の名称 ：

脳心血管イベントの将来の発生リスクの評価方法、算出方法、評価装置、算出装置、評価プログラム、算出プログラム、記録媒体、評価システムおよび端末装置

技術分野

[0001] 本発明は、脳心血管イベントの将来の発生リスクの評価方法、算出方法、評価装置、算出装置、評価プログラム、算出プログラム、記録媒体、評価システムおよび端末装置に関するものである。

背景技術

[0002] 心筋梗塞などの心疾患、脳梗塞および脳出血などの脳疾患は、日本における死因の第2位、第3位を占めている。脳心血管イベントと総称されるこれらの疾患はいずれも、メタボリックシンドロームに端を発する動脈硬化などに代表される血管の機能低下が主病因の一つであると考えられている。

[0003] 脳心血管イベントの予防のためには、メタボリックシンドロームなどに起因する病因の早期発見と病因に応じた適切な介入が必要である。病因の発見にはバイオマーカーを活用することが有用であると考えられる。

[0004] バイオマーカーとして、生体内の代謝物の中でも代謝経路の中心的存在であるアミノ酸が着目されている。アミノ酸は代謝物の中でも血中に多量に存在しており、また、その物性は比較的互いに類似している。そのため、アミノ酸は、高精度で分析が可能であるといった、バイオマーカーの対象として好ましい性質を有している。

[0005] ここで、血漿中のアミノ酸濃度分布の差異が将来の脳心血管イベントのリスク因子であることが報告されている（非特許文献１－４）。また、先行特許として、血液中のアミノ酸の濃度を利用して心血管イベントの将来の状態を評価する方法に関する特許文献１が公開されている。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特開2013-178238号公報

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Ruiz-Canela M. et al. Clin. Chem. 2016, 62, 582-592

非特許文献2：Shah SH. et al. Circ. Cardiovasc. Genet. 2010, 3, 207-214

非特許文献3：Shah SH. et al. Am. Heart. J. 2012, 163, 844-850

非特許文献4：Magnusson M. et al. 2013, Eur. Heart. J. 34, 198201989

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] しかしながら、血液中のアミノ酸濃度を利用した、脳心血管イベントの将来の発生リスクに関する判定技術の開発には、更なる精度が求められているという問題点があった。

[0009] 本発明は、上記に鑑みてなされたもので、脳心血管イベントの将来の発生リスクを知る上で参考となり得る信頼性の高い情報を提供することができる評価方法、算出方法、評価装置、算出装置、評価プログラム、算出プログラム、記録媒体、評価システムおよび端末装置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

[0010] 上述した課題を解決し、目的を達成するために、本発明にかかる評価方法は、評価対象の血液中のＧｌｙ、Ｃｉｔ、Ｔｒｐ、Ｍｅｔ、Ｖａｌ、Ｈｉｓ、ＰｒｏおよびＴｙｒのうちの少なくとも２つのアミノ酸の濃度値、または、前記濃度値が代入される変数を含む式および前記濃度値を用いて算出された前記式の値を用いて、前記評価対象について、脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価する評価ステップを含むことを特徴とする。

[0011] ここで、本明細書において、脳心血管イベントには、大動脈解離、冠動脈疾患（心筋梗塞、心不全、ＰＣＩ（経皮的冠動脈形成術）実施など）、脳血管障害（脳卒中（脳梗塞、脳内出血、くも膜下出血）など）などが含まれる。

[0012] また、本明細書では各種アミノ酸を主に略称で表記するが、それらの正式名称は以下の通りである。

（略称）	（正式名称）
Ala	Alanine
Arg	Arginine
Asn	Asparagine
Cit	Citrulline
Gln	Glutamine
Gly	Glycine
His	Histidine
Ile	Isoleucine
Leu	Leucine
Lys	Lysine
Met	Methionine
Orn	Ornithine
Phe	Phenylalanine
Pro	Proline
Ser	Serine
Thr	Threonine
Trp	Tryptophan
Tyr	Tyrosine
Val	Valine

[0013] また、本発明にかかる評価方法は、前記少なくとも２つのアミノ酸はＧＩｙを含むことを特徴とする。

[0014] また、本発明にかかる評価方法は、前記少なくとも２つのアミノ酸はＣｉｔおよび／またはＴｒｐを含むことを特徴とする。

[0015] また、本発明にかかる評価方法は、前記少なくとも２つのアミノ酸はＭｅｔおよび／またはＶａｌを含むことを特徴とする。

[0016] また、本発明にかかる評価方法は、前記評価ステップが、制御部を備えた情報処理装置の前記制御部において実行されることを特徴とする。

[0017] また、本発明にかかる算出方法は、評価対象の血液中のＧｌｙ、Ｃｉｔ、Ｔｒｐ、Ｍｅｔ、Ｖａｌ、Ｈｉｓ、ＰｒｏおよびＴｙｒのうちの少なくとも２つのアミノ酸の濃度値ならびに前記濃度値が代入される変数を含む脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価するための式を用いて、前記式の値を算出する算出ステップを含むことを特徴とする。

[0018] また、本発明にかかる算出方法は、前記少なくとも１つ前記少なくとも２つのアミノ酸はＧｌｙを含むことを特徴とする。

[0019] また、本発明にかかる算出方法は、前記少なくとも２つのアミノ酸はＣｉｔおよび／またはＴｒｐを含むことを特徴とする。

[0020] また、本発明にかかる算出方法は、前記少なくとも２つのアミノ酸はＭｅｔおよび／またはＶａｌを含むことを特徴とする。

[0021] また、本発明にかかる算出方法は、前記算出ステップが、制御部を備えた情報処理装置の前記制御部において実行されることを特徴とする。

[0022] また、本発明にかかる評価装置は、制御部を備える評価装置であって、前記制御部が、評価対象の血液中のＧｌｙ、Ｃｉｔ、Ｔｒｐ、Ｍｅｔ、Ｖａｌ、Ｈｉｓ、ＰｒｏおよびＴｙｒのうちの少なくとも２つのアミノ酸の濃度値、または、前記濃度値が代入される変数を含む式および前記濃度値を用いて算出された前記式の値を用いて、前記評価対象について、脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価する評価手段を備えることを特徴とする。

[0023] また、本発明にかかる評価装置は、前記濃度値に関する濃度データまたは前記式の前記値を提供する端末装置とネットワークを介して通信可能に接続され、前記制御部が、前記端末装置から送信された前記濃度データまたは前

記式の前記値を受信するデータ受信手段と、前記評価手段で得られた評価結果を前記端末装置へ送信する結果送信手段と、をさらに備え、前記評価手段が、前記データ受信手段で受信した前記濃度データに含まれている前記濃度値または前記式の前記値を用いることを特徴とする。

[0024] また、本発明にかかる算出装置は、制御部を備える算出装置であって、前記制御部が、評価対象の血液中のＧｌｙ、Ｃｉｔ、Ｔｒｐ、Ｍｅｔ、Ｖａｌ、Ｈｉｓ、ＰｒｏおよびＴｙｒのうちの少なくとも２つのアミノ酸の濃度値ならびに前記濃度値が代入される変数を含む脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価するための式を用いて、前記式の値を算出する算出手段を備えることを特徴とする。

[0025] また、本発明にかかる評価プログラムは、制御部を備える情報処理装置において実行させるための評価プログラムであって、前記制御部において実行させるための、評価対象の血液中のＧｌｙ、Ｃｉｔ、Ｔｒｐ、Ｍｅｔ、Ｖａｌ、Ｈｉｓ、ＰｒｏおよびＴｙｒのうちの少なくとも２つのアミノ酸の濃度値、または、前記濃度値が代入される変数を含む式および前記濃度値を用いて算出された前記式の値を用いて、前記評価対象について、脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価する評価ステップを含むことを特徴とする。

[0026] また、本発明にかかる算出プログラムは、制御部を備える情報処理装置において実行させるための算出プログラムであって、前記制御部において実行させるための、評価対象の血液中のＧｌｙ、Ｃｉｔ、Ｔｒｐ、Ｍｅｔ、Ｖａｌ、Ｈｉｓ、ＰｒｏおよびＴｙｒのうちの少なくとも２つのアミノ酸の濃度値ならびに前記濃度値が代入される変数を含む脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価するための式を用いて、前記式の値を算出する算出ステップを含むことを特徴とする。

[0027] また、本発明にかかる記録媒体は、前記評価プログラムまたは前記算出プログラムを記録したコンピュータ読み取り可能な記録媒体である。具体的には、本発明にかかる記録媒体は、一時的でないコンピュータ読み取り可能な記録媒体であって、情報処理装置に前記評価方法または前記算出方法を実行

させるためのプログラム化された命令を含むことを特徴とする。

[0028] また、本発明にかかる評価システムは、制御部を備える評価装置と制御部を備える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る評価システムであって、前記端末装置の前記制御部が、評価対象の血液中のＧｌｙ、Ｃｉｔ、Ｔｒｐ、Ｍｅｔ、Ｖａｌ、Ｈｉｓ、ＰｒｏおよびＴｙｒのうちの少なくとも２つのアミノ酸の濃度値に関する濃度データ、または、前記濃度値が代入される変数を含む式および前記濃度値を用いて算出された前記式の値を前記評価装置へ送信するデータ送信手段と、前記評価装置から送信された、脳心血管イベントの将来の発生リスクに関する評価結果を受信する結果受信手段と、を備え、前記評価装置の前記制御部が、前記端末装置から送信された前記濃度データまたは前記式の前記値を受信するデータ受信手段と、前記データ受信手段で受信した前記濃度データに含まれている前記濃度値または前記式の前記値を用いて、前記評価対象について、脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価する評価手段と、前記評価手段で得られた前記評価結果を前記端末装置へ送信する結果送信手段と、を備えることを特徴とする。

[0029] また、本発明にかかる端末装置は、制御部を備えた端末装置であって、前記制御部が、脳心血管イベントの将来の発生リスクに関する評価結果を取得する結果取得手段を備え、前記評価結果が、評価対象の血液中のＧｌｙ、Ｃｉｔ、Ｔｒｐ、Ｍｅｔ、Ｖａｌ、Ｈｉｓ、ＰｒｏおよびＴｙｒのうちの少なくとも２つのアミノ酸の濃度値、または、前記濃度値が代入される変数を含む式および前記濃度値を用いて算出された前記式の値を用いて、前記評価対象について、脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価した結果であることを特徴とする。

[0030] また、本発明にかかる端末装置は、脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価する評価装置とネットワークを介して通信可能に接続されており、前記制御部が、前記濃度値に関する濃度データまたは前記式の前記値を前記評価装置へ送信するデータ送信手段を備え、前記結果取得手段が、前記評価装

置から送信された前記評価結果を受信することを特徴とする。

発明の効果

[0031] 本発明によれば、脳心血管イベントの将来の発生リスクを知る上で参考となり得る信頼性の高い情報を提供することができるという効果を奏する。

図面の簡単な説明

[0032] [図1]図１は、第１実施形態の基本原理を示す原理構成図である。

[図2]図２は、第２実施形態の基本原理を示す原理構成図である。

[図3]図３は、本システムの全体構成の一例を示す図である。

[図4]図４は、本システムの全体構成の他の一例を示す図である。

[図5]図５は、本システムの評価装置１００の構成の一例を示すブロック図である。

[図6]図６は、濃度データファイル１０６ａに格納される情報の一例を示す図である。

[図7]図７は、指標状態情報ファイル１０６ｂに格納される情報の一例を示す図である。

[図8]図８は、指定指標状態情報ファイル１０６ｃに格納される情報の一例を示す図である。

[図9]図９は、式ファイル１０６ｄ１に格納される情報の一例を示す図である。

[図10]図１０は、評価結果ファイル１０６ｅに格納される情報の一例を示す図である。

[図11]図１１は、評価部１０２ｄの構成を示すブロック図である。

[図12]図１２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13]図１３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14]図１４は、ＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値を示す図である。

[図15]図１５は、アミノ酸の組合せならびにＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅ

ｘの値を示す図である。

[図16]図１６は、アミノ酸の組合せならびにＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値を示す図である。

[図17]図１７は、アミノ酸の組合せならびにＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値を示す図である。

[図18]図１８は、ＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値を示す図である。

[図19]図１９は、アミノ酸の組合せならびにＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値を示す図である。

[図20]図２０は、アミノ酸の組合せならびにＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値を示す図である。

[図21]図２１は、アミノ酸の組合せならびにＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値を示す図である。

[図22]図２２は、アミノ酸の組合せならびにＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値を示す図である。

[図23]図２３は、アミノ酸の組合せならびにＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値を示す図である。

[図24]図２４は、アミノ酸の組合せならびにＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値を示す図である。

[図25]図２５は、アミノ酸の組合せならびにＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値を示す図である。

[図26]図２６は、アミノ酸の組合せならびにＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値を示す図である。

[図27]図２７は、アミノ酸の組合せならびにＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値を示す図である。

[図28]図２８は、アミノ酸の組合せならびにＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値を示す図である。

[図29]図２９は、アミノ酸の組合せならびにＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値を示す図である。

[図30]図３０は、アミノ酸の組合せならびにＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値を示す図である。

[図31]図３１は、アミノ酸の組合せならびにＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値を示す図である。

[図32]図３２は、アミノ酸の組合せならびにＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値を示す図である。

[図33]図３３は、アミノ酸の組合せならびにＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値を示す図である。

[図34]図３４は、各イベントの発生に関する相対リスクを示す図である。

[図35]図３５は、各イベントの発生に関する相対リスクを示す図である。

[図36]図３６は、各イベントの発生に関する相対リスクを示す図である。

[図37]図３７は、各イベントの発生に関する相対リスクを示す図である。

[図38]図３８は、各イベントの発生に関する相対リスクを示す図である。

[図39]図３９は、各イベントの発生に関する相対リスクを示す図である。

[図40]図４０は、各イベントの発生に関する相対リスクを示す図である。

[図41]図４１は、各イベントの発生に関する相対リスクを示す図である。

[図42]図４２は、各イベントの発生に関する相対リスクを示す図である。

[図43]図４３は、各イベントの発生に関する相対リスクを示す図である。

発明を実施するための形態

[0033] 以下に、本発明にかかる評価方法および算出方法の実施形態（第１実施形態）ならびに本発明にかかる評価装置、算出装置、評価方法、算出方法、評価プログラム、算出プログラム、記録媒体、評価システムおよび端末装置の実施形態（第２実施形態）を、図面に基づいて詳細に説明する。なお、本発明はこれらの実施形態により限定されるものではない。

[0034] ［第１実施形態］

［１－１．第１実施形態の概要］

ここでは、第１実施形態の概要について図１を参照して説明する。図１は第１実施形態の基本原理を示す原理構成図である。

[0035] まず、評価対象（例えば動物またはヒトなどの個体）から採取した血液（例えば血漿または血清などを含む）中のＧｌｙ、Ｃｉｔ、Ｔｒｐ、Ｍｅｔ、Ｖａｌ、Ｈｉｓ、ＰｒｏおよびＴｙｒのうちの少なくとも２つのアミノ酸の濃度値を含む濃度データを取得する（ステップＳ１１）。

[0036] ここで、ステップＳ１１では、例えば、濃度値測定を行う企業等が測定した濃度データを取得してもよい。また、評価対象から採取した血液から、例えば以下の（Ａ）、（Ｂ）、または（Ｃ）などの測定方法により濃度値を測定することで濃度データを取得してもよい。ここで、濃度値の単位は、例えばモル濃度、重量濃度又は酵素活性であってもよく、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。

（Ａ）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する。全ての血漿サンプルは、濃度値の測定時まで－８０℃で凍結保存する。濃度値測定時には、アセトニトリルを添加し除蛋白処理を行った後、必要に応じて固層抽出等によりリン脂質等の夾雑物を除去し、標識試薬（３－アミノピリジル－Ｎ－ヒドロキシスクシンイミジルカルバメート）を用いてプレカラム誘導体化を行い、そして、液体クロマトグラフィー質量分析法（タンデム質量分析法を含む）により濃度値を分析する（国際公開第２００３／０６９３２８号、国際公開第２００５／１１６６２９号を参照）。

（Ｂ）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する。全ての血漿サンプルは、濃度値の測定時まで－８０℃で凍結保存する。濃度値測定時には、スルホサリチル酸を添加し除蛋白処理を行った後、ニンヒドリン試薬を用いたポストカラム誘導体化法を原理としたアミノ酸分析計により濃度値を分析する。

（Ｃ）採取した血液サンプルを、膜やＭＥＭＳ（Micro Electro Mechanical Systems）技術または遠心分離の原理を用いて血球分離を行い、血液から血漿または血清を分離する。血漿または血清取得後すぐに濃度値の測定を行わない血漿または血清サンプルは、濃度値の測定時まで－８０℃で凍結保存する。濃度値測定時には、酵素やアプタマーなど、標的とする血中物質と反

応または結合する分子等を用い、基質認識によって増減する物質や分光学的値を定量等することにより濃度値を分析する。

[0037] つぎに、ステップＳ１１で取得した濃度データに含まれる濃度値を用いて、評価対象について脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価（予測）する（ステップＳ１２）。ここで、評価対象について脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価するとは、例えば、評価対象が将来（例えば、採血してから１０年以内に）、脳卒中および心筋梗塞を含む脳心血管イベントを発生するリスクを評価すること、などである。なお、ステップＳ１２を実行する前に、ステップＳ１１で取得した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。

[0038] 以上、第１実施形態によれば、ステップＳ１１では評価対象の濃度データを取得し、ステップＳ１２では、ステップＳ１１で取得した濃度データに含まれる濃度値を用いて、評価対象について脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価する（要するに、評価対象について脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価するための情報を取得する）。これにより、評価対象について脳心血管イベントの将来の発生リスクを知る上で参考となり得る信頼性の高い情報を提供することができる。

[0039] なお、ステップＳ１２では、ステップＳ１１で取得した濃度データに含まれる濃度値および当該濃度値が代入される変数を含む式を用いて当該式の値を算出することで、評価対象について脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価してもよい。

[0040] また、濃度データに含まれる濃度値が評価対象についての脳心血管イベントの将来の発生リスクを反映したものであると決定してもよく、さらに、当該濃度値を例えば以下に挙げた手法などで変換し、変換後の値が評価対象についての脳心血管イベントの将来の発生リスクを反映したものであると決定してもよい（式の値についても同様。）。換言すると、当該濃度値または変換後の値そのものを、評価対象についての脳心血管イベントの将来の発生リスクに関する評価結果として扱ってもよい（式の値についても同様。）。こ

こで、変換の手法について、以下に説明する。なお、以下の説明は、濃度値を変換対象としたものであるが、式の値に対しても同様である。

濃度値の取り得る範囲が所定範囲（例えば０．０から１．０までの範囲、０．０から１０．０までの範囲、０．０から１００．０までの範囲、または－１０．０から１０．０までの範囲、など）に収まるようにするためなどに、例えば、濃度値に対して任意の値を加減乗除したり、濃度値を所定の変換手法（例えば、指数変換、対数変換、角変換、平方根変換、プロビット変換、逆数変換、Ｂｏｘ－Ｃｏｘ変換、またはべき乗変換など）で変換したり、また、濃度値に対してこれらの計算を組み合わせて行ったりすることで、濃度値を変換してもよい。例えば、濃度値を指数としネイピア数を底とする指数関数の値（具体的には、脳心血管イベントの将来の発生リスクが所定の状態（例えばリスクが高い状態など）である確率ｐを定義したときの自然対数Ｌｎ（ｐ／（１－ｐ））が濃度値と等しいとした場合におけるｐ／（１－ｐ）の値）をさらに算出してもよく、また、算出した指数関数の値を１と当該値との和で割った値（具体的には確率ｐの値）をさらに算出してもよい。

また、特定の条件のときの変換後の値が特定の値となるように、濃度値を変換してもよい。例えば、特異度が４０％のときの変換後の値が５．０となり且つ特異度が９５％のときの変換後の値が８．０となるように濃度値を変換してもよい。

また、アミノ酸ごとに、濃度値の分布を正規分布化した後、平均が５０且つ標準偏差が１０となるように濃度値を偏差値化してもよい。なお、平均が５０且つ標準偏差が１０となるように式の値を偏差値化してもよい。

また、これらの変換は、男女別または年齢別に行ってもよい。

[0041] なお、本明細書における濃度値は、濃度値そのものであってもよく、濃度値を変換した後の値であってもよい。また、本明細書における式の値は、式の値そのものであってもよく、式の値を変換した後の値であってもよい。

[0042] また、モニタ等の表示装置または紙等の物理媒体に視認可能に示される所定の物差し上における所定の目印の位置に関する位置情報を、濃度データに

含まれる濃度値または当該濃度値を変換した場合にはその変換後の値を用いて生成し、生成した位置情報が評価対象についての脳心血管イベントの将来の発生リスクを反映したものであると決定してもよい（式の値についても同様。）。なお、所定の物差しとは、脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価するためのものであり、例えば、目盛りが示された物差しであって、「濃度値または変換後の値の取り得る範囲または当該範囲の一部分」における上限値と下限値に対応する目盛りが少なくとも示されたもの、などである（式の値についても同様。）。また、所定の目印とは、濃度値または変換後の値に対応するものであり、例えば、丸印または星印などである（式の値についても同様。）。

[0043] また、濃度データに含まれる濃度値が、所定値（平均値±１ＳＤ、２ＳＤ、３ＳＤ、Ｎ分位点、Ｎパーセンタイルまたは臨床的意義の認められたカットオフ値など）より低いもしくは所定値以下の場合または所定値以上もしくは所定値より高い場合に、評価対象について脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価してもよい（式の値についても同様。）。その際、濃度値そのものではなく、偏差値を用いてもよい。例えば、偏差値が平均値－２ＳＤ未満の場合（偏差値＜３０の場合）または偏差値が平均値＋２ＳＤより高い場合（偏差値＞７０の場合）に、評価対象について脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価してもよい（式の値についても同様。）。

[0044] また、評価対象についての脳心血管イベントの将来の発生リスクを定性的に評価してもよい。具体的には、「濃度データに含まれる濃度値および予め設定された１つまたは複数の閾値」または「濃度データに含まれる濃度値、当該濃度値が代入される変数を含む式および予め設定された１つまたは複数の閾値」を用いて、評価対象を、脳心血管イベントの将来の発生リスクの程度を少なくとも考慮して定義された複数の区分のうちのどれか１つに分類してもよい。なお、複数の区分には、発生リスクが高い対象を属させるための区分、発生リスクが低い対象を属させるための区分および発生リスクが中程度である対象を属させるための区分が含まれていてもよい。また、複数の区

分には、発生リスクが高い対象を属させるための区分および発生リスクが低い対象を属させるための区分が含まれていてもよい。また、濃度値または式の値を例えば上述した手法で変換し、変換後の値を用いて評価対象を複数の区分のうちのどれか１つに分類してもよい。

[0045] また、評価の際に用いる式について、その形式は特に問わないが、例えば、以下に示す形式のものでもよい。

・最小二乗法に基づく重回帰式、線形判別式、主成分分析、正準判別分析などの線形モデル

・最尤法に基づくロジスティック回帰などの一般化線形モデル

・Cox比例ハザードモデルなどによるセミパラメトリックな生存時間解析法に基づくリスク予測モデル

・一般化線形モデルに加えて個体間差、施設間差などの変量効果を考慮した一般化線形混合モデル

・Ｋ－ｍｅａｎｓ法、階層的クラスタ解析などクラスタ解析で作成された式

・ＭＣＭＣ(マルコフ連鎖モンテカルロ法)、ベイジアンネットワーク、階層ベイズ法などベイズ統計に基づき作成された式

・サポートベクターマシンや決定木などクラス分類により作成された式

・分数式など上記のカテゴリに属さない手法により作成された式

・異なる形式の式の和で示されるような式

[0046] また、評価の際に用いる式を、例えば、本出願人による国際出願である国際公開第２００４／０５２１９１号に記載の方法又は本出願人による国際出願である国際公開第２００６／０９８１９２号に記載の方法で作成してもよい。なお、これらの方法で得られた式であれば、入力データとしての濃度データに含まれる濃度値の単位に因らず、当該式を脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価するのに好適に用いることができる。

[0047] ここで、重回帰式、多重ロジスティック回帰式、正準判別関数などにおいては各変数に係数及び定数項が付加されるが、この係数及び定数項は、好ましくは実数であれば構わず、より好ましくは、データから前記の各種分類を

行うために得られた係数及び定数項の９９％信頼区間の範囲に属する値であれば構わず、さらに好ましくは、データから前記の各種分類を行うために得られた係数及び定数項の９５％信頼区間の範囲に属する値であれば構わない。また、各係数の値及びその信頼区間は、それを実数倍したものでもよく、定数項の値及びその信頼区間は、それに任意の実定数を加減乗除したものでもよい。ロジスティック回帰式、線形判別式、重回帰式などを評価の際に用いる場合、線形変換（定数の加算、定数倍）及び単調増加（減少）の変換（例えばｌｏｇｉｔ変換など）は評価性能を変えるものではなく変換前と同等であるので、これらの変換が行われた後のものを用いてもよい。

[0048] また、分数式とは、当該分数式の分子が変数Ａ，Ｂ，Ｃ，・・・の和で表わされ及び／又は当該分数式の分母が変数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α，β，γ，・・・の和（例えばα＋β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変数にはそれぞれ適当な係数がついても構わない。また、分子や分母に用いられる変数は重複しても構わない。また、各分数式に適当な係数がついても構わない。また、各変数の係数の値や定数項の値は、実数であれば構わない。ある分数式と、当該分数式において分子の変数と分母の変数が入れ替えられたものとでは、目的変数との相関の正負の符号が概して逆転するものの、それらの相関性は保たれるが故に、評価性能も同等と見做せるので、分数式には、分子の変数と分母の変数が入れ替えられたものも含まれる。

[0049] そして、脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価する際、濃度データに含まれる濃度値以外に、以下に示す他の生体情報に関する値をさらに用いてもよい。また、脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価する際に用いる式には、濃度データに含まれる濃度値が代入される変数以外に、以下に示す他の生体情報に関する値が代入される１つまたは複数の変数がさらに含まれていてもよい。他の生体情報としては、例えば以下のようなものが挙げられる。

体格指標測定結果（身長、体重、腹囲、BMI）

糖代謝指標測定結果（血糖値、HbA1c、HOMA-IR、インスリン）

肝機能指標測定結果（AST、ALT、γGTP）

脂質代謝指標測定結果（T-cho、LDL、HDL、TG）

栄養関連指標測定結果（総蛋白、アルブミン）

血算指標測定結果（赤血球、白血球、ヘマトクリット、血小板、リンパ球、単球、好中球、好酸球、好塩基球）

炎症関連指標測定結果（CRP）

内臓脂肪関連指標測定結果(内臓脂肪面積)

大動脈派速度関連指標測定結果

心電図検査結果

MRI,MRA検査結果

中心血圧関連指標測定結果

頸動脈エコー・終末糖化産物検査結果

体脂肪測定結果

疾患既往の問診結果（高血圧症、脂質異常症、糖尿病、脳卒中、狭心症・心筋梗塞、痛風、がんなど）

SNPsデータおよびエクソームシークエンスデータなどのゲノム情報

[0050] ［第２実施形態］

［２－１．第２実施形態の概要］

ここでは、第２実施形態の概要について図２を参照して説明する。図２は第２実施形態の基本原理を示す原理構成図である。なお、本第２実施形態の説明では、上述した第１実施形態と重複する説明を省略する場合がある。特に、ここでは、脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価する際に、式の値またはその変換後の値を用いるケースを一例として記載しているが、例えば、濃度データに含まれる濃度値又はその変換後の値（例えば偏差値など）を用いてもよい。

[0051] 制御部は、評価対象（例えば動物やヒトなどの個体）の血液中の、ＧＩｙ

、Ｃｉｔ、Ｔｒｐ、Ｍｅｔ、Ｖａｌ、Ｈｉｓ、ＰｒｏおよびＴｙｒのうちの少なくとも２つのアミノ酸の濃度値を含む予め取得した濃度データに含まれる当該濃度値および当該濃度値が代入される変数を含む予め記憶部に記憶された式を用いて式の値を算出することで、評価対象について脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価する（ステップＳ２１）。これにより、脳心血管イベントの将来の発生リスクを知る上で参考となり得る信頼性の高い情報を提供することができる。

[0052] なお、ステップＳ２１で用いられる式は、以下に説明する式作成処理（工程１～工程４）に基づいて作成されたものでもよい。ここで、式作成処理の概要について説明する。なお、ここで説明する処理はあくまでも一例であり、式の作成方法はこれに限定されない。

[0053] まず、制御部は、濃度データと脳心血管イベントの将来の発生リスクを表す指標に関する指標データとを含む予め記憶部に記憶された指標状態情報（欠損値や外れ値などを持つデータが事前に除去されているものでもよい）から所定の式作成手法に基づいて、候補式（例えば、ｙ＝ａ１ｘ１＋ａ２ｘ２＋・・・＋ａｎｘｎ、ｙ：指標データ、ｘｉ：濃度データ、ａｉ：定数、ｉ＝１，２，・・・，ｎ）を作成する（工程１）。

[0054] なお、工程１において、指標状態情報から、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、Ｃｏｘ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式を作成してもよい。具体的には、脳心血管イベント発生群（採血から一定期間経過後に脳心血管イベントが発生した被験者からなる群）および脳心血管イベント非発生群（採血から一定期間経過後に脳心血管イベントが発生しなかった被験者からなる群）から得た血液を分析して得た濃度データおよび指標データから構成される多変量データである指標状態情報に対して、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式を利用して指標状態情報を変換し、変換した指標状態情報に対して判別分析を行うことで候補式を作成してもよい。これにより、最終的に、評価に最適な式を作成することができる。

[0055] ここで、主成分分析を用いて作成した候補式は、全ての濃度データの分散を最大にするような各変数を含む一次式である。また、判別分析を用いて作成した候補式は、各群内の分散の和の全ての濃度データの分散に対する比を最小にするような各変数を含む高次式（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式は、群間の境界を最大にするような各変数を含む高次式（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式は、全ての濃度データからの距離の和を最小にするような各変数を含む高次式である。また、Ｃｏｘ回帰分析を用いて作成した候補式は、対数ハザード比を含む線形モデルで、そのモデルの尤度を最大とするような各変数とその係数を含む１次式であるである。また、ロジスティック回帰分析を用いて作成した候補式は、確率の対数オッズを表す線形モデルであり、その確率の尤度を最大にするような各変数を含む一次式である。また、ｋ－ｍｅａｎｓ法とは、各濃度データの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、変数に序列をつけて、序列が上位である変数の取りうるパターンから濃度データの群を予測する手法である。

[0056] 式作成処理の説明に戻り、制御部は、工程１で作成した候補式を、所定の検証手法に基づいて検証（相互検証）する（工程２）。候補式の検証は、工程１で作成した各候補式に対して行う。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、Ｎ－フォールド法、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、候補式の判別率や感度、特異度、情報量

基準、ＲＯＣ＿ＡＵＣ（受信者特性曲線の曲線下面積）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、指標状態情報や評価条件を考慮した予測性または頑健性の高い候補式を作成することができる。

[0057] ここで、判別率とは、真の状態が陰性である評価対象を本実施形態にかかる評価手法で正しく陰性と評価し、真の状態が陽性である評価対象を本実施形態にかかる評価手法で正しく陽性と評価している割合である。また、感度とは、真の状態が陽性である評価対象を本実施形態にかかる評価手法で正しく陽性と評価している割合である。また、特異度とは、真の状態が陰性である評価対象を本実施形態にかかる評価手法で正しく陰性と評価している割合である。また、赤池情報量規準とは、回帰分析などの場合に、観測データが統計モデルにどの程度一致するかを表す基準であり、「－２×（統計モデルの最大対数尤度）＋２×（統計モデルの自由パラメータ数）」で定義される値が最小となるモデルを最もよいと判断する。また、ＲＯＣ＿ＡＵＣは、２次元座標上に（ｘ，ｙ）＝（１－特異度，感度）をプロットして作成される曲線である受信者特性曲線（ＲＯＣ）の曲線下面積として定義され、ＲＯＣ＿ＡＵＣの値は完全な判別では１となり、この値が１に近いほど判別性が高いことを示す。また、予測性とは、候補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、頑健性とは、候補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。

[0058] 式作成処理の説明に戻り、制御部は、所定の変数選択手法に基づいて候補式の変数を選択することで、候補式を作成する際に用いる指標状態情報に含まれる濃度データの組み合わせを選択する（工程３）。なお、工程３において、変数の選択は、工程１で作成した各候補式に対して行ってもよい。これにより、候補式の変数を適切に選択することができる。そして、工程３で選択した濃度データを含む指標状態情報を用いて再び工程１を実行する。また、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つに基づいて候補式の変数を選択してもよい。なお、ベストパス法とは、候補式に含まれる変

数を１つずつ順次減らしていき、候補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。

[0059] 式作成処理の説明に戻り、制御部は、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、複数の候補式の中から評価の際に用いる候補式を選出することで、評価の際に用いる式を作成する（工程４）。なお、候補式の選出には、例えば、同じ式作成手法で作成した候補式の中から最適なものを選出する場合と、すべての候補式の中から最適なものを選出する場合とがある。

[0060] 以上、説明したように、式作成処理では、指標状態情報に基づいて、候補式の作成、候補式の検証および候補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、脳心血管イベントの将来の発生リスクの評価に最適な式を作成することができる。換言すると、式作成処理では、アミノ酸の血中濃度を多変量の統計解析に用い、最適でロバストな変数の組を選択するために変数選択法とクロスバリデーションとを組み合わせて、評価性能の高い式を抽出する。

[0061] ［２－２．第２実施形態の構成］

ここでは、第２実施形態にかかる評価システム（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３から図１４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。特に、ここでは、脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価する際に、式の値またはその変換後の値を用いるケースを一例として記載しているが、例えば、濃度データに含まれる濃度値又はその変換後の値（例えば偏差値など）を用いてもよい。

[0062] まず、本システムの全体構成について図３および図４を参照して説明する。図３は本システムの全体構成の一例を示す図である。また、図４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３に示すように、評価対象である個体について脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価する評価装置１００と、個体の濃度データを提供するクライアント装置２

００（本発明の端末装置に相当）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。

[0063] なお、本システムにおいて、評価に用いられるデータの提供元となるクライアント装置２００と評価結果の提供先となるクライアント装置２００は別々のものであってもよい。本システムは、図４に示すように、評価装置１００やクライアント装置２００の他に、評価装置１００で式を作成する際に用いる指標状態情報や、評価の際に用いる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。

[0064] つぎに、本システムの評価装置１００の構成について図５から図１１を参照して説明する。図５は、本システムの評価装置１００の構成の一例を示すブロック図であり、該構成のうち本発明に関係する部分のみを概念的に示している。

[0065] 評価装置１００は、当該評価装置を統括的に制御するＣＰＵ（Ｃｅｎｔｒａｌ Ｐｒｏｃｅｓｓｉｎｇ Ｕｎｉｔ）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、評価装置１００は、各種の分析装置（例えばアミノ酸分析装置等）と同一筐体で構成されてもよい。例えば、血液中のアミノ酸の濃度値を算出（測定）し、算出した値を出力（印刷やモニタ表示など）する構成（ハードウェアおよびソフトウェア）を備えた小型分析装置において、後述する評価部１０２ｄをさらに備え、当該評価部１０２ｄで得られた結果を前記構成を用いて出力すること、を特徴とするものでもよい。

[0066] 通信インターフェース部１０４は、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。

[0067] 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。

[0068] 記憶部１０６は、ストレージ手段であり、例えば、ＲＡＭ（Ｒａｎｄｏｍ Ａｃｃｅｓｓ Ｍｅｍｏｒｙ）・ＲＯＭ（Ｒｅａｄ Ｏｎｌｙ Ｍｅｍｏｒｙ）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、濃度データファイル１０６ａと、指標状態情報ファイル１０６ｂと、指定指標状態情報ファイル１０６ｃと、式関連情報データベース１０６ｄと、評価結果ファイル１０６ｅと、を格納する。

[0069] 濃度データファイル１０６ａは、濃度データを格納する。図６は、濃度データファイル１０６ａに格納される情報の一例を示す図である。濃度データファイル１０６ａに格納される情報は、図６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、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６では、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、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、濃度データに、他の生体情報に関する値（上記参照）を組み合わせてもよい。

[0070] 図５に戻り、指標状態情報ファイル１０６ｂは、式を作成する際に用いる指標状態情報を格納する。図７は、指標状態情報ファイル１０６ｂに格納さ

れる情報の一例を示す図である。指標状態情報ファイル１０６ｂに格納される情報は、図７に示すように、個体番号と、脳心血管イベントの将来の発生リスクを表す指標（指標Ｔ１、指標Ｔ２、指標Ｔ３・・・）に関する指標データ（Ｔ）と、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７では、指標データおよび濃度データを数値（すなわち連続尺度）として扱っているが、指標データおよび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、指標データは、脳心血管イベントの将来の発生リスクのマーカーとなる既知の指標などであり、数値データを用いてもよい。

[0071] 図５に戻り、指定指標状態情報ファイル１０６ｃは、後述する指定部１０２ｂで指定した指標状態情報を格納する。図８は、指定指標状態情報ファイル１０６ｃに格納される情報の一例を示す図である。指定指標状態情報ファイル１０６ｃに格納される情報は、図８に示すように、個体番号と、指定した指標データと、指定した濃度データと、を相互に関連付けて構成されている。

[0072] 図５に戻り、式関連情報データベース１０６ｄは、後述する式作成部１０２ｃで作成した式を格納する式ファイル１０６ｄ１で構成される。式ファイル１０６ｄ１は、評価の際に用いる式を格納する。図９は、式ファイル１０６ｄ１に格納される情報の一例を示す図である。式ファイル１０６ｄ１に格納される情報は、図９に示すように、ランクと、式と、各式作成手法に対応する閾値と、各式の検証結果（例えば各式の値）と、を相互に関連付けて構成されている。

[0073] 図５に戻り、評価結果ファイル１０６ｅは、後述する評価部１０２ｄで得られた評価結果を格納する。図１０は、評価結果ファイル１０６ｅ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１０６ｅに格納される情報は、個体番号と、個体の濃度データと、脳心血管イベントの将来の発生リスクに関する評価結果（例えば、後述する算出部１０２ｄ１で算出した式の

値、後述する変換部１０２ｄ２による変換後の値、後述する生成部１０２ｄ３で生成した位置情報または後述する分類部１０２ｄ４で得られた分類結果、など）と、を相互に関連付けて構成されている。

[0074] 図５に戻り、制御部１０２は、ＯＳ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、取得部１０２ａと指定部１０２ｂと式作成部１０２ｃと評価部１０２ｄと結果出力部１０２ｅと送信部１０２ｆとを備えている。制御部１０２は、データベース装置４００から送信された指標状態情報やクライアント装置２００から送信された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。

[0075] 取得部１０２ａは、情報（具体的には、濃度データや指標状態情報、式など）を取得する。例えば、取得部１０２ａ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、濃度データや指標状態情報、式など）を、ネットワーク３００を介して受信することで、情報の取得を行ってもよい。なお、取得部１０２ａは、評価結果の送信先のクライアント装置２００とは異なるクライアント装置２００から送信された評価に用いられるデータを受信してもよい。また、例えば、記録媒体に記録されている情報の読み出しを行うための機構（ハードウェアおよびソフトウェアを含む）を評価装置１００が備える場合、取得部１０２ａは、記録媒体に記録されている情報（具体的には、濃度データや指標状態情報、式など）を当該機構を介して読み出すことで、情報の取得を行ってもよい。指定部１０２ｂは、式を作成するにあたり対象とする指標データおよび濃度データを指定する。

[0076] 式作成部１０２ｃは、取得部１０２ａで取得した指標状態情報や指定部１０２ｂで指定した指標状態情報に基づいて式を作成する。なお、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、式作成部１０２ｃ

は、記憶部１０６から所望の式を選択することで、式を作成してもよい。また、式作成部１０２ｃは、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）から所望の式を選択しダウンロードすることで、式を作成してもよい。

[0077] 評価部１０２ｄは、事前に得られた式（例えば、式作成部１０２ｃで作成した式または取得部１０２ａで取得した式など）および取得部１０２ａで取得した濃度データに含まれる濃度値を用いて式の値を算出することで、個体について脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価する。なお、評価部１０２ｄは、濃度データに含まれる濃度値又は当該濃度値の変換後の値（例えば偏差値）を用いて個体について脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価してもよい。

[0078] ここで、評価部１０２ｄの構成について図１１を参照して説明する。図１１は、評価部１０２ｄ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。評価部１０２ｄは、算出部１０２ｄ１と変換部１０２ｄ２と生成部１０２ｄ３と分類部１０２ｄ４とをさらに備えている。

[0079] 算出部１０２ｄ１は、濃度データに含まれる濃度値および当該濃度値が代入される変数を少なくとも含む式を用いて当該式の値を算出する。なお、評価部１０２ｄは、算出部１０２ｄ１で算出した式の値を評価結果として評価結果ファイル１０６ｅの所定の記憶領域に格納してもよい。

[0080] 変換部１０２ｄ２は、算出部１０２ｄ１で算出した式の値を例えば上述した変換手法などで変換する。なお、評価部１０２ｄは、変換部１０２ｄ２による変換後の値を評価結果として評価結果ファイル１０６ｅの所定の記憶領域に格納してもよい。また、変換部１０２ｄ２は、濃度データに含まれている濃度値を例えば上述した変換手法などで変換してもよい。

[0081] 生成部１０２ｄ３は、モニタ等の表示装置または紙等の物理媒体に視認可能に示される所定の物差し上における所定の目印の位置に関する位置情報を、算出部１０２ｄ１で算出した式の値または変換部１０２ｄ２による変換後

の値（濃度値または当該濃度値の変換後の値でもよい）を用いて生成する。なお、評価部１０２ｄは、生成部１０２ｄ３で生成した位置情報を評価結果として評価結果ファイル１０６ｅの所定の記憶領域に格納してもよい。

[0082] 分類部１０２ｄ４は、算出部１０２ｄ１で算出した式の値または変換部１０２ｄ２による変換後の値（濃度値または当該濃度値の変換後の値でもよい）を用いて、個体を、脳心血管イベントの将来の発生リスクの程度を少なくとも考慮して定義された複数の区分のうちのどれか１つに分類する。

[0083] 結果出力部１０２ｅは、制御部１０２の各処理部での処理結果（評価部１０２ｄで得られた評価結果を含む）等を出力装置１１４に出力する。

[0084] 送信部１０２ｆは、個体の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、評価装置１００で作成した式や評価結果を送信したりする。なお、送信部１０２ｆは、評価に用いられるデータの送信元のクライアント装置２００とは異なるクライアント装置２００に対して評価結果を送信してもよい。

[0085] 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１２を参照して説明する。図１２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関係する部分のみを概念的に示している。

[0086] クライアント装置２００は、制御部２１０とＲＯＭ２２０とＨＤ（Ｈａｒｄ　Ｄｉｓｋ）２３０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。クライアント装置２００は、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（Ｐｅｒｓｏｎａｌ　Ｈａｎｄｙｐｈｏｎｅ　Ｓｙｓｔｅｍ）端末・携帯端末・移動体通信端末・ＰＤＡ（Ｐｅｒｓｏｎａｌ　Ｄｉｇｉｔａｌ　Ａｓｓｉｓｔａｎｔ）等の情報処理端末など）を基にしたものであってもよい。

[0087] 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）２６１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ＩＦ２７０は入力装置２５０や出力装置２６０に接続する。

[0088] 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（Ｔｅｒｍｉｎａｌ　Ａｄａｐｔｅｒ）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評価装置１００にアクセスすることができる。

[0089] 制御部２１０は、受信部２１１および送信部２１２を備えている。受信部２１１は、通信ＩＦ２８０を介して、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２１２は、通信ＩＦ２８０を介して、個体の濃度データなどの各種情報を評価装置１００へ送信する。

[0090] 制御部２１０は、当該制御部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。

[0091] ここで、制御部２１０は、評価装置１００に備えられている評価部１０２

ｄが有する機能と同様の機能を有する評価部２１０ａ（算出部２１０ａ１、変換部２１０ａ２、生成部２１０ａ３および分類部２１０ａ４を含む）を備えていてもよい。そして、制御部２１０に評価部２１０ａが備えられている場合には、評価部２１０ａは、評価装置１００から送信された評価結果に含まれている情報に応じて、変換部２１０ａ２で式の値（濃度値でもよい）を変換したり、生成部２１０ａ３で式の値または変換後の値（濃度値または当該濃度値の変換後の値でもよい）に対応する位置情報を生成したり、分類部２１０ａ４で式の値または変換後の値（濃度値または当該濃度値の変換後の値でもよい）を用いて個体を複数の区分のうちのどれか１つに分類したりしてもよい。

[0092] つぎに、本システムのネットワーク３００について図３、図４を参照して説明する。ネットワーク３００は、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（Ｌｏｃａｌ Ａｒｅａ Ｎｅｔｗｏｒｋ）（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（Ｖａｌｕｅ－Ａｄｄｅｄ Ｎｅｔｗｏｒｋ）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（Ｃｏｍｍｕｎｉｔｙ Ａｎｔｅｎｎａ ＴｅｌｅＶｉｓｉｏｎ）網や、携帯回線交換網または携帯パケット交換網（ＩＭＴ（Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｍｏｂｉｌｅ Ｔｅｌｅｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎ）２０００方式、ＧＳＭ（登録商標）（Ｇｌｏｂａｌ Ｓｙｓｔｅｍ ｆｏｒ Ｍｏｂｉｌｅ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ）方式またはＰＤＣ（Ｐｅｒｓｏｎａｌ Ｄｉｇｉｔａｌ Ｃｅｌｌｕｌａｒ）／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（Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎ Ｓａｔｅｌｌｉｔｅ）、ＢＳ（Ｂｒｏａｄｃａｓｔｉｎｇ Ｓａｔｅｌｌｉｔｅ）またはＩＳＤＢ（Ｉｎｔｅｇｒａｔｅｄ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ Ｄｉｇｉｔａｌ Ｂｒｏａｄｃａｓｔｉｎｇ）等

を含む）等でもよい。

[0093] 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１３を参照して説明する。図１３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関係する部分のみを概念的に示している。

[0094] データベース装置４００は、評価装置１００または当該データベース装置で式を作成する際に用いる指標状態情報や、評価装置１００で作成した式、評価装置１００で得られた評価結果などを格納する機能を有する。図１３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。

[0095] 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等を格納する。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。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。

[0096] 制御部４０２は、ＯＳ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、送信部４０２ａと受信部４０２ｂを備えている。送信部４０２ａは、指標状態情報や式などの各種情報を、評価装置１００へ送信する。受信部４０２ｂは、評価装置１００から送信された、式や評価結果などの各種情報を受信する。

[0097] なお、本説明では、評価装置１００が、濃度データの取得から、式の値の算出、個体の区分への分類、そして評価結果の送信までを実行し、クライアント装置２００が評価結果の受信を実行するケースを例として挙げたが、クライアント装置２００に評価部２１０ａが備えられている場合は、評価装置１００は式の値の算出を実行すれば十分であり、例えば式の値の変換、位置情報の生成および個体の区分への分類などの処理は、評価装置１００とクライアント装置２００とで適宜分担して実行してもよい。

例えば、クライアント装置２００は、評価装置１００から式の値を受信した場合には、評価部２１０ａは、変換部２１０ａ２で式の値を変換したり、生成部２１０ａ３で式の値または変換後の値に対応する位置情報を生成したり、分類部２１０ａ４で式の値または変換後の値を用いて個体を複数の区分のうちのどれか１つに分類したりしてもよい。

また、クライアント装置２００は、評価装置１００から変換後の値を受信した場合には、評価部２１０ａは、生成部２１０ａ３で変換後の値に対応する位置情報を生成したり、分類部２１０ａ４で変換後の値を用いて個体を複数の区分のうちのどれか１つに分類したりしてもよい。

また、クライアント装置２００は、評価装置１００から式の値または変換後の値と位置情報とを受信した場合には、評価部２１０ａは、分類部２１０ａ４で式の値または変換後の値を用いて個体を複数の区分のうちのどれか１つに分類してもよい。

[0098] ［２－３．他の実施形態］

本発明にかかる評価装置、算出装置、評価方法、算出方法、評価プログラム、算出プログラム、記録媒体、評価システムおよび端末装置は、上述した第２実施形態以外にも、特許請求の範囲に記載した技術的思想の範囲内において種々の異なる実施形態にて実施されてよいものである。

[0099] また、第２実施形態において説明した各処理のうち、自動的に行われるものとして説明した処理の全部または一部を手動的に行うこともでき、あるいは、手動的に行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。

[0100] このほか、上記文献中や図面中で示した処理手順、制御手順、具体的名称、各処理の登録データや検索条件等のパラメータを含む情報、画面例、データベース構成については、特記する場合を除いて任意に変更することができる。

[0101] また、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。

[0102] 例えば、評価装置１００が備える処理機能、特に制御部１０２にて行われる各処理機能については、その全部または任意の一部を、ＣＰＵおよび当該ＣＰＵにて解釈実行されるプログラムにて実現してもよく、また、ワイヤードロジックによるハードウェアとして実現してもよい。尚、プログラムは、情報処理装置に本発明にかかる評価方法または算出方法を実行させるためのプログラム化された命令を含む一時的でないコンピュータ読み取り可能な記録媒体に記録されており、必要に応じて評価装置１００に機械的に読み取られる。すなわち、ＲＯＭまたはＨＤＤ（Ｈａｒｄ　Ｄｉｓｋ　Ｄｒｉｖｅ）などの記憶部１０６などには、ＯＳと協働してＣＰＵに命令を与え、各種処理を行うためのコンピュータプログラムが記録されている。このコンピュータプログラムは、ＲＡＭにロードされることによって実行され、ＣＰＵと協働して制御部を構成する。

[0103] また、このコンピュータプログラムは評価装置１００に対して任意のネットワークを介して接続されたアプリケーションプログラムサーバに記憶され

ていてもよく、必要に応じてその全部または一部をダウンロードすることも可能である。

[0104] また、本発明にかかる評価プログラムまたは算出プログラムを、一時的でないコンピュータ読み取り可能な記録媒体に格納してもよく、また、プログラム製品として構成することもできる。ここで、この「記録媒体」とは、メモリーカード、ＵＳＢ（Ｕｎｉｖｅｒｓａｌ Ｓｅｒｉａｌ Ｂｕｓ）メモリ、ＳＤ（Ｓｅｃｕｒｅ Ｄｉｇｉｔａｌ）カード、フレキシブルディスク、光磁気ディスク、ＲＯＭ、ＥＰＲＯＭ（Ｅｒａｓａｂｌｅ Ｐｒｏｇｒａｍｍａｂｌｅ Ｒｅａｄ Ｏｎｌｙ Ｍｅｍｏｒｙ）、ＥＥＰＲＯＭ（Ｅｌｅｃｔｒｉｃａｌｌｙ Ｅｒａｓａｂｌｅ ａｎｄ Ｐｒｏｇｒａｍｍａｂｌｅ Ｒｅａｄ Ｏｎｌｙ Ｍｅｍｏｒｙ）（登録商標）、ＣＤ－ＲＯＭ（Ｃｏｍｐａｃｔ Ｄｉｓｃ Ｒｅａｄ Ｏｎｌｙ Ｍｅｍｏｒｙ）、ＭＯ（Ｍａｇｎｅｔｏ－Ｏｐｔｉｃａｌ ｄｉｓｋ）、ＤＶＤ（Ｄｉｇｉｔａｌ Ｖｅｒｓａｔｉｌｅ Ｄｉｓｋ）、および、Ｂｌｕ－ｒａｙ（登録商標）Ｄｉｓｃ等の任意の「可搬用の物理媒体」を含むものとする。

[0105] また、「プログラム」とは、任意の言語または記述方法にて記述されたデータ処理方法であり、ソースコードまたは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に代表される別個のプログラムと協働してその機能を達成するものをも含む。なお、実施形態に示した各装置において記録媒体を読み取るための具体的な構成および読み取り手順ならびに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。

[0106] 記憶部１０６に格納される各種のデータベース等は、ＲＡＭ、ＲＯＭ等のメモリ装置、ハードディスク等の固定ディスク装置、フレキシブルディスク、および、光ディスク等のストレージ手段であり、各種処理やウェブサイト提供に用いる各種のプログラム、テーブル、データベース、および、ウェブページ用ファイル等を格納する。

[0107] また、評価装置１００は、既知のパーソナルコンピュータまたはワークステーション等の情報処理装置として構成してもよく、また、任意の周辺装置が接続された当該情報処理装置として構成してもよい。また、評価装置１００は、当該情報処理装置に本発明の評価方法または算出方法を実現させるソフトウェア（プログラムまたはデータ等を含む）を実装することにより実現してもよい。

[0108] 更に、装置の分散・統合の具体的形態は図示するものに限られず、その全部または一部を、各種の付加等に応じてまたは機能負荷に応じて、任意の単位で機能的または物理的に分散・統合して構成することができる。すなわち、上述した実施形態を任意に組み合わせて実施してもよく、実施形態を選択的に実施してもよい。

実施例 1

[0109] ２００８年から２０１０年までの間に地域住民に健診を実施し、その際に採取した血液より前述のアミノ酸分析法（Ａ）で血中遊離アミノ酸濃度を測定した。この住民の集団に対し、脳心血管イベント（脳卒中（脳梗塞、脳内出血、くも膜下出血）、心筋梗塞、又は、ＰＣＩ実施）の発生有無の追跡調査を、健診実施時期から２０１８年まで最長１０年間行った。この集団のうち、午前中に採血を行いかつ食事摂取後８時間以上経過してから健診を実施した４０３９名の住民を対象とした。このうち、イベント発生例は４０３９名中６４名で、脳卒中発生例は３２例、心筋梗塞発生例は２２例、ＰＣＩ実施例は１０例であった。

[0110] 測定した血中遊離アミノ酸濃度を、前記特許文献１（特開2013-178238号公報）に記載の心血管イベント発生有無を判別するための式（以下に示す３つの式）に代入して、線形予測子の値を得た。得られた線形予測子の値の、脳心血管イベント発生に対する、標準偏差当たりのハザード比（ＨＲ／ＳＤ）およびＣ－ｉｎｄｅｘを算出した。算出結果を図１４に示す。ここで、Ｃ－ｉｎｄｅｘは、Ｈａｒｒｅｌｌらが提唱する予後予測の精度を表す指標であり、モデルから予測されるイベント発生確率と実際のイベント発生確率の大

小関係がどの程度一致しているかを表すノンパラメトリックな指標である。

ロジスティック回帰式：０．３４５２－０．００９１７１＊Ｓｅｒ－０．０１１１９＊Ｔｈｒ＋０．００６５５５＊Ｌｙｓ＋０．０１０６７＊Ａｒｇ－０．０３３４５＊Ｔｒｐ

線形判別式：－０．５１６４＋０．００１８＊Ｐｒｏ－０．００４＊Ｔｈｒ＋０．００３８＊Ｏｒｎ＋０．００２６＊Ａｒｇ－０．００７４＊Ｔｒｐ

Ｃｏｘ比例ハザードモデル：０．００４２＊Ｐｒｏ－０．０１３３＊Ｔｈｒ＋０．００７５＊Ｌｙｓ＋０．０１３７＊Ｃｉｔ－０．０２７９＊Ｔｒｐ

[0111] また、１９種類のアミノ酸（Ｔｈｒ、Ｓｅｒ、Ａｓｎ、Ｇｌｎ、Ｐｒｏ、Ｇｌｙ、Ａｌａ、Ｃｉｔ、Ｖａｌ、Ｍｅｔ、Ｉｌｅ、Ｌｅｕ、Ｔｙｒ、Ｐｈｅ、Ｈｉｓ、Ｔｒｐ、Ｏｒｎ、ＬｙｓおよびＡｒｇ）から選択される２つのアミノ酸のすべての組合せを抽出し、測定した血中遊離アミノ酸濃度を、抽出した各組合せに対応するＣｏｘ比例ハザードモデルに代入して、モデルの線形予測子の値を得た。得られた線形予測子の値の、追跡期間中の脳心血管イベントの発生有無に対する、ＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘを算出した。図１４に示す値よりＨＲ／ＳＤまたはＣ－ｉｎｄｅｘが高い値を示す２つのアミノ酸の組合せを、図１５から図１７に示す。図１５から図１７には、２つのアミノ酸からなるＣｏｘ比例ハザードモデルであってＨＲ／ＳＤまたはＣ－ｉｎｄｅｘの値が図１４に示す値よりも高いものにおける２つのアミノ酸の組合せと、ＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値が示されている。

実施例 2

[0112] 実施例１に記載した集団のうち、午前中または午後に採血を行いかつ食事摂取後８時間以上経過してから２００８年または２００９年に健診を実施した５４７９名の住民を対象とした。このうち、イベント発生例は５４７９名中１０４名で、脳卒中発生例は５０例、心筋梗塞発生例は３５例、ＰＣＩ実施例は１９例であった。

[0113] 測定した血中遊離アミノ酸濃度を、実施例１に記載した特許文献１に記載の３つの式に代入して、線形予測子の値を得た。得られた線形予測子の値の

、脳心血管イベント発生に対する、ＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘを算出した。算出結果を図１８に示す。

[0114] また、前記１９種類のアミノ酸から選択される２つのアミノ酸のすべての組合せを抽出し、測定した血中遊離アミノ酸濃度を、各組合せに対応するＣｏｘ比例ハザードモデルに代入して、モデルの線形予測子の値を得た。得られた線形予測子の値の、追跡期間中の脳心血管イベントの発生有無に対する、ＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘを算出した。図１８に示す値よりもＨＲ／ＳＤまたはＣ－ｉｎｄｅｘが高い値を示す２つのアミノ酸の組み合わせを、図１９および図２０に示す。図１９および図２０には、２つのアミノ酸からなるＣｏｘ比例ハザードモデルであってＨＲ／ＳＤまたはＣ－ｉｎｄｅｘの値が図１８に示す値よりも高いものにおける２つのアミノ酸の組合せと、ＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値が示されている。

実施例 3

[0115] 実施例１に記載した４０３９名の住民を対象とした。

[0116] １３種類のアミノ酸（Ｇｌｙ、Ｇｌｎ、Ｈｉｓ、Ｔｈｒ、Ｃｉｔ、Ｐｒｏ、Ｔｙｒ、Ｖａｌ、Ｍｅｔ、Ｌｙｓ、Ｉｌｅ、ＰｈｅおよびＴｒｐ）から選択される２つのアミノ酸のすべての組合せを抽出し、測定した血中遊離アミノ酸濃度を、抽出した各組合せに対応するＣｏｘ比例ハザードモデルに代入して、モデルの線形予測子の値を得た。得られた線形予測子の値の、追跡期間中の脳心血管イベントの発生有無に対する、ＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘを算出した。図１４に示す値よりもＨＲ／ＳＤまたはＣ－ｉｎｄｅｘが高い値を示す２つのアミノ酸の組合せを、図２１および図２２に示す。図２１および図２２には、２つのアミノ酸からなるＣｏｘ比例ハザードモデルであってＨＲ／ＳＤまたはＣ－ｉｎｄｅｘが図１４に示す値よりも高いものにおける２つのアミノ酸の組合せと、ＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値が示されている。

実施例 4

[0117] 実施例２に記載した５４７９名の住民を対象とした。

[0118] 前記１３種類のアミノ酸から選択される２つのアミノ酸のすべての組合せを抽出し、測定した血中遊離アミノ酸濃度を、抽出した各組合せに対応するＣｏｘ比例ハザードモデルに代入して、モデルの線形予測子の値を得た。得られた線形予測子の値の、追跡期間中の脳心血管イベントの発生有無に対する、ＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘを算出した。図１８に示す値よりもＨＲ／ＳＤまたはＣ－ｉｎｄｅｘが高い値を示す２つのアミノ酸の組合せを、図２３に示す。図２３には、２つのアミノ酸からなるＣｏｘ比例ハザードモデルであってＨＲ／ＳＤまたはＣ－ｉｎｄｅｘが図１８に示す値よりも高いものにおける２つのアミノ酸の組合せと、ＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値が示されている。

実施例 5

[0119] 実施例１に記載した４０３９名の住民を対象とした。

[0120] 前記１９種類のアミノ酸から選択される３つのアミノ酸のすべての組合せを抽出し、測定した血中遊離アミノ酸濃度を、抽出した各組合せに対応するＣｏｘ比例ハザードモデルに代入して、モデルの線形予測子の値を得た。得られた線形予測子の値の、追跡期間中の脳心血管イベントの発生有無に対する、ＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘを算出した。図２１および図２２に示す値よりもＨＲ／ＳＤまたはＣ－ｉｎｄｅｘが高い値を示す３つのアミノ酸の組合せを、図２４に示す。図２４には、３つのアミノ酸からなるＣｏｘ比例ハザードモデルであってＨＲ／ＳＤまたはＣ－ｉｎｄｅｘが図２１および図２２に示す値よりも高いものにおける３つのアミノ酸の組合せと、ＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値が示されている。

実施例 6

[0121] 実施例２に記載した５４７９名の住民を対象とした。

[0122] 前記１９種類のアミノ酸から選択される３つのアミノ酸のすべての組合せを抽出し、測定した血中遊離アミノ酸濃度を、抽出した各組合せに対応するＣｏｘ比例ハザードモデルに代入して、モデルの線形予測子の値を得た。得られた線形予測子の値の、追跡期間中の脳心血管イベントの発生有無に対す

る、ＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘを算出した。図２３に示す値よりもＨＲ／ＳＤまたはＣ－ｉｎｄｅｘが高い値を示す３つのアミノ酸の組合せを、図２５に示す。図２５には、３つのアミノ酸からなるＣｏｘ比例ハザードモデルであってＨＲ／ＳＤまたはＣ－ｉｎｄｅｘが図２３に示す値よりも高いものにおける３つのアミノ酸の組合せと、ＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘが示されている。

実施例 7

[0123] 実施例１に記載した４０３９名の住民を対象とした。

[0124] 前記１３種類のアミノ酸から選択される３つのアミノ酸のすべての組合せを抽出し、測定した血中遊離アミノ酸濃度を、抽出した各組合せに対応するＣｏｘ比例ハザードモデルに代入してモデルの線形予測子の値を得た。得られた線形予測子の値の、追跡期間中の脳心血管イベントの発生有無に対する、ＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘを算出した。図２４に示す値よりもＨＲ／ＳＤまたはＣ－ｉｎｄｅｘが高い値を示す３つのアミノ酸の組合せを、図２６に示す。図２６には、３つのアミノ酸からなるＣｏｘ比例ハザードモデルであってＨＲ／ＳＤまたはＣ－ｉｎｄｅｘが図２４に示す値よりも高いものにおける３つのアミノ酸の組合せと、ＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値が示されている。

実施例 8

[0125] 実施例２に記載した５４７９名の住民を対象とした。

[0126] 前記１３種類のアミノ酸から選択される３つのアミノ酸のすべての組合せを抽出し、測定した血中遊離アミノ酸濃度を、抽出した各組合せに対応するＣｏｘ比例ハザードモデルに代入して、モデルの線形予測子の値を得た。得られた線形予測子の値の、追跡期間中の脳心血管イベントの発生有無に対する、ＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘを算出した。図２５に示す値よりもＨＲ／ＳＤまたはＣ－ｉｎｄｅｘが高い値を示す３つのアミノ酸の組合せを、図２７に示す。図２７には、３つのアミノ酸からなるＣｏｘ比例ハザードモデルであってＨＲ／ＳＤまたはＣ－ｉｎｄｅｘが図２５に示す値よりも高い

ものにおける３つのアミノ酸の組合せと、ＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘが示されている。

実施例 9

[0127] 実施例１に記載した４０３９名の住民を対象とした。

[0128] 前記１３種類のアミノ酸から選択される４つ以上６つ以下のアミノ酸のすべての組合せを抽出し、測定した血中遊離アミノ酸濃度を、抽出した各組合せに対応するＣｏｘ比例ハザードモデルに代入してモデルの線形予測子の値を得た。得られた線形予測子の値の、追跡期間中の脳心血管イベントの発生有無に対する、ＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘを算出した。図２６に示す値よりもＨＲ／ＳＤまたはＣ－ｉｎｄｅｘが高い値を示す４つ以上６つ以下のアミノ酸の組合せを、図２８に示す。図２８には、４つ以上６つ以下のアミノ酸からなるＣｏｘ比例ハザードモデルであってＨＲ／ＳＤまたはＣ－ｉｎｄｅｘが図２６に示す値よりも高いものにおける４つ以上６つ以下のアミノ酸の組合せと、ＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘの値が示されている。

実施例 10

[0129] 実施例２に記載した５４７９名の住民を対象とした。

[0130] 前記１３種類のアミノ酸から選択される４つ以上６つ以下のアミノ酸のすべての組合せを抽出し、測定した血中遊離アミノ酸濃度を、抽出した各組合せに対応するＣｏｘ比例ハザードモデルに代入して、モデルの線形予測子の値を得た。得られた線形予測子の値の、追跡期間中の脳心血管イベントの発生有無に対する、ＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘを算出した。図２７に示す値よりもＨＲ／ＳＤまたはＣ－ｉｎｄｅｘが高い値を示す４つ以上６つ以下のアミノ酸の組合せを、図２９から図３３に示す。図２９から図３３には、４つ以上６つ以下のアミノ酸からなるＣｏｘ比例ハザードモデルであってＨＲ／ＳＤまたはＣ－ｉｎｄｅｘが図２７に示す値よりも高いものにおける４つ以上６つ以下のアミノ酸の組合せと、ＨＲ／ＳＤおよびＣ－ｉｎｄｅｘが示されている。

実施例 11

[0131] 実施例１に記載した４０３９名の住民を対象とした。

[0132] 実施例９に記載のモデルの線形予測子の値の４０％点、９５％点をそれぞれカットオフ値として設定し、被験者のランク分類を行った。具体的には線形予測子の値が４０％点未満の被験者をランクＡ、４０％点以上９５％点未満の被験者をランクＢ、９５％点以上の被験者をランクＣにそれぞれ分類を行った。

[0133] ４つ以上６つ以下のアミノ酸の各組合せについて、追跡期間中の脳心血管イベントの発生有無に関する、ランクＡに該当する被験者に対するランクＢに該当する被験者の相対リスクと、ランクＡに該当する被験者に対するランクＣに該当する被験者の相対リスクを算出した。

[0134] ４つ以上６つ以下のアミノ酸の各組合せについて、追跡期間中の脳血管イベントの発生有無に関する、ランクＡに該当する被験者に対するランクＢに該当する被験者の相対リスクと、ランクＡに該当する被験者に対するランクＣに該当する被験者の相対リスクを算出した。

[0135] ４つ以上６つ以下のアミノ酸の各組合せについて、追跡期間中の心血管イベントの発生有無に関する、ランクＡに該当する被験者に対するランクＢに該当する被験者の相対リスクと、ランクＡに該当する被験者に対するランクＣに該当する被験者の相対リスクを算出した。

[0136] 算出した相対リスクを図３４に示す。図３４には、実施例９に記載のＣｏｘ比例ハザードモデルの線形予測子の値に基づき被験者のランク分類を行ったときの、ランクＡに該当する被験者に対するランクＢに該当する被験者とランクＡに該当する被験者に対するランクＣに該当する被験者の、脳心血管イベントの発生に関する相対リスク、脳血管イベントの発生に関する相対リスクおよび心血管イベントの発生に関する相対リスクが示されている。

実施例 12

[0137] 実施例２に記載した５４７９名の住民を対象とした。

[0138] 実施例１０に記載のモデルの線形予測子の値の４０％点、９５％点をそれぞれカットオフ値として設定し、被験者のランク分類を行った。具体的には

線形予測子の値が４０％点未満の被験者をランクＡ、４０％点以上９５％点未満の被験者をランクＢ、９５％点以上の被験者をランクＣにそれぞれ分類を行った。

[0139] ４つ以上６つ以下のアミノ酸の各組合せについて、追跡期間中の脳心血管イベントの発生有無に関する、ランクＡに該当する被験者に対するランクＢに該当する被験者の相対リスクと、ランクＡに該当する被験者に対するランクＣに該当する被験者の相対リスクを算出した。

[0140] ４つ以上６つ以下のアミノ酸の各組合せについて、追跡期間中の脳血管イベントの発生有無に関する、ランクＡに該当する被験者に対するランクＢに該当する被験者の相対リスクと、ランクＡに該当する被験者に対するランクＣに該当する被験者の相対リスクを算出した。

[0141] ４つ以上６つ以下のアミノ酸の各組合せについて、追跡期間中の心血管イベントの発生有無に関する、ランクＡに該当する被験者に対するランクＢに該当する被験者の相対リスクと、ランクＡに該当する被験者に対するランクＣに該当する被験者の相対リスクを算出した。

[0142] 算出した相対リスクを図３５から図４３に示す。図３５から図４３には、実施例１０に記載のＣｏｘ比例ハザードモデルの線形予測子の値に基づき被験者のランク分類を行ったときの、ランクＡに該当する被験者に対するランクＢに該当する被験者とランクＡに該当する被験者に対するランクＣに該当する被験者の、脳心血管イベントの発生に関する相対リスク、脳血管イベントの発生に関する相対リスクおよび心血管イベントの発生に関する相対リスクが示されている。

産業上の利用可能性

[0143] 以上のように、本発明は、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、脳心血管イベントの将来の発生リスク予測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。

符号の説明

[0144] １００　評価装置（算出装置を含む）

１０２　制御部

１０２ａ　取得部

１０２ｂ　指定部

１０２ｃ　式作成部

１０２ｄ　評価部

１０２ｄ１　算出部

１０２ｄ２　変換部

１０２ｄ３　生成部

１０２ｄ４　分類部

１０２ｅ　結果出力部

１０２ｆ　送信部

１０４　通信インターフェース部

１０６　記憶部

１０６ａ　濃度データファイル

１０６ｂ　指標状態情報ファイル

１０６ｃ　指定指標状態情報ファイル

１０６ｄ　式関連情報データベース

１０６ｄ１　式ファイル

１０６ｅ　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（端末装置（情報通信端末装置））

３００　ネットワーク

４００　データベース装置

請求の範囲

[請求項1] 評価対象の血液中のＧｌｙ、Ｃｉｔ、Ｔｒｐ、Ｍｅｔ、Ｖａｌ、Ｈｉｓ、ＰｒｏおよびＴｙｒのうちの少なくとも２つのアミノ酸の濃度値、または、前記濃度値が代入される変数を含む式および前記濃度値を用いて算出された前記式の値を用いて、前記評価対象について、脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価する評価ステップを含むこと

を特徴とする評価方法。

[請求項2] 前記少なくとも２つのアミノ酸はＧｌｙを含むこと

を特徴とする請求項１に記載の評価方法。

[請求項3] 前記少なくとも２つのアミノ酸はＣｉｔおよび／またはＴｒｐを含むこと

を特徴とする請求項１または２に記載の評価方法。

[請求項4] 前記少なくとも２つのアミノ酸はＭｅｔおよび／またはＶａｌを含むこと

を特徴とする請求項１から３のいずれか１つに記載の評価方法。

[請求項5] 前記評価ステップは、制御部を備えた情報処理装置の前記制御部において実行されること

を特徴とする請求項１から４のいずれか１つに記載の評価方法。

[請求項6] 評価対象の血液中のＧｌｙ、Ｃｉｔ、Ｔｒｐ、Ｍｅｔ、Ｖａｌ、Ｈｉｓ、ＰｒｏおよびＴｙｒのうちの少なくとも２つのアミノ酸の濃度値ならびに前記濃度値が代入される変数を含む脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価するための式を用いて、前記式の値を算出する算出ステップを含むこと

を特徴とする算出方法。

[請求項7] 前記少なくとも２つのアミノ酸はＧｌｙを含むこと

を特徴とする請求項６に記載の算出方法。

[請求項8] 前記少なくとも２つのアミノ酸はＣｉｔおよび／またはＴｒｐを含

むこと

を特徴とする請求項６または７に記載の算出方法。

[請求項9] 前記少なくとも２つのアミノ酸はＭｅｔおよび／またはＶａｌを含むこと

を特徴とする請求項６から８のいずれか１つに記載の算出方法。

[請求項10] 前記算出ステップは、制御部を備えた情報処理装置の前記制御部において実行されること

を特徴とする請求項６から９のいずれか１つに記載の算出方法。

[請求項11] 制御部を備える評価装置であって、

前記制御部は、

評価対象の血液中のＧｌｙ、Ｃｉｔ、Ｔｒｐ、Ｍｅｔ、Ｖａｌ、Ｈｉｓ、ＰｒｏおよびＴｙｒのうちの少なくとも２つのアミノ酸の濃度値、または、前記濃度値が代入される変数を含む式および前記濃度値を用いて算出された前記式の値を用いて、前記評価対象について、脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価する評価手段

を備えること

を特徴とする評価装置。

[請求項12] 前記濃度値に関する濃度データまたは前記式の前記値を提供する端末装置とネットワークを介して通信可能に接続され、

前記制御部は、

前記端末装置から送信された前記濃度データまたは前記式の前記値を受信するデータ受信手段と、

前記評価手段で得られた評価結果を前記端末装置へ送信する結果送信手段と、

をさらに備え、

前記評価手段は、前記データ受信手段で受信した前記濃度データに含まれている前記濃度値または前記式の前記値を用いること

を特徴とする請求項１１に記載の評価装置。

[請求項13] 制御部を備える算出装置であって、

前記制御部は、

評価対象の血液中のＧｌｙ、Ｃｉｔ、Ｔｒｐ、Ｍｅｔ、Ｖａｌ、Ｈｉｓ、ＰｒｏおよびＴｙｒのうちの少なくとも２つのアミノ酸の濃度値ならびに前記濃度値が代入される変数を含む脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価するための式を用いて、前記式の値を算出する算出手段

を備えること

を特徴とする算出装置。

[請求項14] 制御部を備える情報処理装置において実行させるための評価プログラムであって、

前記制御部において実行させるための、

評価対象の血液中のＧｌｙ、Ｃｉｔ、Ｔｒｐ、Ｍｅｔ、Ｖａｌ、Ｈｉｓ、ＰｒｏおよびＴｙｒのうちの少なくとも２つのアミノ酸の濃度値、または、前記濃度値が代入される変数を含む式および前記濃度値を用いて算出された前記式の値を用いて、前記評価対象について、脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価する評価ステップ

を含むこと

を特徴とする評価プログラム。

[請求項15] 制御部を備える情報処理装置において実行させるための算出プログラムであって、

前記制御部において実行させるための、

評価対象の血液中のＧｌｙ、Ｃｉｔ、Ｔｒｐ、Ｍｅｔ、Ｖａｌ、Ｈｉｓ、ＰｒｏおよびＴｙｒのうちの少なくとも２つのアミノ酸の濃度値ならびに前記濃度値が代入される変数を含む脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価するための式を用いて、前記式の値を算出する算出ステップ

を含むこと

を特徴とする算出プログラム。

[請求項16] 請求項１４または１５に記載のプログラムを記録したコンピュータ読み取り可能な記録媒体。

[請求項17] 制御部を備える評価装置と制御部を備える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る評価システムであって、

前記端末装置の前記制御部は、

評価対象の血液中のＧｌｙ、Ｃｉｔ、Ｔｒｐ、Ｍｅｔ、Ｖａｌ、Ｈｉｓ、ＰｒｏおよびＴｙｒのうちの少なくとも２つのアミノ酸の濃度値に関する濃度データ、または、前記濃度値が代入される変数を含む式および前記濃度値を用いて算出された前記式の値を前記評価装置へ送信するデータ送信手段と、

前記評価装置から送信された、脳心血管イベントの将来の発生リスクに関する評価結果を受信する結果受信手段と、

を備え、

前記評価装置の前記制御部は、

前記端末装置から送信された前記濃度データまたは前記式の前記値を受信するデータ受信手段と、

前記データ受信手段で受信した前記濃度データに含まれている前記濃度値または前記式の前記値を用いて、前記評価対象について、脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価する評価手段と、

前記評価手段で得られた前記評価結果を前記端末装置へ送信する結果送信手段と、

を備えること

を特徴とする評価システム。

[請求項18] 制御部を備えた端末装置であって、

前記制御部は、

脳心血管イベントの将来の発生リスクに関する評価結果を取得する結果取得手段

を備え、

前記評価結果は、評価対象の血液中のＧｌｙ、Ｃｉｔ、Ｔｒｐ、Ｍｅｔ、Ｖａｌ、Ｈｉｓ、ＰｒｏおよびＴｙｒのうちの少なくとも２つのアミノ酸の濃度値、または、前記濃度値が代入される変数を含む式および前記濃度値を用いて算出された前記式の値を用いて、前記評価対象について、脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価した結果であること

を特徴とする端末装置。

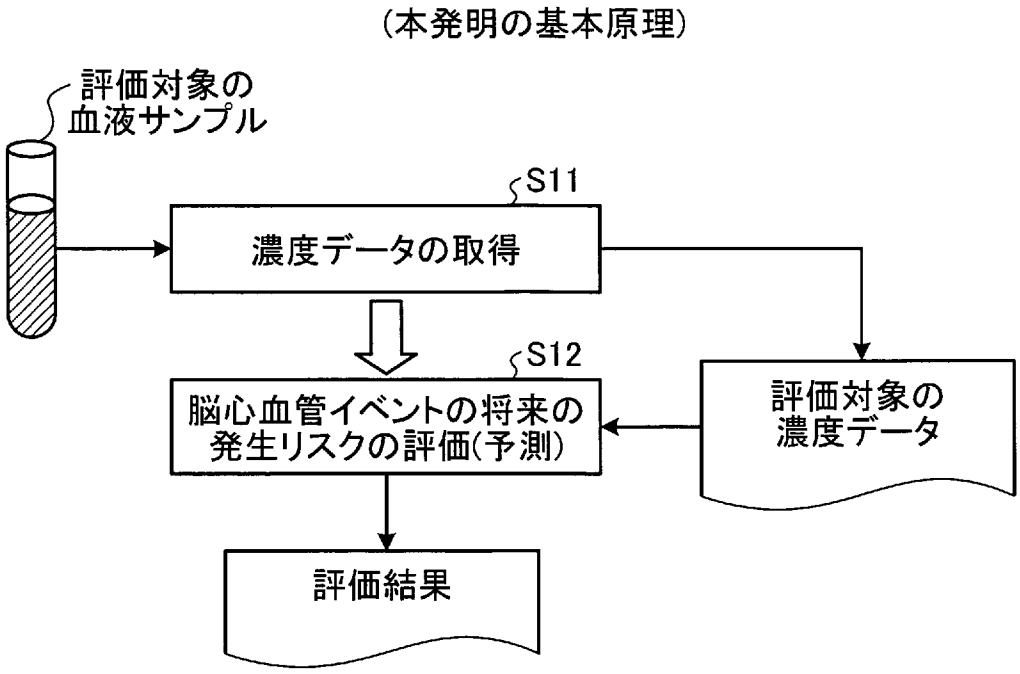
[請求項19] 脳心血管イベントの将来の発生リスクを評価する評価装置とネットワークを介して通信可能に接続されており、

前記制御部は、前記濃度値に関する濃度データまたは前記式の前記値を前記評価装置へ送信するデータ送信手段を備え、

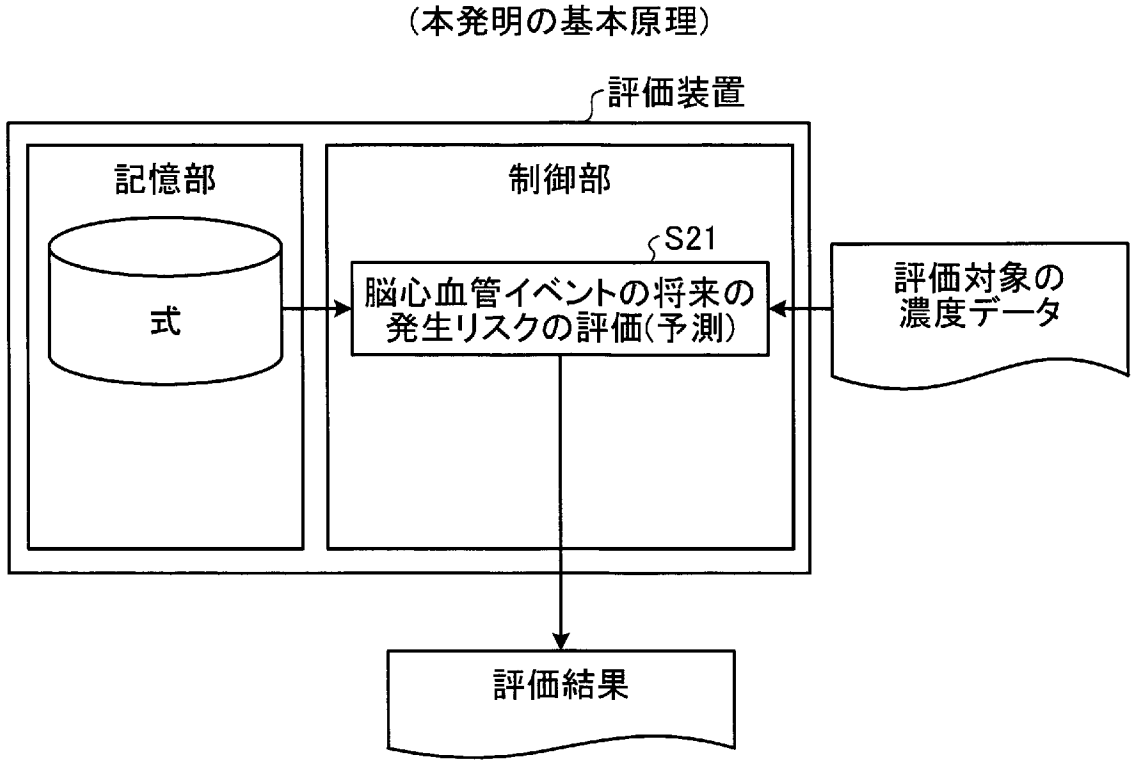
前記結果取得手段は、前記評価装置から送信された前記評価結果を受信すること

を特徴とする請求項１８に記載の端末装置。

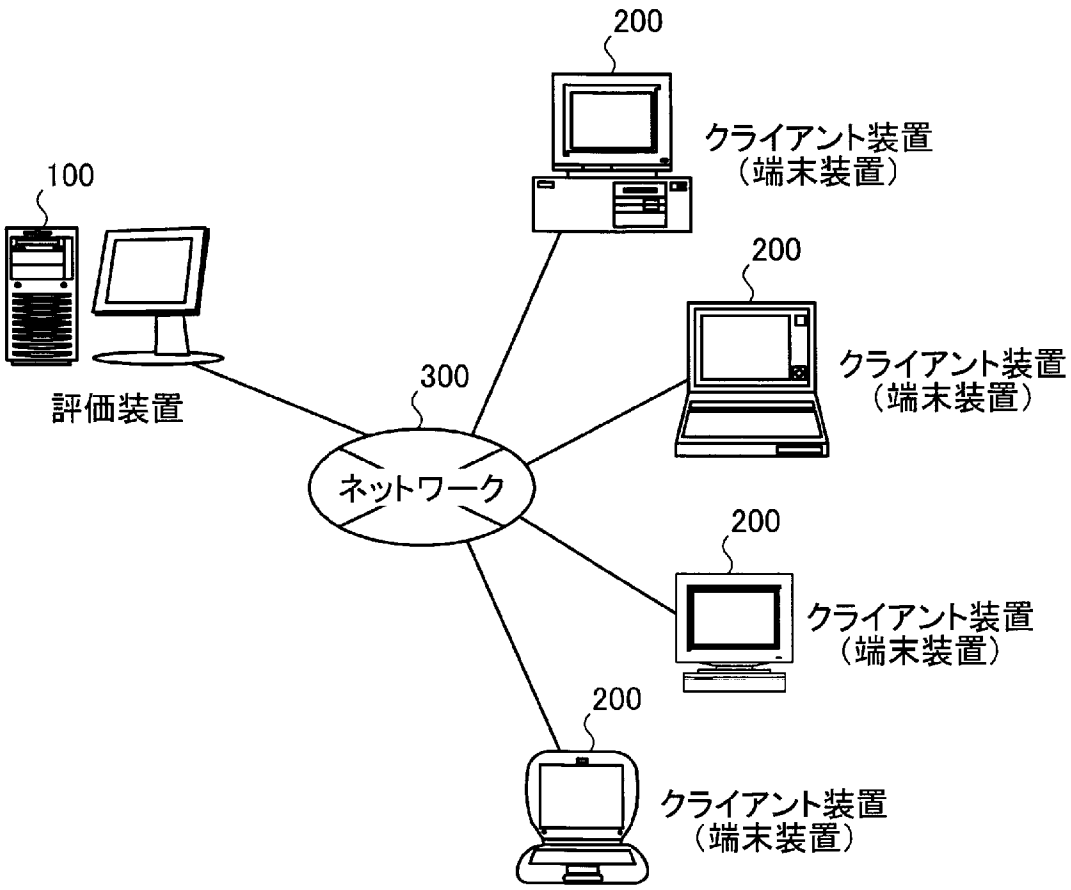
[図1]


(本発明の基本原理)
評価対象の
血液サンプル
S11
濃度データの取得
S12
脳心血管イベントの将来の
発生リスクの評価(予測)
評価対象の
濃度データ
評価結果

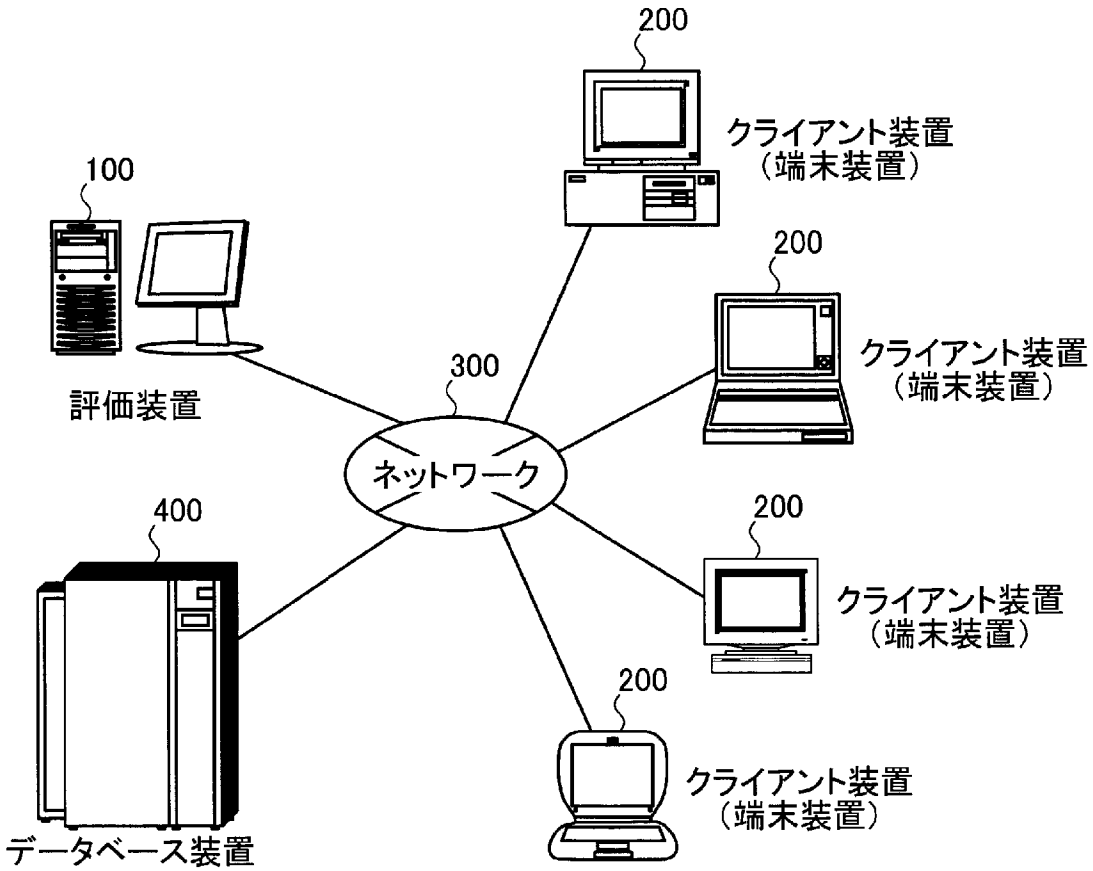
[図2]


(本発明の基本原理)
評価装置
記憶部
制御部
式
S21
脳心血管イベントの将来の
発生リスクの評価(予測)
評価対象の
濃度データ
評価結果

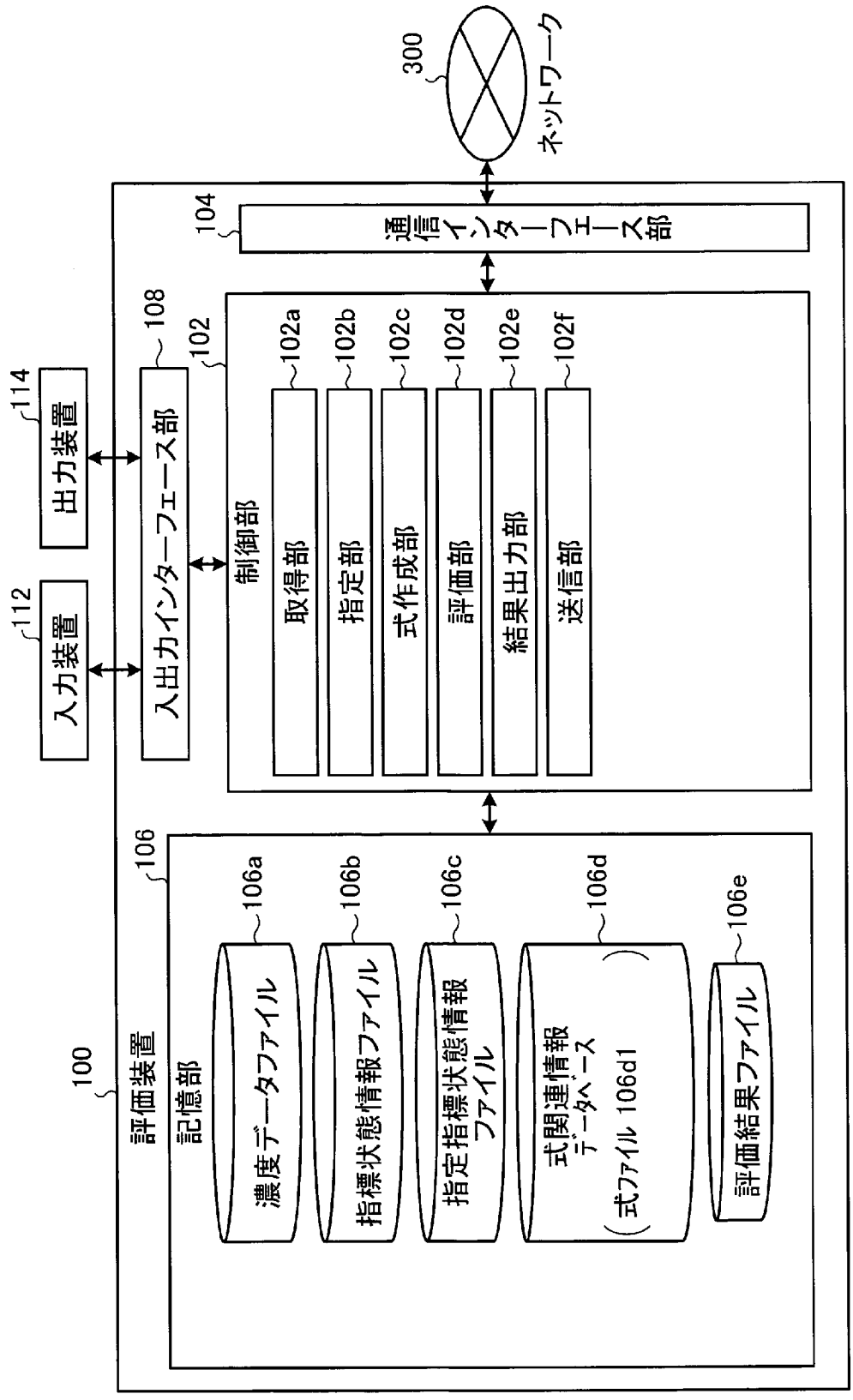
[図3]


200
クライアント装置
（端末装置）
100
200
クライアント装置
（端末装置）
300
評価装置
ネットワーク
200
クライアント装置
（端末装置）
200
クライアント装置
（端末装置）

[図4]


200
クライアント装置
（端末装置）
100
200
クライアント装置
（端末装置）
評価装置
300
ネットワーク
400
200
クライアント装置
（端末装置）
200
クライアント装置
（端末装置）
データベース装置

[図5]

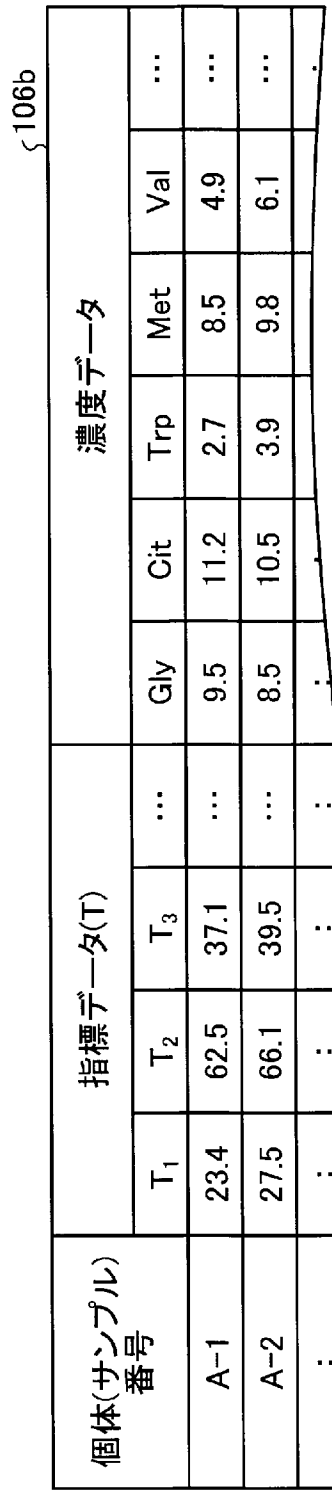

300
ネットワーク
104
通信インターフェース部
108
102
102a
102b
102c
102d
102e
102f
114
出力装置
112
入力装置
入出力インターフェース部
制御部
取得部
指定部
式作成部
評価部
結果出力部
送信部
106
106a
106b
106c
106d
106e
100
評価装置
記憶部
濃度データファイル
指標状態情報ファイル
指定指標状態情報ファイル
式関連情報データベース
(式ファイル 106d1)
評価結果ファイル

[図6]

106a

個体(サンプル)番号	濃度データ					
	Gly	Cit	Trp	Met	Val	…
U-1	9.5	11.2	2.7	8.5	4.9	…
U-2	8.5	10.5	3.9	9.8	6.1	…
・ ・ ・	・ ・ ・	・ ・ ・	・ ・ ・	・ ・ ・	・ ・ ・	・ ・ ・

[図7]


106b
個体(サンプル)番号
指標データ(T)
濃度データ
T1
T2
T3
…
Gly
Cit
Trp
Met
Val
…
A-1
23.4
62.5
37.1
…
9.5
11.2
2.7
8.5
4.9
…
A-2
27.5
66.1
39.5
…
8.5
10.5
3.9
9.8
6.1
…

[図8]

106c

個体(サンプル)番号	指標データ(T)	濃度データ			
	T_2	Gly	Cit	Trp	…
A-1	62.5	9.5	11.2	4.9	…
A-2	66.1	8.5	10.5	6.1	…
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

[図9]

106d1

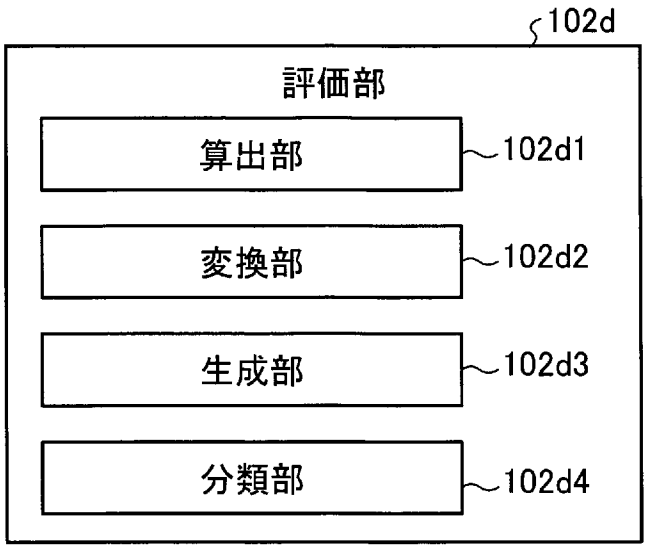
ランク	式	閾値	検証結果
1	F_p(Gly,…)	0.23	0.62
2	F_p(Gly,Cit,Trp)	−2.12	1.02
3	F_k(Gly,Cit,Trp,…)	1.23	1.22
⋮	⋮	⋮	⋮

[図10]

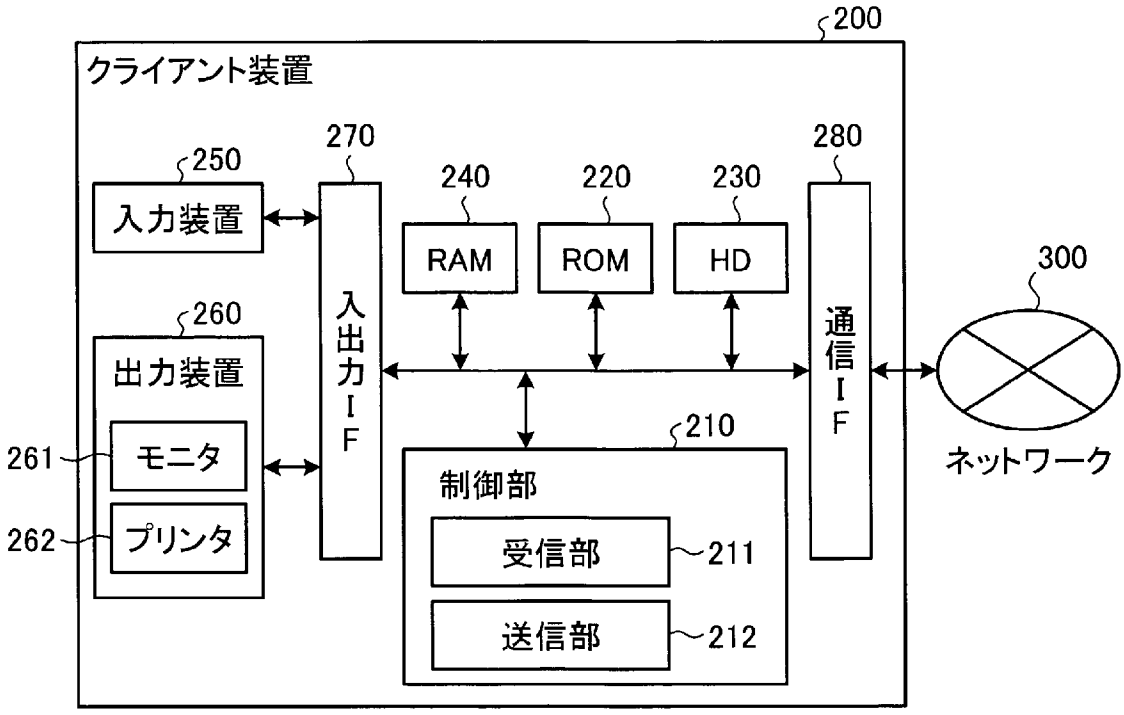
106e

個体(サンプル)番号	濃度データ				評価結果
	Gly	Cit	Trp	…	
U-1	9.5	11.2	4.9	…	
U-2	8.5	10.5	6.1	…	
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

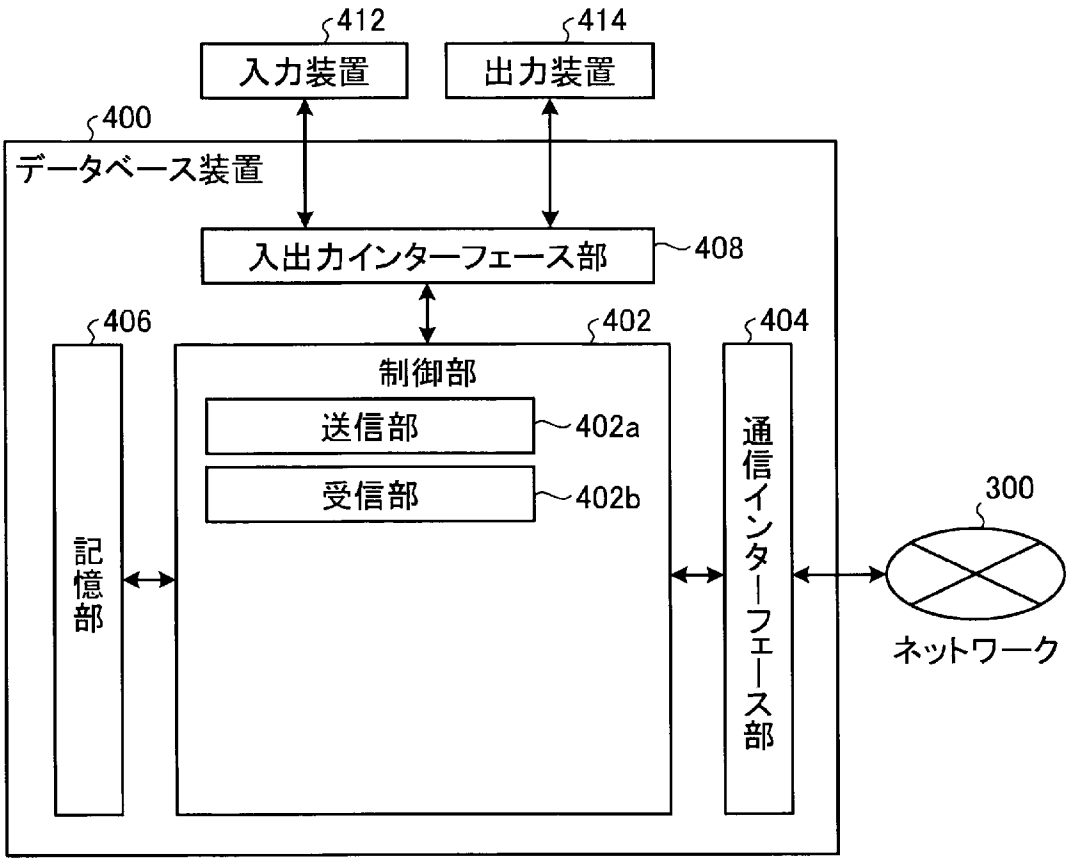
[図11]



[図12]


200
クライアント装置
250
入力装置
260
出力装置
261
モニタ
262
プリンタ
270
入出力IF
240
RAM
220
ROM
230
HD
280
通信IF
210
制御部
受信部
211
送信部
212
300
ネットワーク

[図13]


412
414
入力装置
出力装置
400
データベース装置
入出力インターフェース部
408
406
402
404
制御部
送信部
402a
受信部
402b
記憶部
通信インターフェース部
300
ネットワーク

[図14]

	HR/SD	C-index
ロジスティック回帰式	1.045	0.505
線形判別式	1.077	0.537
Cox比例ハザードモデル	1.076	0.542

[図15]

Variables	HR/SD	C-index	Variables	HR/SD	C-index
Thr+Ser	1.522	0.595	Gly+Tyr	1.621	0.666
Thr+Asn	1.096	0.547	Gly+Phe	1.614	0.648
Thr+Pro	1.198	0.622	Gly+His	1.392	0.612
Thr+Gly	1.403	0.613	Gly+Trp	1.678	0.655
Thr+Ala	1.466	0.648	Gly+Orn	1.479	0.634
Thr+Cit	1.578	0.646	Gly+Lys	1.528	0.635
Thr+Val	1.397	0.607	Gly+Arg	1.572	0.623
Thr+Met	1.367	0.625	Ala+Cit	1.703	0.700
Thr+Ile	1.434	0.628	Ala+Val	1.504	0.653
Thr+Leu	1.343	0.584	Ala+Met	1.472	0.653
Thr+Tyr	1.519	0.650	Ala+Ile	1.517	0.659
Thr+Phe	1.461	0.641	Ala+Leu	1.476	0.646
Thr+His	1.095	0.546	Ala+Tyr	1.562	0.665
Thr+Trp	1.592	0.641	Ala+Phe	1.604	0.667
Thr+Orn	1.196	0.577	Ala+His	1.459	0.652
Thr+Lys	1.320	0.586	Ala+Trp	1.625	0.669
Thr+Arg	1.321	0.569	Ala+Orn	1.458	0.649
Ser+Asn	1.542	0.607	Ala+Lys	1.493	0.648
Ser+Gln	1.466	0.586	Ala+Arg	1.577	0.645
Ser+Pro	1.539	0.622	Cit+Val	1.718	0.679
Ser+Gly	1.496	0.597	Cit+Met	1.625	0.662
Ser+Ala	1.714	0.680	Cit+Ile	1.685	0.681
Ser+Cit	1.871	0.686	Cit+Leu	1.664	0.663
Ser+Val	1.626	0.640	Cit+Tyr	1.746	0.700
Ser+Met	1.695	0.651	Cit+Phe	1.760	0.683
Ser+Ile	1.649	0.649	Cit+His	1.576	0.648
Ser+Leu	1.600	0.629	Cit+Trp	1.896	0.715
Ser+Tyr	1.790	0.681	Cit+Orn	1.569	0.646
Ser+Phe	1.661	0.672	Cit+Lys	1.672	0.670
Ser+His	1.486	0.587	Cit+Arg	1.613	0.653
Ser+Trp	1.744	0.674	Val+Met	1.422	0.633
Ser+Orn	1.591	0.627	Val+Ile	1.430	0.634
Ser+Lys	1.640	0.642	Val+Leu	1.394	0.616

[図16]

Variables	HR/SD	C-index	Variables	HR/SD	C-index
Ser+Arg	1.617	0.619	Val+Tyr	1.523	0.652
Asn+Gln	1.128	0.540	Val+Phe	1.544	0.645
Asn+Pro	1.203	0.621	Val+His	1.394	0.614
Asn+Gly	1.434	0.613	Val+Trp	1.586	0.655
Asn+Ala	1.455	0.650	Val+Orn	1.402	0.617
Asn+Cit	1.574	0.644	Val+Lys	1.424	0.616
Asn+Val	1.398	0.615	Val+Arg	1.521	0.628
Asn+Met	1.327	0.630	Met+Ile	1.438	0.642
Asn+Ile	1.429	0.634	Met+Leu	1.373	0.620
Asn+Leu	1.341	0.590	Met+Tyr	1.491	0.651
Asn+Tyr	1.491	0.656	Met+Phe	1.493	0.649
Asn+Phe	1.462	0.644	Met+His	1.321	0.636
Asn+His	1.115	0.556	Met+Trp	1.566	0.644
Asn+Trp	1.570	0.641	Met+Orn	1.322	0.629
Asn+Orn	1.194	0.581	Met+Lys	1.361	0.621
Asn+Lys	1.310	0.587	Met+Arg	1.415	0.628
Asn+Arg	1.320	0.579	Ile+Leu	1.430	0.644
Gln+Pro	1.209	0.619	Ile+Tyr	1.534	0.658
Gln+Gly	1.379	0.608	Ile+Phe	1.567	0.656
Gln+Ala	1.462	0.645	Ile+His	1.428	0.632
Gln+Cit	1.600	0.646	Ile+Trp	1.593	0.662
Gln+Val	1.405	0.615	Ile+Orn	1.433	0.636
Gln+Met	1.343	0.631	Ile+Lys	1.461	0.636
Gln+Ile	1.443	0.629	Ile+Arg	1.533	0.644
Gln+Leu	1.356	0.591	Leu+Tyr	1.499	0.647
Gln+Tyr	1.505	0.652	Leu+Phe	1.503	0.638
Gln+Phe	1.473	0.646	Leu+His	1.345	0.590
Gln+His	1.110	0.541	Leu+Trp	1.567	0.645
Gln+Trp	1.563	0.644	Leu+Orn	1.350	0.595
Gln+Orn	1.207	0.588	Leu+Lys	1.377	0.601
Gln+Lys	1.341	0.607	Leu+Arg	1.471	0.609
Gln+Arg	1.346	0.571	Tyr+Phe	1.583	0.659
Pro+Gly	1.460	0.639	Tyr+His	1.493	0.652
Pro+Ala	1.456	0.650	Tyr+Trp	1.611	0.658
Pro+Cit	1.584	0.657	Tyr+Orn	1.488	0.651

[図17]

Variables	HR/SD	C-index	Variables	HR/SD	C-index
Pro+Val	1.403	0.623	Tyr+Lys	1.506	0.649
Pro+Met	1.330	0.639	Tyr+Arg	1.563	0.662
Pro+Ile	1.429	0.635	Phe+His	1.447	0.649
Pro+Leu	1.353	0.607	Phe+Trp	1.651	0.661
Pro+Tyr	1.496	0.656	Phe+Orn	1.478	0.644
Pro+Phe	1.494	0.655	Phe+Lys	1.512	0.644
Pro+His	1.208	0.621	Phe+Arg	1.577	0.648
Pro+Trp	1.573	0.649	His+Trp	1.589	0.644
Pro+Orn	1.248	0.619	His+Orn	1.197	0.585
Pro+Lys	1.345	0.612	His+Lys	1.312	0.587
Pro+Arg	1.360	0.611	His+Arg	1.327	0.583
Gly+Ala	1.625	0.655	Trp+Orn	1.566	0.643
Gly+Cit	1.850	0.689	Trp+Lys	1.575	0.645
Gly+Val	1.518	0.623	Trp+Arg	1.673	0.663
Gly+Met	1.562	0.642	Orn+Lys	1.317	0.590
Gly+Ile	1.558	0.629	Orn+Arg	1.388	0.599
Gly+Leu	1.488	0.613	Lys+Arg	1.407	0.602

[図18]

	HR/SD	C-index
ロジスティック回帰式	1.259	0.558
線形判別式	1.213	0.563
Cox比例ハザードモデル	1.257	0.571

[図19]

Variables	HR/SD	C-index	Variables	HR/SD	C-index
Thr+Ser	1.506	0.602	Ala+Cit	1.652	0.688
Thr+Gly	1.703	0.627	Ala+Val	1.473	0.647
Thr+Ala	1.441	0.644	Ala+Met	1.482	0.642
Thr+Cit	1.459	0.656	Ala+Ile	1.416	0.643
Thr+Val	1.404	0.608	Ala+Leu	1.408	0.639
Thr+Ile	1.269	0.581	Ala+Tyr	1.441	0.644
Thr+Tyr	1.363	0.608	Ala+Phe	1.503	0.645
Thr+Phe	1.381	0.610	Ala+His	1.413	0.642
Thr+Orn	1.243	0.582	Ala+Trp	1.417	0.641
Ser+Asn	1.531	0.606	Ala+Orn	1.415	0.639
Ser+Gln	1.515	0.605	Ala+Lys	1.407	0.639
Ser+Pro	1.486	0.599	Ala+Arg	1.431	0.638
Ser+Gly	1.689	0.623	Cit+Val	1.597	0.666
Ser+Ala	1.691	0.667	Cit+Met	1.463	0.656
Ser+Cit	1.704	0.673	Cit+Ile	1.502	0.658
Ser+Val	1.651	0.642	Cit+Leu	1.495	0.656
Ser+Met	1.488	0.598	Cit+Tyr	1.568	0.668
Ser+Ile	1.569	0.619	Cit+Phe	1.564	0.663
Ser+Leu	1.530	0.611	Cit+His	1.465	0.657
Ser+Tyr	1.671	0.646	Cit+Trp	1.488	0.654
Ser+Phe	1.641	0.642	Cit+Orn	1.470	0.656
Ser+His	1.485	0.596	Cit+Lys	1.500	0.659
Ser+Trp	1.474	0.596	Cit+Arg	1.471	0.657
Ser+Orn	1.624	0.630	Val+Met	1.448	0.617
Ser+Lys	1.546	0.615	Val+Ile	1.414	0.614
Ser+Arg	1.547	0.607	Val+Leu	1.507	0.634
Asn+Gly	1.742	0.633	Val+Tyr	1.416	0.619
Asn+Ala	1.421	0.645	Val+Phe	1.464	0.619
Asn+Cit	1.464	0.654	Val+His	1.391	0.611
Asn+Val	1.390	0.607	Val+Trp	1.406	0.611
Asn+Ile	1.260	0.578	Val+Orn	1.396	0.612
Asn+Tyr	1.339	0.610	Val+Lys	1.387	0.609
Asn+Phe	1.374	0.610	Val+Arg	1.420	0.614

[図20]

Variables	HR/SD	C-index	Variables	HR/SD	C-index
Asn+Orn	1.223	0.580	Met+Ile	1.314	0.583
Gln+Gly	1.747	0.644	Met+Tyr	1.443	0.624
Gln+Ala	1.411	0.636	Met+Phe	1.378	0.623
Gln+Cit	1.453	0.657	Met+Orn	1.238	0.582
Gln+Val	1.387	0.609	Ile+Leu	1.267	0.586
Gln+Ile	1.257	0.581	Ile+Tyr	1.337	0.612
Gln+Tyr	1.327	0.608	Ile+Phe	1.391	0.613
Gln+Phe	1.374	0.612	Ile+His	1.256	0.582
Gln+Orn	1.220	0.584	Ile+Trp	1.258	0.579
Pro+Gly	1.696	0.632	Ile+Orn	1.285	0.597
Pro+Ala	1.440	0.634	Ile+Lys	1.264	0.587
Pro+Cit	1.463	0.655	Ile+Arg	1.293	0.590
Pro+Val	1.395	0.606	Leu+Tyr	1.327	0.611
Pro+Ile	1.259	0.578	Leu+Phe	1.369	0.614
Pro+Tyr	1.328	0.610	Leu+Orn	1.246	0.585
Pro+Phe	1.375	0.612	Leu+Arg	1.257	0.572
Pro+Orn	1.216	0.581	Tyr+Phe	1.418	0.616
Gly+Ala	1.912	0.676	Tyr+His	1.326	0.613
Gly+Cit	2.005	0.697	Tyr+Trp	1.338	0.614
Gly+Val	1.763	0.644	Tyr+Orn	1.343	0.617
Gly+Met	1.686	0.627	Tyr+Lys	1.327	0.611
Gly+Ile	1.722	0.637	Tyr+Arg	1.342	0.614
Gly+Leu	1.690	0.632	Phe+His	1.368	0.615
Gly+Tyr	1.778	0.642	Phe+Trp	1.365	0.619
Gly+Phe	1.818	0.651	Phe+Orn	1.398	0.616
Gly+His	1.687	0.627	Phe+Lys	1.380	0.613
Gly+Trp	1.675	0.624	Phe+Arg	1.407	0.613
Gly+Orn	1.818	0.653	His+Orn	1.216	0.580
Gly+Lys	1.747	0.634	Trp+Orn	1.220	0.582
Gly+Arg	1.798	0.632	Orn+Lys	1.232	0.579
			Orn+Arg	1.293	0.585

[図21]

Variables	HR/SD	C-index	Variables	HR/SD	C-index
Gly+Gln	1.379	0.608	Thr+Phe	1.461	0.641
Gly+His	1.392	0.612	Thr+Trp	1.592	0.641
Gly+Thr	1.403	0.613	Cit+Pro	1.584	0.657
Gly+Cit	1.850	0.689	Cit+Tyr	1.746	0.700
Gly+Pro	1.460	0.639	Cit+Val	1.718	0.679
Gly+Tyr	1.621	0.666	Cit+Met	1.625	0.662
Gly+Val	1.518	0.623	Cit+Lys	1.672	0.670
Gly+Met	1.562	0.642	Cit+Ile	1.685	0.681
Gly+Lys	1.528	0.635	Cit+Phe	1.760	0.683
Gly+Ile	1.558	0.629	Cit+Trp	1.896	0.715
Gly+Phe	1.614	0.648	Pro+Tyr	1.496	0.656
Gly+Trp	1.678	0.655	Pro+Val	1.403	0.623
Gln+His	1.110	0.541	Pro+Met	1.330	0.639
Gln+Cit	1.600	0.646	Pro+Lys	1.345	0.612
Gln+Pro	1.209	0.619	Pro+Ile	1.429	0.635
Gln+Tyr	1.505	0.652	Pro+Phe	1.494	0.655
Gln+Val	1.405	0.615	Pro+Trp	1.573	0.649
Gln+Met	1.343	0.631	Tyr+Val	1.523	0.652
Gln+Lys	1.341	0.607	Tyr+Met	1.491	0.651
Gln+Ile	1.443	0.629	Tyr+Lys	1.506	0.649
Gln+Phe	1.473	0.646	Tyr+Ile	1.534	0.658
Gln+Trp	1.563	0.644	Tyr+Phe	1.583	0.659
His+Thr	1.095	0.546	Tyr+Trp	1.611	0.658
His+Cit	1.576	0.648	Val+Met	1.422	0.633
His+Pro	1.208	0.621	Val+Lys	1.424	0.616
His+Tyr	1.493	0.652	Val+Ile	1.430	0.634
His+Val	1.394	0.614	Val+Phe	1.544	0.645
His+Met	1.321	0.636	Val+Trp	1.586	0.655
His+Lys	1.312	0.587	Met+Lys	1.361	0.621
His+Ile	1.428	0.632	Met+Ile	1.438	0.642
His+Phe	1.447	0.649	Met+Phe	1.493	0.649
His+Trp	1.589	0.644	Met+Trp	1.566	0.644
Thr+Cit	1.578	0.646	Lys+Ile	1.461	0.636

[図22]

Variables	HR/SD	C-index	Variables	HR/SD	C-index
Thr+Pro	1.198	0.622	Lys+Phe	1.512	0.644
Thr+Tyr	1.519	0.650	Lys+Trp	1.575	0.645
Thr+Val	1.397	0.607	Ile+Phe	1.567	0.656
Thr+Met	1.367	0.625	Ile+Trp	1.593	0.662
Thr+Lys	1.320	0.586	Phe+Trp	1.651	0.661
Thr+Ile	1.434	0.628			

[図23]

Variables	HR/SD	C-index	Variables	HR/SD	C-index
Gly+Gln	1.506	0.602	Thr+Pro	1.547	0.607
Gly+Pro	1.703	0.627	Thr+Met	1.742	0.633
Gly+Tyr	1.441	0.644	Thr+Lys	1.421	0.645
Gly+Val	1.459	0.656	Thr+Ile	1.464	0.654
Gly+Met	1.404	0.608	Thr+Phe	1.390	0.607
Gly+Ile	1.269	0.581	Cit+Pro	1.260	0.578
Gly+Trp	1.363	0.608	Cit+Val	1.339	0.610
Gln+His	1.381	0.610	Cit+Met	1.374	0.610
Gln+Pro	1.243	0.582	Cit+Phe	1.223	0.580
Gln+Met	1.531	0.606	Pro+Met	1.747	0.644
Gln+Lys	1.515	0.605	Pro+Lys	1.411	0.636
Gln+Ile	1.486	0.599	Pro+Ile	1.453	0.657
Gln+Phe	1.689	0.623	Pro+Phe	1.387	0.609
Gln+Trp	1.691	0.667	Tyr+Val	1.257	0.581
His+Thr	1.704	0.673	Tyr+Lys	1.327	0.608
His+Cit	1.651	0.642	Tyr+Ile	1.374	0.612
His+Pro	1.488	0.598	Val+Met	1.220	0.584
His+Tyr	1.569	0.619	Val+Phe	1.696	0.632
His+Val	1.530	0.611	Val+Trp	1.440	0.634
His+Met	1.671	0.646	Met+Lys	1.463	0.655
His+Lys	1.641	0.642	Met+Ile	1.395	0.606
His+Ile	1.485	0.596	Met+Trp	1.259	0.578
His+Phe	1.474	0.596	Lys+Phe	1.328	0.610
His+Trp	1.624	0.630	Lys+Trp	1.375	0.612
Thr+Cit	1.546	0.615	Phe+Trp	1.216	0.581

[図24]

Variables	HR/SD	C-index
Thr+Cit+Trp	2.005	0.712
Ser+Asn+Cit	1.902	0.693
Ser+Pro+Cit	1.897	0.695
Ser+Gly+Cit	1.949	0.695
Ser+Ala+Cit	2.017	0.726
Ser+Cit+Val	1.983	0.704
Ser+Cit+Met	1.991	0.706
Ser+Cit+Ile	1.961	0.706
Ser+Cit+Leu	1.948	0.695
Ser+Cit+Tyr	2.118	0.724
Ser+Cit+Phe	2.034	0.713
Ser+Cit+Trp	2.134	0.732
Ser+Cit+Lys	1.992	0.709
Ser+Cit+Arg	1.916	0.692
Asn+Cit+Trp	1.926	0.713
Gln+Cit+Trp	1.881	0.716
Pro+Cit+Trp	1.897	0.713
Gly+Ala+Cit	1.927	0.717
Gly+Cit+Val	1.903	0.695
Gly+Cit+Met	1.922	0.699
Gly+Cit+Tyr	1.976	0.710
Gly+Cit+Phe	1.990	0.698
Gly+Cit+Trp	2.101	0.720
Gly+Cit+Lys	1.926	0.699
Gly+Cit+Arg	1.906	0.693
Ala+Cit+Trp	1.951	0.726
Cit+Val+Trp	1.908	0.718
Cit+Met+Trp	1.918	0.715
Cit+Ile+Trp	1.896	0.718
Cit+Tyr+Trp	1.898	0.720
Cit+Phe+Trp	1.926	0.715
Cit+His+Trp	1.928	0.718
Cit+Trp+Orn	1.975	0.721
Cit+Trp+Arg	1.908	0.718

[図25]

Variables	HR/SD	C-index
Thr+Gly+Cit	2.017	0.696
Ser+Gly+Cit	2.005	0.698
Ser+Ala+Cit	1.917	0.708
Asn+Gly+Cit	2.027	0.698
Gln+Gly+Cit	2.014	0.697
Pro+Gly+Cit	2.009	0.696
Gly+Ala+Cit	2.262	0.718
Gly+Cit+Val	2.050	0.695
Gly+Cit+Met	1.996	0.697
Gly+Cit+Ile	2.019	0.694
Gly+Cit+Leu	2.011	0.695
Gly+Cit+Tyr	2.077	0.698
Gly+Cit+Phe	2.073	0.696
Gly+Cit+His	2.008	0.696
Gly+Cit+Trp	2.021	0.695
Gly+Cit+Orn	2.046	0.698
Gly+Cit+Lys	2.075	0.696
Gly+Cit+Arg	2.037	0.699
Ala+Cit+Met	1.720	0.702

[図26]

Variables	HR/SD	C-index
Gly+Cit+Tyr	1.976	0.710
Gly+Cit+Val	1.903	0.695
Gly+Cit+Met	1.922	0.699
Gly+Cit+Lys	1.926	0.699
Gly+Cit+Phe	1.990	0.698
Gly+Cit+Trp	2.101	0.720
Gln+Cit+Trp	1.881	0.716
His+Cit+Trp	1.928	0.718
Thr+Cit+Trp	2.005	0.712
Cit+Pro+Trp	1.897	0.713
Cit+Tyr+Trp	1.898	0.720
Cit+Val+Trp	1.908	0.718
Cit+Met+Trp	1.918	0.715
Cit+Ile+Trp	1.896	0.718
Cit+Phe+Trp	1.926	0.715

[図27]

Variables	HR/SD	C-index	Variables	HR/SD	C-index
Gly+Gln+His	1.750	0.644	Gly+Cit+Trp	2.021	0.695
Gly+Gln+Thr	1.762	0.645	Gly+Pro+Tyr	1.777	0.642
Gly+Gln+Cit	2.014	0.697	Gly+Pro+Val	1.761	0.643
Gly+Gln+Pro	1.761	0.646	Gly+Pro+Lys	1.759	0.636
Gly+Gln+Tyr	1.800	0.646	Gly+Pro+Phe	1.818	0.651
Gly+Gln+Val	1.795	0.647	Gly+Tyr+Val	1.798	0.647
Gly+Gln+Met	1.747	0.644	Gly+Tyr+Met	1.778	0.650
Gly+Gln+Lys	1.780	0.642	Gly+Tyr+Lys	1.792	0.642
Gly+Gln+Ile	1.768	0.643	Gly+Tyr+Ile	1.779	0.642
Gly+Gln+Phe	1.842	0.656	Gly+Tyr+Phe	1.844	0.651
Gly+Gln+Trp	1.748	0.642	Gly+Tyr+Trp	1.787	0.646
Gly+His+Cit	2.008	0.696	Gly+Val+Met	1.753	0.645
Gly+His+Tyr	1.771	0.644	Gly+Val+Lys	1.772	0.644
Gly+His+Val	1.756	0.643	Gly+Val+Ile	1.770	0.648
Gly+His+Phe	1.805	0.653	Gly+Val+Phe	1.846	0.653
Gly+Thr+Cit	2.017	0.696	Gly+Val+Trp	1.767	0.645
Gly+Thr+Tyr	1.772	0.642	Gly+Met+Phe	1.786	0.660
Gly+Thr+Val	1.766	0.644	Gly+Lys+Ile	1.755	0.638
Gly+Thr+Lys	1.753	0.634	Gly+Lys+Phe	1.837	0.651
Gly+Thr+Phe	1.822	0.651	Gly+Lys+Trp	1.750	0.635
Gly+Cit+Pro	2.009	0.696	Gly+Ile+Phe	1.821	0.651
Gly+Cit+Tyr	2.077	0.698	Gly+Phe+Trp	1.808	0.658
Gly+Cit+Val	2.050	0.695	Cit+Tyr+Met	1.690	0.676
Gly+Cit+Met	1.996	0.697	Cit+Val+Met	1.662	0.676
Gly+Cit+Lys	2.075	0.696	Cit+Val+Ile	1.654	0.674
Gly+Cit+Ile	2.019	0.694	Cit+Met+Phe	1.582	0.675
Gly+Cit+Phe	2.073	0.696			

[図28]

Variables	HR/SD	C-index
Cit+Gly+Ile+Met+Trp+Tyr	2.119	0.729
Cit+Gly+Lys+Met+Trp+Tyr	2.127	0.727
Cit+Gly+Met+Phe+Trp+Tyr	2.164	0.723
Cit+Gly+Met+Pro+Trp+Tyr	2.124	0.727
Cit+Gly+Met+Trp+Tyr+Val	2.126	0.728
Cit+Gly+His+Pro+Trp	2.122	0.724
Cit+Gly+Ile+Lys+Trp	2.091	0.719
Cit+Gly+Ile+Met+Trp	2.098	0.723
Cit+Gly+Ile+Pro+Trp	2.095	0.719
Cit+Gly+Ile+Trp+Tyr	2.101	0.722
Cit+Gly+Lys+Met+Trp	2.109	0.721
Cit+Gly+Lys+Pro+Trp	2.097	0.718
Cit+Gly+Met+Pro+Trp	2.104	0.720
Cit+Gly+Met+Trp+Tyr	2.124	0.727
Cit+Gly+Met+Trp+Val	2.107	0.722
Cit+Gly+Pro+Trp+Tyr	2.101	0.721
Cit+Gly+His+Trp	2.121	0.724
Cit+Gly+Ile+Trp	2.098	0.720
Cit+Gly+Lys+Trp	2.097	0.719
Cit+Gly+Met+Trp	2.104	0.720
Cit+Gly+Pro+Trp	2.100	0.719
Cit+Gly+Trp+Tyr	2.102	0.722
Cit+Gly+Trp+Val	2.101	0.720

[図29]

Variables	HR/SD	C-index	Variables	HR/SD	C-index
Cit+Gln+Gly+His+Ile+Tyr	2.056	0.699	Cit+Gly+Ile+Thr+Tyr+Val	2.096	0.707
Cit+Gln+Gly+His+Ile+Val	2.052	0.704	Cit+Gly+Ile+Trp+Tyr+Val	2.108	0.707
Cit+Gln+Gly+His+Lys+Met	2.058	0.699	Cit+Gly+Lys+Met+Phe+Pro	2.096	0.705
Cit+Gln+Gly+His+Lys+Phe	2.080	0.695	Cit+Gly+Lys+Met+Phe+Thr	2.113	0.706
Cit+Gln+Gly+His+Met+Phe	2.036	0.704	Cit+Gly+Lys+Met+Phe+Trp	2.096	0.706
Cit+Gln+Gly+His+Met+Pro	2.011	0.698	Cit+Gly+Lys+Met+Phe+Tyr	2.140	0.704
Cit+Gln+Gly+His+Met+Thr	2.023	0.699	Cit+Gly+Lys+Met+Phe+Val	2.099	0.703
Cit+Gln+Gly+His+Met+Trp	2.016	0.698	Cit+Gly+Lys+Met+Pro+Thr	2.076	0.700
Cit+Gln+Gly+His+Met+Tyr	2.067	0.704	Cit+Gly+Lys+Met+Pro+Trp	2.068	0.700
Cit+Gln+Gly+His+Met+Val	2.025	0.698	Cit+Gly+Lys+Met+Pro+Tyr	2.127	0.704
Cit+Gln+Gly+His+Pro+Tyr	2.050	0.699	Cit+Gly+Lys+Met+Pro+Val	2.060	0.699
Cit+Gln+Gly+His+Thr+Tyr	2.043	0.699	Cit+Gly+Lys+Met+Thr+Trp	2.077	0.700
Cit+Gln+Gly+His+Trp+Tyr	2.053	0.699	Cit+Gly+Lys+Met+Thr+Tyr	2.137	0.704
Cit+Gln+Gly+Ile+Lys+Phe	2.088	0.695	Cit+Gly+Lys+Met+Thr+Val	2.075	0.699
Cit+Gln+Gly+Ile+Lys+Tyr	2.087	0.697	Cit+Gly+Lys+Met+Trp+Tyr	2.130	0.704
Cit+Gln+Gly+Ile+Lys+Val	2.072	0.703	Cit+Gly+Lys+Met+Trp+Val	2.063	0.699
Cit+Gln+Gly+Ile+Met+Phe	2.037	0.703	Cit+Gly+Lys+Met+Tyr+Val	2.121	0.704
Cit+Gln+Gly+Ile+Met+Tyr	2.062	0.704	Cit+Gly+Lys+Phe+Pro+Thr	2.083	0.696
Cit+Gln+Gly+Ile+Met+Val	2.043	0.705	Cit+Gly+Lys+Phe+Pro+Trp	2.093	0.699
Cit+Gln+Gly+Ile+Phe+Tyr	2.080	0.696	Cit+Gly+Lys+Phe+Pro+Tyr	2.099	0.696
Cit+Gln+Gly+Ile+Phe+Val	2.097	0.700	Cit+Gly+Lys+Phe+Pro+Val	2.083	0.695
Cit+Gln+Gly+Ile+Pro+Tyr	2.056	0.698	Cit+Gly+Lys+Phe+Thr+Trp	2.087	0.699
Cit+Gln+Gly+Ile+Pro+Val	2.054	0.703	Cit+Gly+Lys+Phe+Thr+Tyr	2.089	0.695
Cit+Gln+Gly+Ile+Thr+Tyr	2.049	0.698	Cit+Gly+Lys+Phe+Thr+Val	2.077	0.694
Cit+Gln+Gly+Ile+Thr+Val	2.051	0.703	Cit+Gly+Lys+Phe+Trp+Tyr	2.114	0.700
Cit+Gln+Gly+Ile+Trp+Tyr	2.058	0.699	Cit+Gly+Lys+Phe+Trp+Val	2.091	0.698
Cit+Gln+Gly+Ile+Trp+Val	2.053	0.703	Cit+Gly+Lys+Phe+Tyr+Val	2.096	0.695
Cit+Gln+Gly+Ile+Tyr+Val	2.095	0.706	Cit+Gly+Lys+Pro+Thr+Tyr	2.079	0.698
Cit+Gln+Gly+Lys+Met+Phe	2.088	0.704	Cit+Gly+Lys+Pro+Trp+Tyr	2.101	0.699
Cit+Gln+Gly+Lys+Met+Pro	2.059	0.700	Cit+Gly+Lys+Pro+Tyr+Val	2.079	0.696
Cit+Gln+Gly+Lys+Met+Thr	2.068	0.699	Cit+Gly+Lys+Thr+Trp+Tyr	2.087	0.699
Cit+Gln+Gly+Lys+Met+Trp	2.060	0.699	Cit+Gly+Lys+Trp+Tyr+Val	2.092	0.698
Cit+Gln+Gly+Lys+Met+Tyr	2.116	0.704	Cit+Gly+Met+Phe+Pro+Thr	2.056	0.704

[図30]

Variables	HR/SD	C-index	Variables	HR/SD	C-index
Cit+Gln+Gly+Lys+Met+Val	2.058	0.699	Cit+Gly+Met+Phe+Pro+Trp	2.037	0.703
Cit+Gln+Gly+Lys+Phe+Trp	2.079	0.697	Cit+Gly+Met+Phe+Pro+Tyr	2.083	0.705
Cit+Gln+Gly+Lys+Phe+Tyr	2.082	0.693	Cit+Gly+Met+Phe+Pro+Val	2.054	0.702
Cit+Gln+Gly+Lys+Trp+Tyr	2.082	0.697	Cit+Gly+Met+Phe+Thr+Trp	2.060	0.704
Cit+Gln+Gly+Met+Phe+Pro	2.036	0.704	Cit+Gly+Met+Phe+Thr+Tyr	2.103	0.706
Cit+Gln+Gly+Met+Phe+Thr	2.058	0.705	Cit+Gly+Met+Phe+Thr+Val	2.077	0.703
Cit+Gln+Gly+Met+Phe+Trp	2.040	0.703	Cit+Gly+Met+Phe+Trp+Tyr	2.083	0.705
Cit+Gln+Gly+Met+Phe+Tyr	2.080	0.704	Cit+Gly+Met+Phe+Trp+Val	2.054	0.702
Cit+Gln+Gly+Met+Phe+Val	2.056	0.701	Cit+Gly+Met+Phe+Tyr+Val	2.091	0.703
Cit+Gln+Gly+Met+Pro+Thr	2.025	0.698	Cit+Gly+Met+Pro+Thr+Tyr	2.081	0.705
Cit+Gln+Gly+Met+Pro+Trp	2.017	0.698	Cit+Gly+Met+Pro+Thr+Val	2.037	0.698
Cit+Gln+Gly+Met+Pro+Tyr	2.062	0.705	Cit+Gly+Met+Pro+Trp+Tyr	2.066	0.704
Cit+Gln+Gly+Met+Pro+Val	2.023	0.698	Cit+Gly+Met+Pro+Tyr+Val	2.073	0.704
Cit+Gln+Gly+Met+Thr+Trp	2.030	0.698	Cit+Gly+Met+Thr+Trp+Tyr	2.082	0.705
Cit+Gln+Gly+Met+Thr+Tyr	2.077	0.705	Cit+Gly+Met+Thr+Trp+Val	2.040	0.699
Cit+Gln+Gly+Met+Thr+Val	2.039	0.699	Cit+Gly+Met+Thr+Tyr+Val	2.088	0.705
Cit+Gln+Gly+Met+Trp+Tyr	2.064	0.704	Cit+Gly+Met+Trp+Tyr+Val	2.073	0.704
Cit+Gln+Gly+Met+Trp+Val	2.027	0.699	Cit+Gly+Phe+Pro+Thr+Trp	2.057	0.698
Cit+Gln+Gly+Met+Tyr+Val	2.069	0.704	Cit+Gly+Phe+Pro+Trp+Tyr	2.084	0.700
Cit+Gln+Gly+Pro+Thr+Tyr	2.044	0.698	Cit+Gly+Phe+Pro+Tyr+Val	2.086	0.695
Cit+Gln+Gly+Pro+Trp+Tyr	2.053	0.699	Cit+Gly+Phe+Thr+Trp+Tyr	2.076	0.699
Cit+Gln+Gly+Thr+Trp+Tyr	2.045	0.699	Cit+Gly+Phe+Trp+Tyr+Val	2.090	0.699
Cit+Gln+Gly+Trp+Tyr+Val	2.055	0.698	Cit+Gly+Pro+Thr+Trp+Tyr	2.057	0.700
Cit+Gly+His+Ile+Lys+Phe	2.100	0.698	Cit+Gly+Pro+Trp+Tyr+Val	2.069	0.699
Cit+Gly+His+Ile+Lys+Tyr	2.103	0.700	Cit+Gly+Thr+Trp+Tyr+Val	2.058	0.699
Cit+Gly+His+Ile+Lys+Val	2.079	0.703	Cit+Gln+Gly+His+Met	2.008	0.698
Cit+Gly+His+Ile+Met+Phe	2.034	0.703	Cit+Gln+Gly+His+Tyr	2.053	0.698
Cit+Gly+His+Ile+Met+Tyr	2.070	0.703	Cit+Gln+Gly+Ile+Val	2.057	0.703
Cit+Gly+His+Ile+Met+Val	2.037	0.705	Cit+Gln+Gly+Lys+Met	2.057	0.700
Cit+Gly+His+Ile+Phe+Trp	2.053	0.698	Cit+Gln+Gly+Lys+Phe	2.079	0.693
Cit+Gly+His+Ile+Phe+Tyr	2.083	0.699	Cit+Gln+Gly+Met+Phe	2.037	0.704
Cit+Gly+His+Ile+Phe+Val	2.093	0.703	Cit+Gln+Gly+Met+Pro	2.010	0.698
Cit+Gly+His+Ile+Pro+Tyr	2.064	0.700	Cit+Gln+Gly+Met+Thr	2.023	0.698
Cit+Gly+His+Ile+Pro+Val	2.050	0.703	Cit+Gln+Gly+Met+Trp	2.016	0.698
Cit+Gly+His+Ile+Thr+Tyr	2.056	0.700	Cit+Gln+Gly+Met+Tyr	2.064	0.704

[図31]

Variables	HR/SD	C-index	Variables	HR/SD	C-index
Cit+Gly+His+Ile+Thr+Val	2.050	0.704	Cit+Gln+Gly+Met+Val	2.025	0.699
Cit+Gly+His+Ile+Trp+Tyr	2.068	0.701	Cit+Gln+Gly+Trp+Tyr	2.056	0.698
Cit+Gly+His+Ile+Trp+Val	2.050	0.704	Cit+Gly+His+Ile+Tyr	2.068	0.700
Cit+Gly+His+Ile+Tyr+Val	2.097	0.708	Cit+Gly+His+Ile+Val	2.052	0.704
Cit+Gly+His+Lys+Met+Phe	2.094	0.705	Cit+Gly+His+Lys+Met	2.063	0.699
Cit+Gly+His+Lys+Met+Pro	2.066	0.699	Cit+Gly+His+Lys+Phe	2.092	0.696
Cit+Gly+His+Lys+Met+Thr	2.075	0.700	Cit+Gly+His+Lys+Tyr	2.093	0.698
Cit+Gly+His+Lys+Met+Trp	2.066	0.699	Cit+Gly+His+Met+Phe	2.034	0.704
Cit+Gly+His+Lys+Met+Tyr	2.127	0.704	Cit+Gly+His+Met+Tyr	2.072	0.704
Cit+Gly+His+Lys+Met+Val	2.062	0.699	Cit+Gly+His+Met+Val	2.021	0.698
Cit+Gly+His+Lys+Phe+Pro	2.089	0.696	Cit+Gly+His+Phe+Trp	2.053	0.698
Cit+Gly+His+Lys+Phe+Thr	2.085	0.696	Cit+Gly+His+Pro+Tyr	2.062	0.700
Cit+Gly+His+Lys+Phe+Trp	2.095	0.699	Cit+Gly+His+Thr+Tyr	2.053	0.699
Cit+Gly+His+Lys+Phe+Tyr	2.097	0.697	Cit+Gly+His+Trp+Tyr	2.066	0.700
Cit+Gly+His+Lys+Phe+Val	2.085	0.695	Cit+Gly+His+Tyr+Val	2.062	0.698
Cit+Gly+His+Lys+Pro+Tyr	2.090	0.699	Cit+Gly+Ile+Lys+Phe	2.106	0.697
Cit+Gly+His+Lys+Thr+Tyr	2.079	0.698	Cit+Gly+Ile+Lys+Tyr	2.109	0.699
Cit+Gly+His+Lys+Trp+Tyr	2.101	0.700	Cit+Gly+Ile+Lys+Val	2.082	0.703
Cit+Gly+His+Lys+Tyr+Val	2.080	0.697	Cit+Gly+Ile+Met+Phe	2.035	0.703
Cit+Gly+His+Met+Phe+Pro	2.033	0.704	Cit+Gly+Ile+Met+Tyr	2.066	0.704
Cit+Gly+His+Met+Phe+Thr	2.056	0.704	Cit+Gly+Ile+Met+Val	2.040	0.705
Cit+Gly+His+Met+Phe+Trp	2.037	0.703	Cit+Gly+Ile+Phe+Trp	2.063	0.698
Cit+Gly+His+Met+Phe+Tyr	2.084	0.704	Cit+Gly+Ile+Phe+Tyr	2.100	0.698
Cit+Gly+His+Met+Phe+Val	2.052	0.702	Cit+Gly+Ile+Phe+Val	2.112	0.702
Cit+Gly+His+Met+Pro+Tyr	2.071	0.704	Cit+Gly+Ile+Pro+Tyr	2.073	0.699
Cit+Gly+His+Met+Pro+Val	2.019	0.698	Cit+Gly+Ile+Pro+Val	2.060	0.703
Cit+Gly+His+Met+Thr+Tyr	2.085	0.704	Cit+Gly+Ile+Thr+Tyr	2.062	0.699
Cit+Gly+His+Met+Thr+Val	2.037	0.698	Cit+Gly+Ile+Thr+Val	2.055	0.704
Cit+Gly+His+Met+Trp+Tyr	2.072	0.704	Cit+Gly+Ile+Trp+Tyr	2.076	0.700
Cit+Gly+His+Met+Trp+Val	2.022	0.698	Cit+Gly+Ile+Trp+Val	2.058	0.704
Cit+Gly+His+Met+Tyr+Val	2.073	0.704	Cit+Gly+Ile+Tyr+Val	2.114	0.706
Cit+Gly+His+Phe+Pro+Trp	2.050	0.698	Cit+Gly+Lys+Met+Phe	2.096	0.705
Cit+Gly+His+Phe+Pro+Tyr	2.072	0.698	Cit+Gly+Lys+Met+Pro	2.066	0.700
Cit+Gly+His+Phe+Thr+Trp	2.053	0.698	Cit+Gly+Lys+Met+Thr	2.075	0.700
Cit+Gly+His+Phe+Trp+Tyr	2.077	0.700	Cit+Gly+Lys+Met+Trp	2.066	0.700

[図32]

Variables	HR/SD	C-index	Variables	HR/SD	C-index
Cit+Gly+His+Phe+Trp+Val	2.060	0.698	Cit+Gly+Lys+Met+Tyr	2.128	0.704
Cit+Gly+His+Pro+Thr+Tyr	2.052	0.700	Cit+Gly+Lys+Met+Val	2.063	0.699
Cit+Gly+His+Pro+Trp+Tyr	2.063	0.700	Cit+Gly+Lys+Phe+Pro	2.092	0.696
Cit+Gly+His+Pro+Tyr+Val	2.059	0.698	Cit+Gly+Lys+Phe+Thr	2.084	0.696
Cit+Gly+His+Thr+Trp+Tyr	2.054	0.700	Cit+Gly+Lys+Phe+Trp	2.098	0.699
Cit+Gly+His+Thr+Tyr+Val	2.050	0.699	Cit+Gly+Lys+Phe+Tyr	2.103	0.696
Cit+Gly+His+Trp+Tyr+Val	2.063	0.700	Cit+Gly+Lys+Phe+Val	2.091	0.695
Cit+Gly+Ile+Lys+Met+Phe	2.096	0.705	Cit+Gly+Lys+Pro+Tyr	2.093	0.697
Cit+Gly+Ile+Lys+Met+Tyr	2.129	0.704	Cit+Gly+Lys+Thr+Tyr	2.080	0.697
Cit+Gly+Ile+Lys+Met+Val	2.073	0.705	Cit+Gly+Lys+Trp+Tyr	2.105	0.699
Cit+Gly+Ile+Lys+Phe+Pro	2.100	0.697	Cit+Gly+Lys+Tyr+Val	2.086	0.696
Cit+Gly+Ile+Lys+Phe+Thr	2.094	0.697	Cit+Gly+Met+Phe+Pro	2.033	0.704
Cit+Gly+Ile+Lys+Phe+Trp	2.104	0.699	Cit+Gly+Met+Phe+Thr	2.058	0.705
Cit+Gly+Ile+Lys+Phe+Tyr	2.122	0.698	Cit+Gly+Met+Phe+Trp	2.038	0.703
Cit+Gly+Ile+Lys+Phe+Val	2.116	0.702	Cit+Gly+Met+Phe+Tyr	2.084	0.704
Cit+Gly+Ile+Lys+Pro+Tyr	2.102	0.699	Cit+Gly+Met+Phe+Val	2.056	0.702
Cit+Gly+Ile+Lys+Pro+Val	2.078	0.703	Cit+Gly+Met+Pro+Tyr	2.066	0.705
Cit+Gly+Ile+Lys+Thr+Tyr	2.091	0.698	Cit+Gly+Met+Pro+Val	2.020	0.698
Cit+Gly+Ile+Lys+Thr+Val	2.072	0.704	Cit+Gly+Met+Thr+Tyr	2.082	0.705
Cit+Gly+Ile+Lys+Trp+Tyr	2.112	0.700	Cit+Gly+Met+Thr+Val	2.039	0.699
Cit+Gly+Ile+Lys+Trp+Val	2.078	0.704	Cit+Gly+Met+Trp+Tyr	2.068	0.704
Cit+Gly+Ile+Lys+Tyr+Val	2.117	0.706	Cit+Gly+Met+Trp+Val	2.024	0.698
Cit+Gly+Ile+Met+Phe+Pro	2.033	0.703	Cit+Gly+Met+Tyr+Val	2.074	0.704
Cit+Gly+Ile+Met+Phe+Thr	2.059	0.704	Cit+Gly+Phe+Pro+Trp	2.058	0.698
Cit+Gly+Ile+Met+Phe+Trp	2.037	0.702	Cit+Gly+Phe+Pro+Tyr	2.086	0.697
Cit+Gly+Ile+Met+Phe+Tyr	2.085	0.705	Cit+Gly+Phe+Thr+Trp	2.059	0.698
Cit+Gly+Ile+Met+Phe+Val	2.080	0.708	Cit+Gly+Phe+Trp+Tyr	2.089	0.699
Cit+Gly+Ile+Met+Pro+Tyr	2.063	0.704	Cit+Gly+Phe+Tyr+Val	2.093	0.695
Cit+Gly+Ile+Met+Pro+Val	2.039	0.705	Cit+Gly+Pro+Thr+Tyr	2.057	0.698
Cit+Gly+Ile+Met+Thr+Tyr	2.081	0.704	Cit+Gly+Pro+Trp+Tyr	2.069	0.700
Cit+Gly+Ile+Met+Thr+Val	2.051	0.705	Cit+Gly+Thr+Trp+Tyr	2.058	0.699
Cit+Gly+Ile+Met+Trp+Tyr	2.066	0.704	Cit+Gly+Trp+Tyr+Val	2.075	0.699
Cit+Gly+Ile+Met+Trp+Val	2.042	0.705	Cit+Gln+Gly+Met	2.008	0.698
Cit+Gly+Ile+Met+Tyr+Val	2.104	0.710	Cit+Gly+His+Tyr	2.065	0.699
Cit+Gly+Ile+Phe+Pro+Trp	2.059	0.698	Cit+Gly+Ile+Tyr	2.080	0.699

[図33]

Variables	HR/SD	C-index	Variables	HR/SD	C-index
Cit+Gly+Ile+Phe+Pro+Tyr	2.094	0.698	Cit+Gly+Ile+Val	2.064	0.704
Cit+Gly+Ile+Phe+Pro+Val	2.108	0.702	Cit+Gly+Lys+Met	2.063	0.700
Cit+Gly+Ile+Phe+Thr+Trp	2.060	0.698	Cit+Gly+Lys+Phe	2.097	0.696
Cit+Gly+Ile+Phe+Thr+Tyr	2.084	0.698	Cit+Gly+Lys+Tyr	2.097	0.697
Cit+Gly+Ile+Phe+Thr+Val	2.099	0.702	Cit+Gly+Met+Phe	2.034	0.704
Cit+Gly+Ile+Phe+Trp+Tyr	2.095	0.700	Cit+Gly+Met+Tyr	2.068	0.704
Cit+Gly+Ile+Phe+Trp+Val	2.098	0.704	Cit+Gly+Met+Val	2.023	0.698
Cit+Gly+Ile+Phe+Tyr+Val	2.133	0.703	Cit+Gly+Phe+Trp	2.063	0.698
Cit+Gly+Ile+Pro+Thr+Tyr	2.059	0.699	Cit+Gly+Phe+Tyr	2.092	0.696
Cit+Gly+Ile+Pro+Thr+Val	2.054	0.703	Cit+Gly+Phe+Val	2.084	0.695
Cit+Gly+Ile+Pro+Trp+Tyr	2.070	0.700	Cit+Gly+Pro+Tyr	2.071	0.698
Cit+Gly+Ile+Pro+Trp+Val	2.055	0.703	Cit+Gly+Thr+Tyr	2.058	0.698
Cit+Gly+Ile+Pro+Tyr+Val	2.110	0.706	Cit+Gly+Trp+Tyr	2.074	0.699
Cit+Gly+Ile+Thr+Trp+Tyr	2.060	0.700	Cit+Gly+Tyr+Val	2.079	0.697
Cit+Gly+Ile+Thr+Trp+Val	2.052	0.704			

[図34]

Formula	相対リスクB	相対リスクC	相対リスクB.脳	相対リスクC.脳	相対リスクB.心	相対リスクC.心
Cit+Gly+Ile+Met+Trp+Tyr	4.002	12.000	4.032	12.337	4.032	12.337
Cit+Gly+Lys+Met+Trp+Tyr	4.093	11.000	4.215	10.281	4.034	12.274
Cit+Gly+Met+Phe+Trp+Tyr	3.911	13.000	3.849	14.393	4.030	12.400
Cit+Gly+Met+Pro+Trp+Tyr	4.002	12.000	4.032	12.337	4.032	12.337
Cit+Gly+Met+Trp+Tyr+Val	3.911	13.000	3.849	14.393	4.030	12.400
Cit+Gly+His+Pro+Trp	1.847	11.077	1.947	13.823	1.773	9.583
Cit+Gly+Ile+Lys+Trp	3.395	11.556	4.026	12.392	2.932	11.514
Cit+Gly+Ile+Met+Trp	4.002	12.000	4.213	10.333	3.850	14.320
Cit+Gly+Ile+Pro+Trp	3.395	11.556	4.026	12.392	2.932	11.514
Cit+Gly+Ile+Trp+Tyr	3.395	11.556	4.026	12.392	2.932	11.514
Cit+Gly+Lys+Met+Trp	4.002	12.000	4.032	12.337	4.032	12.337
Cit+Gly+Lys+Pro+Trp	3.395	11.556	4.026	12.392	2.932	11.514
Cit+Gly+Met+Pro+Trp	3.476	10.667	4.028	12.329	3.079	9.869
Cit+Gly+Met+Trp+Tyr	4.002	12.000	4.032	12.337	4.032	12.337
Cit+Gly+Met+Trp+Val	4.093	11.000	4.034	12.274	4.215	10.281
Cit+Gly+Pro+Trp+Tyr	3.395	11.556	4.026	12.392	2.932	11.514
Cit+Gly+His+Trp	1.847	11.077	1.947	13.823	1.773	9.583
Cit+Gly+Ile+Trp	3.395	11.556	4.026	12.392	2.932	11.514
Cit+Gly+Lys+Trp	3.395	11.556	4.026	12.392	2.932	11.514
Cit+Gly+Met+Trp	3.476	10.667	4.028	12.329	3.079	9.869
Cit+Gly+Pro+Trp	3.395	11.556	4.026	12.392	2.932	11.514
Cit+Gly+Trp+Tyr	3.395	11.556	4.026	12.392	2.932	11.514
Cit+Gly+Trp+Val	3.395	11.556	4.026	12.392	2.932	11.514

[図35]

Formula	相対リスクB	相対リスクC	相対リスクB.脳	相対リスクC.脳	相対リスクB.心	相対リスクC.心
Cit+Gln+Gly+His+Ile+Tyr	2.953	8.471	1.960	4.174	5.412	19.522
Cit+Gln+Gly+His+Ile+Val	3.274	8.000	1.580	3.555	15.333	40.634
Cit+Gln+Gly+His+Lys+Met	3.183	9.000	1.840	5.525	7.308	20.489
Cit+Gln+Gly+His+Lys+Phe	2.748	8.000	1.898	4.849	4.508	14.969
Cit+Gln+Gly+His+Met+Phe	3.395	10.133	2.140	5.314	6.951	24.506
Cit+Gln+Gly+His+Met+Pro	3.183	9.000	1.699	4.482	9.740	29.924
Cit+Gln+Gly+His+Met+Thr	3.046	10.500	1.641	5.161	9.250	35.497
Cit+Gln+Gly+His+Met+Trp	3.092	10.000	1.642	5.142	9.493	32.767
Cit+Gln+Gly+His+Met+Tyr	4.608	10.667	2.506	4.977	15.382	40.709
Cit+Gln+Gly+His+Met+Val	3.092	10.000	1.525	4.195	14.233	53.022
Cit+Gln+Gly+His+Pro+Tyr	3.183	9.000	1.961	4.176	6.947	24.403
Cit+Gln+Gly+His+Thr+Tyr	3.492	9.067	1.963	4.162	9.751	29.826
Cit+Gln+Gly+His+Trp+Tyr	3.228	8.500	1.962	4.160	7.130	22.369
Cit+Gln+Gly+Ile+Lys+Phe	2.748	8.000	1.640	5.098	5.696	16.383
Cit+Gln+Gly+Ile+Lys+Tyr	2.565	7.579	1.575	3.577	5.403	19.504
Cit+Gln+Gly+Ile+Lys+Val	3.038	7.529	1.376	3.857	15.680	36.691
Cit+Gln+Gly+Ile+Met+Phe	3.137	9.500	2.138	5.312	5.414	19.604
Cit+Gln+Gly+Ile+Met+Tyr	4.608	10.667	2.864	5.528	10.018	27.152
Cit+Gln+Gly+Ile+Met+Val	3.492	9.067	1.645	5.086	15.700	36.863
Cit+Gln+Gly+Ile+Phe+Tyr	2.489	8.421	1.522	4.190	5.255	21.209
Cit+Gln+Gly+Ile+Phe+Val	2.910	8.941	1.473	4.756	9.729	30.023
Cit+Gln+Gly+Ile+Pro+Tyr	3.183	9.000	1.961	4.176	6.947	24.403
Cit+Gln+Gly+Ile+Pro+Val	3.541	8.533	1.702	4.450	15.705	36.725
Cit+Gln+Gly+Ile+Thr+Tyr	3.395	10.133	1.901	4.874	9.504	32.659
Cit+Gln+Gly+Ile+Thr+Val	3.541	8.533	1.702	4.450	15.705	36.725
Cit+Gln+Gly+Ile+Trp+Tyr	3.492	9.067	1.963	4.162	9.751	29.826
Cit+Gln+Gly+Ile+Trp+Val	3.274	8.000	1.527	4.132	15.693	36.708
Cit+Gln+Gly+Ile+Tyr+Val	3.081	7.059	1.579	3.540	10.222	24.381
Cit+Gln+Gly+Lys+Met+Phe	3.038	7.529	2.138	5.249	4.756	12.253
Cit+Gln+Gly+Lys+Met+Pro	2.708	8.444	1.640	5.117	5.550	18.022
Cit+Gln+Gly+Lys+Met+Thr	3.183	9.000	1.840	5.525	7.308	20.489
Cit+Gln+Gly+Lys+Met+Trp	2.604	7.158	1.471	4.716	5.837	14.738

[図36]

Formula	相対リスクB	相対リスクC	相対リスクB.脳	相対リスクC.脳	相対リスクB.心	相対リスクC.心
Cit+Gln+Gly+Lys+Met+Tyr	3.742	10.286	2.501	5.011	6.958	24.425
Cit+Gln+Gly+Lys+Met+Val	2.829	7.111	1.424	3.317	9.971	27.077
Cit+Gln+Gly+Lys+Phe+Trp	3.228	8.500	2.205	4.536	5.562	17.904
Cit+Gln+Gly+Lys+Phe+Tyr	2.668	8.889	1.836	5.562	4.385	16.391
Cit+Gln+Gly+Lys+Trp+Tyr	3.124	6.588	2.084	2.761	5.708	16.148
Cit+Gln+Gly+Met+Phe+Pro	3.395	10.133	2.140	5.314	6.951	24.506
Cit+Gln+Gly+Met+Phe+Thr	3.638	11.429	2.426	5.868	6.773	26.560
Cit+Gln+Gly+Met+Phe+Trp	3.395	10.133	2.140	5.314	6.951	24.506
Cit+Gln+Gly+Met+Phe+Tyr	4.029	11.692	2.429	5.848	9.519	32.689
Cit+Gln+Gly+Met+Phe+Val	2.824	9.882	2.069	6.091	4.266	17.765
Cit+Gln+Gly+Met+Pro+Thr	3.250	11.733	1.839	5.613	9.013	38.246
Cit+Gln+Gly+Met+Pro+Trp	2.867	9.412	1.641	5.139	6.937	24.575
Cit+Gln+Gly+Met+Pro+Tyr	4.197	9.846	2.504	4.975	10.010	27.139
Cit+Gln+Gly+Met+Pro+Val	3.586	12.000	2.074	6.100	9.264	35.530
Cit+Gln+Gly+Met+Thr+Trp	2.824	9.882	1.640	5.159	6.755	26.623
Cit+Gln+Gly+Met+Thr+Tyr	4.547	11.333	2.863	5.549	9.774	29.867
Cit+Gln+Gly+Met+Thr+Val	3.183	9.000	1.578	3.582	14.603	48.761
Cit+Gln+Gly+Met+Trp+Tyr	4.608	10.667	2.506	4.977	15.382	40.709
Cit+Gln+Gly+Met+Trp+Val	3.347	10.667	1.699	4.518	14.244	53.047
Cit+Gln+Gly+Met+Tyr+Val	3.845	9.143	2.502	4.973	7.325	20.354
Cit+Gln+Gly+Pro+Thr+Tyr	3.137	9.500	1.900	4.872	6.945	24.494
Cit+Gln+Gly+Pro+Trp+Tyr	3.038	7.529	1.961	4.142	5.704	16.269
Cit+Gln+Gly+Thr+Trp+Tyr	3.228	8.500	1.962	4.160	7.130	22.369
Cit+Gln+Gly+Trp+Tyr+Val	3.124	6.588	1.868	2.550	7.312	20.176
Cit+Gly+His+Ile+Lys+Phe	2.953	8.471	1.698	4.480	7.122	22.443
Cit+Gly+His+Ile+Lys+Tyr	2.870	6.667	1.630	2.960	7.304	20.242
Cit+Gly+His+Ile+Lys+Val	3.081	7.059	1.426	3.306	15.685	36.554
Cit+Gly+His+Ile+Met+Phe	3.137	9.500	2.138	5.312	5.414	19.604
Cit+Gly+His+Ile+Met+Tyr	5.093	11.636	2.867	5.530	15.394	40.728
Cit+Gly+His+Ile+Met+Val	3.444	9.600	1.644	5.105	15.335	40.959
Cit+Gly+His+Ile+Phe+Trp	3.183	9.000	2.205	4.553	5.416	19.531
Cit+Gly+His+Ile+Phe+Tyr	2.668	8.889	1.523	4.192	6.752	26.511
Cit+Gly+His+Ile+Phe+Val	2.910	8.941	1.326	4.441	14.946	45.013
Cit+Gly+His+Ile+Pro+Tyr	3.183	9.000	1.901	4.853	7.128	22.453
Cit+Gly+His+Ile+Pro+Val	3.274	8.000	1.580	3.555	15.333	40.634

[図37]

Formula	相対リスクB	相対リスクC	相対リスクB.脳	相対リスクC.脳	相対リスクB.心	相対リスクC.心
Cit+Gly+His+Ile+Thr+Tyr	3.444	9.600	1.902	4.855	9.747	29.938
Cit+Gly+His+Ile+Thr+Val	3.274	8.000	1.580	3.555	15.333	40.634
Cit+Gly+His+Ile+Trp+Tyr	3.228	8.500	1.756	3.841	9.743	29.812
Cit+Gly+His+Ile+Trp+Val	3.274	8.000	1.580	3.555	15.333	40.634
Cit+Gly+His+Ile+Tyr+Val	3.228	8.500	1.756	3.841	9.743	29.812
Cit+Gly+His+Lys+Met+Phe	3.038	7.529	2.138	5.249	4.756	12.253
Cit+Gly+His+Lys+Met+Pro	2.910	8.941	1.641	5.120	7.120	22.527
Cit+Gly+His+Lys+Met+Thr	3.183	9.000	1.840	5.525	7.308	20.489
Cit+Gly+His+Lys+Met+Trp	2.748	8.000	1.640	5.098	5.696	16.383
Cit+Gly+His+Lys+Met+Tyr	3.742	10.286	2.501	5.011	6.958	24.425
Cit+Gly+His+Lys+Met+Val	2.565	7.579	1.373	3.882	7.111	22.422
Cit+Gly+His+Lys+Phe+Pro	2.953	8.471	2.137	5.289	4.512	14.976
Cit+Gly+His+Lys+Phe+Thr	2.953	8.471	1.838	5.523	5.700	16.391
Cit+Gly+His+Lys+Phe+Trp	3.228	8.500	1.962	4.160	7.130	22.369
Cit+Gly+His+Lys+Phe+Tyr	3.228	8.500	1.901	4.835	7.311	20.412
Cit+Gly+His+Lys+Phe+Val	2.668	8.889	1.695	4.512	5.259	21.219
Cit+Gly+His+Lys+Pro+Tyr	2.829	7.111	1.810	3.198	5.555	17.821
Cit+Gly+His+Lys+Thr+Tyr	2.953	8.471	1.376	3.886	14.951	44.845
Cit+Gly+His+Lys+Trp+Tyr	3.038	7.529	1.630	2.973	9.738	29.688
Cit+Gly+His+Lys+Tyr+Val	3.183	9.000	1.699	4.482	9.740	29.924
Cit+Gly+His+Met+Phe+Pro	3.395	10.133	2.140	5.314	6.951	24.506
Cit+Gly+His+Met+Phe+Thr	3.638	11.429	2.426	5.868	6.773	26.560
Cit+Gly+His+Met+Phe+Trp	3.395	10.133	2.140	5.314	6.951	24.506
Cit+Gly+His+Met+Phe+Tyr	4.029	11.692	2.429	5.848	9.519	32.689
Cit+Gly+His+Met+Phe+Val	2.782	10.353	2.068	6.115	4.145	19.132
Cit+Gly+His+Met+Pro+Tyr	4.608	10.667	2.506	4.977	15.382	40.709
Cit+Gly+His+Met+Pro+Val	3.586	12.000	2.074	6.100	9.264	35.530
Cit+Gly+His+Met+Thr+Tyr	4.547	11.333	2.505	4.996	15.015	44.780
Cit+Gly+His+Met+Thr+Val	3.092	10.000	1.577	3.610	13.873	56.888
Cit+Gly+His+Met+Trp+Tyr	4.608	10.667	2.506	4.977	15.382	40.709
Cit+Gly+His+Met+Trp+Val	3.638	11.429	1.902	4.895	14.256	53.071
Cit+Gly+His+Met+Tyr+Val	3.541	8.533	2.208	4.521	7.319	20.345
Cit+Gly+His+Phe+Pro+Trp	2.867	9.412	1.898	4.888	5.264	21.228
Cit+Gly+His+Phe+Pro+Tyr	2.364	7.600	1.372	3.895	5.397	19.569
Cit+Gly+His+Phe+Thr+Trp	3.137	9.500	2.204	4.571	5.270	21.159

[図38]

Formula	相対リスクB	相対リスクC	相対リスクB.脳	相対リスクC.脳	相対リスクB.心	相対リスクC.心
Cit+Gly+His+Phe+Trp+Tyr	2.565	7.579	1.751	3.851	4.384	16.261
Cit+Gly+His+Phe+Trp+Val	2.627	9.333	1.896	4.904	4.143	19.051
Cit+Gly+His+Pro+Thr+Tyr	3.444	9.600	1.902	4.855	9.747	29.938
Cit+Gly+His+Pro+Trp+Tyr	3.492	9.067	1.963	4.162	9.751	29.826
Cit+Gly+His+Pro+Tyr+Val	3.183	9.000	1.901	4.853	7.128	22.453
Cit+Gly+His+Thr+Trp+Tyr	3.541	8.533	1.964	4.146	9.994	27.114
Cit+Gly+His+Thr+Tyr+Val	2.953	8.471	1.525	4.162	9.732	29.910
Cit+Gly+His+Trp+Tyr+Val	2.829	7.111	1.681	2.386	6.941	24.200
Cit+Gly+Ile+Lys+Met+Phe	3.274	8.000	2.140	5.252	5.853	14.703
Cit+Gly+Ile+Lys+Met+Tyr	3.742	10.286	2.501	5.011	6.958	24.425
Cit+Gly+Ile+Lys+Met+Val	3.319	7.500	1.476	4.687	16.417	28.658
Cit+Gly+Ile+Lys+Phe+Pro	2.708	8.444	1.419	5.328	7.294	20.547
Cit+Gly+Ile+Lys+Phe+Thr	2.953	8.471	1.642	5.100	7.302	20.479
Cit+Gly+Ile+Lys+Phe+Trp	3.395	10.133	2.140	5.314	6.951	24.506
Cit+Gly+Ile+Lys+Phe+Tyr	2.953	8.471	1.586	5.716	7.482	18.501
Cit+Gly+Ile+Lys+Phe+Val	3.183	9.000	1.643	5.103	9.980	27.306
Cit+Gly+Ile+Lys+Pro+Tyr	2.867	9.412	1.585	5.760	7.117	22.612
Cit+Gly+Ile+Lys+Pro+Val	3.274	8.000	1.527	4.132	15.693	36.708
Cit+Gly+Ile+Lys+Thr+Tyr	2.910	8.941	1.326	4.441	14.946	45.013
Cit+Gly+Ile+Lys+Thr+Val	3.081	7.059	1.377	3.842	16.045	32.614
Cit+Gly+Ile+Lys+Trp+Tyr	3.228	8.500	1.756	3.841	9.743	29.812
Cit+Gly+Ile+Lys+Trp+Val	2.870	6.667	1.290	3.099	15.673	36.537
Cit+Gly+Ile+Lys+Tyr+Val	3.541	8.533	1.903	4.819	10.235	24.494
Cit+Gly+Ile+Met+Phe+Pro	3.395	10.133	2.425	5.843	5.418	19.613
Cit+Gly+Ile+Met+Phe+Thr	3.638	11.429	2.426	5.868	6.773	26.560
Cit+Gly+Ile+Met+Phe+Trp	3.395	10.133	2.425	5.843	5.418	19.613
Cit+Gly+Ile+Met+Phe+Tyr	4.029	11.692	2.429	5.848	9.519	32.689
Cit+Gly+Ile+Met+Phe+Val	2.824	9.882	1.584	5.782	6.935	24.668
Cit+Gly+Ile+Met+Pro+Tyr	4.608	10.667	2.506	4.977	15.382	40.709
Cit+Gly+Ile+Met+Pro+Val	3.492	9.067	1.645	5.086	15.700	36.863
Cit+Gly+Ile+Met+Thr+Tyr	4.547	11.333	2.505	4.996	15.015	44.780
Cit+Gly+Ile+Met+Thr+Val	3.137	9.500	1.474	4.758	14.958	45.034
Cit+Gly+Ile+Met+Trp+Tyr	4.608	10.667	2.506	4.977	15.382	40.709
Cit+Gly+Ile+Met+Trp+Val	3.690	10.857	1.842	5.551	14.982	45.075
Cit+Gly+Ile+Met+Tyr+Val	3.444	9.600	1.700	4.484	14.975	44.886

[図39]

Formula	相対リスクB	相対リスクC	相対リスクB.脳	相対リスクC.脳	相対リスクB.心	相対リスクC.心
Cit+Gly+Ile+Phe+Pro+Trp	2.668	8.889	1.695	4.512	5.259	21.219
Cit+Gly+Ile+Phe+Pro+Tyr	2.489	8.421	1.324	4.454	6.926	24.553
Cit+Gly+Ile+Phe+Pro+Val	2.953	8.471	1.473	4.738	9.972	27.293
Cit+Gly+Ile+Phe+Thr+Trp	3.092	10.000	2.137	5.332	5.268	21.238
Cit+Gly+Ile+Phe+Thr+Tyr	3.137	9.500	1.699	4.499	9.496	32.644
Cit+Gly+Ile+Phe+Thr+Val	3.183	9.000	1.699	4.482	9.740	29.924
Cit+Gly+Ile+Phe+Trp+Tyr	2.604	7.158	1.575	3.564	5.549	17.879
Cit+Gly+Ile+Phe+Trp+Val	2.708	8.444	1.471	4.754	7.114	22.517
Cit+Gly+Ile+Phe+Tyr+Val	2.789	7.556	1.326	4.406	10.207	24.553
Cit+Gly+Ile+Pro+Thr+Tyr	3.444	9.600	1.902	4.855	9.747	29.938
Cit+Gly+Ile+Pro+Thr+Val	3.541	8.533	1.702	4.450	15.705	36.725
Cit+Gly+Ile+Pro+Trp+Tyr	3.274	8.000	1.756	3.827	9.986	27.102
Cit+Gly+Ile+Pro+Trp+Val	3.541	8.533	1.702	4.450	15.705	36.725
Cit+Gly+Ile+Pro+Tyr+Val	3.541	8.533	1.903	4.819	10.235	24.494
Cit+Gly+Ile+Thr+Trp+Tyr	3.492	9.067	1.903	4.837	9.991	27.216
Cit+Gly+Ile+Thr+Trp+Val	3.274	8.000	1.527	4.132	15.693	36.708
Cit+Gly+Ile+Thr+Tyr+Val	3.541	8.533	1.702	4.450	15.705	36.725
Cit+Gly+Ile+Trp+Tyr+Val	3.183	9.000	1.755	3.856	9.499	32.522
Cit+Gly+Lys+Met+Phe+Pro	3.274	8.000	2.140	5.252	5.853	14.703
Cit+Gly+Lys+Met+Phe+Thr	3.492	9.067	2.427	5.799	5.711	16.345
Cit+Gly+Lys+Met+Phe+Trp	3.274	8.000	2.140	5.252	5.853	14.703
Cit+Gly+Lys+Met+Phe+Tyr	3.492	9.067	2.499	4.989	5.567	17.912
Cit+Gly+Lys+Met+Phe+Val	2.748	8.000	1.837	5.520	4.628	13.659
Cit+Gly+Lys+Met+Pro+Thr	3.183	9.000	1.840	5.525	7.308	20.489
Cit+Gly+Lys+Met+Pro+Trp	2.604	7.158	1.471	4.716	5.837	14.738
Cit+Gly+Lys+Met+Pro+Tyr	3.492	9.067	2.499	4.989	5.567	17.912
Cit+Gly+Lys+Met+Pro+Val	2.996	8.000	1.526	4.146	9.975	27.191
Cit+Gly+Lys+Met+Thr+Trp	2.789	7.556	1.641	5.079	5.842	14.745
Cit+Gly+Lys+Met+Thr+Tyr	3.742	10.286	2.501	5.011	6.958	24.425
Cit+Gly+Lys+Met+Thr+Val	2.789	7.556	1.424	3.329	9.727	29.785
Cit+Gly+Lys+Met+Trp+Tyr	3.444	9.600	2.206	4.555	6.953	24.414
Cit+Gly+Lys+Met+Trp+Val	2.789	7.556	1.424	3.329	9.727	29.785
Cit+Gly+Lys+Met+Tyr+Val	3.492	9.067	2.499	4.989	5.567	17.912
Cit+Gly+Lys+Phe+Pro+Thr	2.364	7.600	1.469	4.750	4.499	15.011
Cit+Gly+Lys+Phe+Pro+Trp	3.395	10.133	2.073	6.050	7.131	22.548

[図40]

Formula	相対リスクB	相対リスクC	相対リスクB.脳	相対リスクC.脳	相対リスクB.心	相対リスクC.心
Cit+Gly+Lys+Phe+Pro+Tyr	2.527	8.000	1.418	5.325	5.689	16.438
Cit+Gly+Lys+Phe+Pro+Val	2.401	7.200	1.638	5.093	3.860	11.702
Cit+Gly+Lys+Phe+Thr+Trp	2.953	8.471	1.899	4.851	5.556	17.963
Cit+Gly+Lys+Phe+Thr+Tyr	2.910	8.941	1.641	5.120	7.120	22.527
Cit+Gly+Lys+Phe+Thr+Val	2.708	8.444	1.696	4.495	5.405	19.587
Cit+Gly+Lys+Phe+Trp+Tyr	2.996	8.000	1.960	4.158	5.558	17.896
Cit+Gly+Lys+Phe+Trp+Val	2.708	8.444	1.897	4.867	4.386	16.330
Cit+Gly+Lys+Phe+Tyr+Val	3.183	9.000	1.840	5.525	7.308	20.489
Cit+Gly+Lys+Pro+Thr+Tyr	2.527	8.000	1.324	4.437	7.108	22.507
Cit+Gly+Lys+Pro+Trp+Tyr	3.081	7.059	1.812	3.188	7.310	20.251
Cit+Gly+Lys+Pro+Tyr+Val	2.748	8.000	1.472	4.736	7.296	20.470
Cit+Gly+Lys+Thr+Trp+Tyr	2.748	8.000	1.524	4.160	7.116	22.433
Cit+Gly+Lys+Trp+Tyr+Val	3.081	7.059	1.683	2.378	9.742	29.578
Cit+Gly+Met+Phe+Pro+Thr	3.347	10.667	2.424	5.866	5.272	21.248
Cit+Gly+Met+Phe+Pro+Trp	3.690	10.857	2.427	5.846	6.956	24.517
Cit+Gly+Met+Phe+Pro+Tyr	3.690	10.857	2.427	5.846	6.956	24.517
Cit+Gly+Met+Phe+Pro+Val	3.046	10.500	2.349	6.700	4.270	17.773
Cit+Gly+Met+Phe+Thr+Trp	3.690	10.857	2.427	5.846	6.956	24.517
Cit+Gly+Met+Phe+Thr+Tyr	4.029	11.692	2.429	5.848	9.519	32.689
Cit+Gly+Met+Phe+Thr+Val	3.137	9.500	2.138	5.312	5.414	19.604
Cit+Gly+Met+Phe+Trp+Tyr	4.486	12.000	2.862	5.570	9.530	32.582
Cit+Gly+Met+Phe+Trp+Val	2.824	9.882	2.069	6.091	4.266	17.765
Cit+Gly+Met+Phe+Tyr+Val	3.638	11.429	2.426	5.868	6.773	26.560
Cit+Gly+Met+Pro+Thr+Tyr	4.547	11.333	2.505	4.996	15.015	44.780
Cit+Gly+Met+Pro+Thr+Val	3.973	12.308	2.142	5.340	14.267	53.096
Cit+Gly+Met+Pro+Trp+Tyr	4.608	10.667	2.506	4.977	15.382	40.709
Cit+Gly+Met+Pro+Tyr+Val	4.141	10.462	2.780	6.446	7.328	20.440
Cit+Gly+Met+Thr+Trp+Tyr	4.547	11.333	2.505	4.996	15.015	44.780
Cit+Gly+Met+Thr+Trp+Val	3.395	10.133	1.756	3.873	14.249	52.849
Cit+Gly+Met+Thr+Tyr+Val	3.845	9.143	2.502	4.973	7.325	20.354
Cit+Gly+Met+Trp+Tyr+Val	3.541	8.533	2.208	4.521	7.319	20.345
Cit+Gly+Phe+Pro+Thr+Trp	2.867	9.412	1.898	4.888	5.264	21.228
Cit+Gly+Phe+Pro+Trp+Tyr	2.565	7.579	1.575	3.577	5.403	19.504
Cit+Gly+Phe+Pro+Tyr+Val	2.708	8.444	1.640	5.117	5.550	18.022
Cit+Gly+Phe+Thr+Trp+Tyr	2.748	8.000	1.752	3.853	5.407	19.513

[図41]

Formula	相対リスクB	相対リスクC	相対リスクB.脳	相対リスクC.脳	相対リスクB.心	相対リスクC.心
Cit+Gly+Phe+Trp+Tyr+Val	2.953	8.471	1.960	4.174	5.412	19.522
Cit+Gly+Pro+Thr+Trp+Tyr	3.444	9.600	1.902	4.855	9.747	29.938
Cit+Gly+Pro+Trp+Tyr+Val	3.228	8.500	1.756	3.841	9.743	29.812
Cit+Gly+Thr+Trp+Tyr+Val	3.274	8.000	1.812	3.201	9.746	29.701
Cit+Gln+Gly+His+Met	2.996	8.000	1.698	4.463	7.305	20.403
Cit+Gln+Gly+His+Tyr	3.183	9.000	1.961	4.176	6.947	24.403
Cit+Gln+Gly+Ile+Val	3.274	8.000	1.527	4.132	15.693	36.708
Cit+Gln+Gly+Lys+Met	3.183	9.000	1.840	5.525	7.308	20.489
Cit+Gln+Gly+Lys+Phe	2.910	8.941	1.838	5.544	5.554	18.030
Cit+Gln+Gly+Met+Phe	3.395	10.133	2.140	5.314	6.951	24.506
Cit+Gln+Gly+Met+Pro	3.092	10.000	1.698	4.516	9.253	35.365
Cit+Gln+Gly+Met+Thr	3.092	10.000	1.642	5.142	9.493	32.767
Cit+Gln+Gly+Met+Trp	2.867	9.412	1.641	5.139	6.937	24.575
Cit+Gln+Gly+Met+Tyr	4.197	9.846	2.504	4.975	10.010	27.139
Cit+Gln+Gly+Met+Val	2.867	9.412	1.524	4.193	9.245	35.348
Cit+Gln+Gly+Trp+Tyr	2.996	8.000	1.960	4.158	5.558	17.896
Cit+Gly+His+Ile+Tyr	3.228	8.500	1.756	3.841	9.743	29.812
Cit+Gly+His+Ile+Val	3.274	8.000	1.580	3.555	15.333	40.634
Cit+Gly+His+Lys+Met	3.183	9.000	1.840	5.525	7.308	20.489
Cit+Gly+His+Lys+Phe	2.996	8.000	1.900	4.832	5.702	16.330
Cit+Gly+His+Lys+Tyr	2.829	7.111	1.629	2.971	7.121	22.266
Cit+Gly+His+Met+Phe	3.395	10.133	2.140	5.314	6.951	24.506
Cit+Gly+His+Met+Tyr	4.608	10.667	2.506	4.977	15.382	40.709
Cit+Gly+His+Met+Val	3.347	10.667	1.699	4.518	14.244	53.047
Cit+Gly+His+Phe+Trp	3.137	9.500	2.204	4.571	5.270	21.159
Cit+Gly+His+Pro+Tyr	3.183	9.000	1.901	4.853	7.128	22.453
Cit+Gly+His+Thr+Tyr	3.444	9.600	1.902	4.855	9.747	29.938
Cit+Gly+His+Trp+Tyr	3.228	8.500	1.756	3.841	9.743	29.812
Cit+Gly+His+Tyr+Val	2.910	8.941	1.525	4.177	9.489	32.629
Cit+Gly+Ile+Lys+Phe	3.092	10.000	1.586	5.762	9.733	30.150
Cit+Gly+Ile+Lys+Tyr	3.137	9.500	1.643	5.122	9.736	30.036
Cit+Gly+Ile+Lys+Val	3.274	8.000	1.527	4.132	15.693	36.708
Cit+Gly+Ile+Met+Phe	3.137	9.500	2.138	5.312	5.414	19.604
Cit+Gly+Ile+Met+Tyr	5.093	11.636	2.867	5.530	15.394	40.728
Cit+Gly+Ile+Met+Val	3.492	9.067	1.645	5.086	15.700	36.863

[図42]

Formula	相対リスクB	相対リスクC	相対リスクB.脳	相対リスクC.脳	相対リスクB.心	相対リスクC.心
Cit+Gly+Ile+Phe+Trp	3.092	10.000	2.137	5.332	5.268	21.238
Cit+Gly+Ile+Phe+Tyr	2.867	9.412	1.641	5.139	6.937	24.575
Cit+Gly+Ile+Phe+Val	3.137	9.500	1.643	5.122	9.736	30.036
Cit+Gly+Ile+Pro+Tyr	2.910	8.941	1.641	5.120	7.120	22.527
Cit+Gly+Ile+Pro+Val	3.541	8.533	1.702	4.450	15.705	36.725
Cit+Gly+Ile+Thr+Tyr	3.444	9.600	1.902	4.855	9.747	29.938
Cit+Gly+Ile+Thr+Val	3.541	8.533	1.702	4.450	15.705	36.725
Cit+Gly+Ile+Trp+Tyr	3.228	8.500	1.756	3.841	9.743	29.812
Cit+Gly+Ile+Trp+Val	3.274	8.000	1.527	4.132	15.693	36.708
Cit+Gly+Ile+Tyr+Val	3.228	8.500	1.644	5.083	10.223	24.575
Cit+Gly+Lys+Met+Phe	3.274	8.000	2.140	5.252	5.853	14.703
Cit+Gly+Lys+Met+Pro	3.137	9.500	1.643	5.122	9.736	30.036
Cit+Gly+Lys+Met+Thr	3.183	9.000	1.840	5.525	7.308	20.489
Cit+Gly+Lys+Met+Trp	2.604	7.158	1.471	4.716	5.837	14.738
Cit+Gly+Lys+Met+Tyr	3.444	9.600	2.499	5.008	5.420	19.540
Cit+Gly+Lys+Met+Val	2.748	8.000	1.374	3.884	9.724	29.896
Cit+Gly+Lys+Phe+Pro	2.489	8.421	1.418	5.346	5.543	18.082
Cit+Gly+Lys+Phe+Thr	2.867	9.412	1.837	5.565	5.408	19.669
Cit+Gly+Lys+Phe+Trp	3.183	9.000	1.901	4.853	7.128	22.453
Cit+Gly+Lys+Phe+Tyr	2.953	8.471	1.838	5.523	5.700	16.391
Cit+Gly+Lys+Phe+Val	2.708	8.444	1.836	5.541	4.507	15.025
Cit+Gly+Lys+Pro+Tyr	2.748	8.000	1.640	5.098	5.696	16.383
Cit+Gly+Lys+Thr+Tyr	2.910	8.941	1.375	3.901	14.586	48.921
Cit+Gly+Lys+Trp+Tyr	3.589	8.000	2.086	2.774	9.757	29.605
Cit+Gly+Lys+Tyr+Val	3.183	9.000	1.643	5.103	9.980	27.306
Cit+Gly+Met+Phe+Pro	3.395	10.133	2.140	5.314	6.951	24.506
Cit+Gly+Met+Phe+Thr	3.638	11.429	2.426	5.868	6.773	26.560
Cit+Gly+Met+Phe+Trp	3.395	10.133	2.140	5.314	6.951	24.506
Cit+Gly+Met+Phe+Tyr	4.029	11.692	2.429	5.848	9.519	32.689
Cit+Gly+Met+Phe+Val	2.824	9.882	2.069	6.091	4.266	17.765
Cit+Gly+Met+Pro+Tyr	4.608	10.667	2.506	4.977	15.382	40.709
Cit+Gly+Met+Pro+Val	3.586	12.000	2.074	6.100	9.264	35.530
Cit+Gly+Met+Thr+Tyr	5.026	12.364	2.866	5.551	15.027	44.800
Cit+Gly+Met+Thr+Val	3.444	9.600	1.757	3.858	14.614	48.784
Cit+Gly+Met+Trp+Tyr	4.608	10.667	2.506	4.977	15.382	40.709

[図43]

Formula	相対リスクB	相対リスクC	相対リスクB.脳	相対リスクC.脳	相対リスクB.心	相対リスクC.心
Cit+Gly+Met+Trp+Val	3.638	11.429	1.902	4.895	14.256	53.071
Cit+Gly+Met+Tyr+Val	4.197	9.846	2.862	5.525	7.330	20.364
Cit+Gly+Phe+Pro+Trp	2.867	9.412	1.898	4.888	5.264	21.228
Cit+Gly+Phe+Pro+Tyr	2.489	8.421	1.470	4.770	5.399	19.651
Cit+Gly+Phe+Thr+Trp	2.910	8.941	2.202	4.568	4.269	17.632
Cit+Gly+Phe+Trp+Tyr	2.748	8.000	1.752	3.853	5.407	19.513
Cit+Gly+Phe+Tyr+Val	3.183	9.000	1.840	5.525	7.308	20.489
Cit+Gly+Pro+Thr+Tyr	3.444	9.600	1.902	4.855	9.747	29.938
Cit+Gly+Pro+Trp+Tyr	3.274	8.000	1.756	3.827	9.986	27.102
Cit+Gly+Thr+Trp+Tyr	3.492	9.067	1.963	4.162	9.751	29.826
Cit+Gly+Trp+Tyr+Val	3.081	7.059	1.631	2.961	9.982	26.989
Cit+Gln+Gly+Met	2.867	9.412	1.697	4.514	6.757	26.523
Cit+Gly+His+Tyr	3.228	8.500	1.756	3.841	9.743	29.812
Cit+Gly+Ile+Tyr	3.183	9.000	1.699	4.482	9.740	29.924
Cit+Gly+Ile+Val	3.274	8.000	1.527	4.132	15.693	36.708
Cit+Gly+Lys+Met	2.953	8.471	1.642	5.100	7.302	20.479
Cit+Gly+Lys+Phe	2.910	8.941	1.838	5.544	5.554	18.030
Cit+Gly+Lys+Tyr	3.183	9.000	1.699	4.482	9.740	29.924
Cit+Gly+Met+Phe	3.395	10.133	2.140	5.314	6.951	24.506
Cit+Gly+Met+Tyr	4.608	10.667	2.506	4.977	15.382	40.709
Cit+Gly+Met+Val	3.347	10.667	1.699	4.518	14.244	53.047
Cit+Gly+Phe+Trp	2.867	9.412	1.958	4.206	5.119	22.776
Cit+Gly+Phe+Tyr	2.708	8.444	1.640	5.117	5.550	18.022
Cit+Gly+Phe+Val	2.708	8.444	1.836	5.541	4.507	15.025
Cit+Gly+Pro+Tyr	2.748	8.000	1.472	4.736	7.296	20.470
Cit+Gly+Thr+Tyr	3.183	9.000	1.699	4.482	9.740	29.924
Cit+Gly+Trp+Tyr	3.228	8.500	1.756	3.841	9.743	29.812
Cit+Gly+Tyr+Val	3.183	9.000	1.643	5.103	9.980	27.306

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2020/003269

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl. G01N33/48(2006.01)i, G01N33/68(2006.01)i
FI: G01N33/68, G01N33/48Z

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl. G01N33/48, G01N33/68

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2013-178238 A (AJINOMOTO CO., INC.) 09.09.2013 (2013-09-09), abstract, claims, fig. 23 (no. 19), fig. 24 (no. 28), fig. 26 (no. 83)	1-19
X	KUME, Shinji, Predictive properties of plasma amino acid profile for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes, PLoS One, 2014.06.27, vol. 9, no. 6, p. e101219, abstract, table 2, table S1 (rank 1)	1, 3, 6, 10-19
X	WO 2016/056631 A1 (AJINOMOTO CO., INC.) 14.04.2016 (2016-04-14), paragraphs [0009], [0010], [0166]	1-19
X	WO 2014/168125 A1 (AJINOMOTO CO., INC.) 16.10.2014 (2014-10-16), claims, paragraph [0046], fig. 59	1-19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19.02.2020	10.03.2020

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2020/003269

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DHAR, I., Plasma methionine and risk of acute myocardial infarction: effect modification by established risk factors, Atherosclerosis, 2018, vol. 272, pp. 175-181, abstract	1-19
A	久米真司, 2型糖尿病患者における脳・心血管イベント発症予測指標としての血漿アミノ酸分画解析「アミノインデックス技術」の有用性の探索, 糖尿病合併症, 2013.08.20, vol. 27, no. supplement 1, p. 164, W-31-4, (KUME, Shinji, Diabetic Complications), non-official translation (Exploration of usefulness of plasma amino acid fractionation analysis "amino index technology" as a predictive index of cerebral and cardiovascular events in type 2 diabetic patients)	1-19
A	WANG, X. X., Metabolic characterization of myocardial infarction using GC-MS-based tissue metabolomics, International Heart Journal, 2017, vol. 58, no. 3, pp. 441-446, Summary, table	1-19
A	寺本智彦, 血漿ホモシステイン値が冠動脈疾患患者の長期的予後に及ぼす影響, 日本臨床生理学会雑誌, 2004.12.01, vol. 34, no. 5/6, pp. 269-273, abstract, (TERAMOTO, Tomohiko, Influence of plasma homocysteine level on the prognosis of patients with coronary artery disease, Japanese Journal of Applied Physiology)	1-19
A	JP 2012-520463 A (DUKE UNIVERSITY) 06.09.2012 (2012-09-06), abstract, claims	1-19
A	JP 2016-75644 A (PICO DEVICE KK) 12.05.2016 (2016-05-12), abstract	1-19
	US 2011/0104818 A1 (THE CLEVELAND CLINIC FOUNDATION) 05.05.2011 (2011-05-05), abstract	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2020/003269

JP 2013-178238 A	09.09.2013	(Family: none)
WO 2016/056631 A1	14.04.2016	US 2017/0206335 A1 paragraphs [0010], [0011], [0347] KR 10-2017-0066409 A
WO 2014/168125 A1	16.10.2014	US 2016/0026770 A1 fig. 59, paragraph [0068], claims JP 2018-119983 A KR 10-2015-0140363 A
JP 2012-520463 A	06.09.2012	WO 2010/104964 A1 abstract, claims JP 2016-75705 A US 2011/0318726 A1 US 2016/0195543 A1 EP 2405806 A1 CN 102421358 A
JP 2016-75644 A	12.05.2016	(Family: none)
US 2011/0104818 A1	05.05.2011	WO 2009/032722 A1

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2020/003269

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

G01N 33/48(2006.01)i; G01N 33/68(2006.01)i
FI: G01N33/68; G01N33/48 Z

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

G01N33/48; G01N33/68

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２０年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２０年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２０年

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/MEDLINE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	JP 2013-178238 A (味の素株式会社) 09.09.2013 (2013-09-09) [要約] [特許請求の範囲] [図２３] (No19) [図２４] (No.28) [図２６] (No.83)	1-19
X	KUME, Shinji, Predictive Properties of Plasma Amino Acid Profile for Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes, PLoS One, 2014.06.27, Vol.9 No.6, Page.e101219 Abstract, Table 2, Table S1(Rank1)	1,3,6,10-19
X	WO 2016/056631 A1 (味の素株式会社) 14.04.2016 (2016-04-14) [０００９] [００１０] [０１６６]	1-19
X	WO 2014/168125 A1 (味の素株式会社) 16.10.2014 (2014-10-16) [特許請求の範囲] [００４６] [図５９]	1-19
A	DHAR, Indu, Plasma methionine and risk of acute myocardial infarction: Effect modification by established risk factors, Atherosclerosis, 2018, Vol.272, Page.175-181 Abstract	1-19

☑ 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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
"X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
"Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
"&" 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
19.02.2020	10.03.2020

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
三木　隆 2J 3312

電話番号 03-3581-1101 内線 3252

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	久米真司, 2型糖尿病患者における脳・心血管イベント発症予測指標としての血漿アミノ酸分画解析「アミノインデックス技術」の有用性の探索, 糖尿病合併症, 2013.08.20, Vol.27 No.Supplement 1, Page.164 W-31-4	1-19
A	WANG, Xingxing, Metabolic Characterization of Myocardial Infarction Using GC-MS-Based Tissue Metabolomics, International Heart Journal, 2017, Vol.58 No.3, Page.441-446 SUMMARY Table	1-19
A	寺本智彦, 血漿ホモシステイン値が冠動脈疾患患者の長期的予後に及ぼす影響, 日本臨床生理学会雑誌, 2004.12.01, Vol.34 No.5/6, Page.269-273 要約	1-19
A	JP 2012-520463 A (デューク　ユニバーシティ) 06.09.2012 (2012-09-06) [要約] [特許請求の範囲]	1-19
A	JP 2016-75644 A (有限会社ピコデバイス) 12.05.2016 (2016-05-12) [要約]	1-19
A	US 2011/0104818 A1 (THE CLEVELAND CLINIC FOUNDATION) 05.05.2011 (2011-05-05) Abstract	1-19

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2020/003269

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2013-178238 A	09.09.2013	（ファミリーなし）	
WO 2016/056631 A1	14.04.2016	US 2017/0206335 A1 [0010][0011][0347] KR 10-2017-0066409 A	
WO 2014/168125 A1	16.10.2014	US 2016/0026770 A1 FIG.59[0068]Claims JP 2018-119983 A KR 10-2015-0140363 A	
JP 2012-520463 A	06.09.2012	WO 2010/104964 A1 Absrtact Claims JP 2016-75705 A US 2011/0318726 A1 US 2016/0195543 A1 EP 2405806 A1 CN 102421358 A	
JP 2016-75644 A	12.05.2016	（ファミリーなし）	
US 2011/0104818 A1	05.05.2011	WO 2009/032722 A1	