(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5823505号
(P5823505)

(45)発行日　平成27年11月25日(2015.11.25)　(24)登録日　平成27年10月16日(2015.10.16)

(51)Int.Cl.		F I		
G01N 33/493	(2006.01)	G01N	33/493	A
G01N 33/62	(2006.01)	G01N	33/62	
G01N 33/68	(2006.01)	G01N	33/68	
G01N 33/70	(2006.01)	G01N	33/70	
G01N 33/98	(2006.01)	G01N	33/98	

請求項の数 9　(全 49 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2013-510462(P2013-510462)
(86)(22)出願日	平成23年5月20日(2011.5.20)
(65)公表番号	特表2013-531226(P2013-531226A)
(43)公表日	平成25年8月1日(2013.8.1)
(86)国際出願番号	PCT/CA2011/050315
(87)国際公開番号	WO2011/143779
(87)国際公開日	平成23年11月24日(2011.11.24)
審査請求日	平成26年5月9日(2014.5.9)
(31)優先権主張番号	61/347,043
(32)優先日	平成22年5月21日(2010.5.21)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　507388960
ザ・ガバナーズ・オブ・ザ・ユニバーシティー・オブ・アルバータ
カナダ・Ｔ５Ｊ・４Ｐ６・アルバータ・エドモントン・ジャスパー・アヴェニュー・１０２３０・スウィート・４０００
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(74)代理人　100101454
弁理士　山田　卓二
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷　道子
(74)代理人　100138911
弁理士　櫻井　陽子

最終頁に続く

(54)【発明の名称】尿中の代謝産物を測定することによる結腸直腸癌および結腸直腸ポリープの査定方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

結腸直腸ポリープの有無の指標である尿代謝産物を同定する方法であって、

（ａ）対象からの尿試料を準備し；

（ｂ）代謝産物プロファイルを該尿試料から得；

（ｃ）該代謝産物プロファイルを基準となる代謝産物プロファイルと比較し；および

（ｄ）工程（ｃ）における比較に基づいて、該対象にて結腸直腸ポリープの存在の指標である、または結腸直腸ポリープに罹患しやすいことの指標である、一または複数の代謝産物を該代謝産物プロファイルにて同定する、方法。

【請求項２】

代謝産物プロファイルおよび基準となる代謝産物プロファイルのいずれかまたは両方が、核磁気共鳴分光法、高性能液体クロマトグラフィ、薄層クロマトグラフィ、電気化学分析、質量分光法、屈折率分光法、紫外分光法、蛍光分析、放射化学分析、近赤外分光法、ガスクロマトグラフィおよび光散乱解析からなる群より選択される一または複数の方法を用いて得られる、請求項１記載の方法。

【請求項３】

対象が結腸直腸ポリープに罹患しているか、または発症し易くなっているかどうかを査定するためのキットであって、対象の尿試料中の一または複数の代謝産物の存在および／またはその濃度および／または量を検出するための一または複数の試薬と、対象が結腸直腸ポリープに罹患しているか、または発症し易くなっているかどうかを査定するのにキッ

トを使用するための説明書とを含み、ここで、一または複数の代謝産物が、１,６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコース、１－メチルニコチンアミド、２－ヒドロキシイソブチレート、２－オキソグルタレート、３－アミノイソブチレート、３－ヒドロキシブチレート、３－ヒドロキシイソバレレート、３－ヒドロキシマンデレート、３－ヒドロキシフェニルアセテート、３－インドキシルサルフェート、４－ヒドロキシフェニルアセテート、アセテート、アセトン、アジペート、アラニン、アスコルベート、アスパラギン、ベンゾエート、ベタイン、ブチレート、カルニチン、シトレート、クレアチン、クレアチニン、ジメチルアミン、エタノール、ホルメート、ガラクトース、グルコース、グルタミン、グリセロール、グリシン、グリコレート、グアニドアセテート、ヒップレート、ヒスチジン、ヒポキサンチン、イソロイシン、ラクテート、ロイシン、リシン、マンニトール、メタノール、メチルグアニジン、Ｎ,Ｎ－ジメチルグリシン、Ｏ－アセチルカルニチン、パントテネート、プロピレングリコール、ピログルタメート、ピルベート、セリン、スクシネート、シュークロース、タートレート、タウリン、トレオニン、トリゴネリン、トリメチルアミン、トリメチルアミンＮ－オキシド、チロシン、ウラシル、ウレア、バリン、キシロース、シス－アコニテート、β－アラニン、Π－メチルヒスチジン、Ｔ－メチルヒスチジンおよびトランス－アコニテートからなる群より選択される、キット。

【請求項４】

一または複数の以下の代謝産物：

１,６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコース、１－メチルニコチンアミド、２－ヒドロキシイソブチレート、２－オキソグルタレート、３－アミノイソブチレート、３－ヒドロキシブチレート、３－ヒドロキシイソバレレート、３－ヒドロキシマンデレート、３－ヒドロキシフェニルアセテート、３－インドキシルサルフェート、４－ヒドロキシフェニルアセテート、アセテート、アセトン、アジペート、アラニン、アスコルベート、アスパラギン、ベンゾエート、ベタイン、ブチレート、カルニチン、シトレート、クレアチン、クレアチニン、ジメチルアミン、エタノール、ホルメート、ガラクトース、グルコース、グルタミン、グリセロール、グリシン、グリコレート、グアニドアセテート、ヒップレート、ヒスチジン、ヒポキサンチン、イソロイシン、ラクテート、ロイシン、リシン、マンニトール、メタノール、メチルグアニジン、Ｎ,Ｎ－ジメチルグリシン、Ｏ－アセチルカルニチン、パントテネート、プロピレングリコール、ピログルタメート、ピルベート、セリン、スクシネート、シュークロース、タートレート、タウリン、トレオニン、トリゴネリン、トリメチルアミン、トリメチルアミンＮ－オキシド、チロシン、ウラシル、ウレア、バリン、キシロース、シス－アコニテート、β－アラニン、Π－メチルヒスチジン、Ｔ－メチルヒスチジンおよびトランス－アコニテート

を含む尿代謝産物プロファイルの、対象が結腸直腸ポリープに罹患しているか、発症し易くなっているかどうかを査定するための使用。

【請求項５】

（ａ）対象における結腸直腸ポリープ状態を査定するための制御ユニットおよび記憶ユニットを含む、結腸直腸ポリープ－査定装置と；

（ｂ）相互通信的に連結されている、対象から由来の尿試料中の代謝産物の存在および／または濃度および／または量についてのデータを提供する情報通信末端装置とを含む、システムであって、

ここで、該情報通信末端装置が：

（ａ）試料中の代謝産物の存在および／または濃度および／または量についてのデータを結腸直腸ポリープ－査定装置に伝達するデータ送信ユニット；および

（ｂ）結腸直腸ポリープ－査定装置から伝達された対象の結腸直腸ポリープの状態の査定結果を受信する査定結果受信ユニットを含み、

ここで、結腸直腸ポリープ－査定装置の制御ユニットが：

（ａ）情報通信末端装置から伝達された試料の代謝産物の濃度および／または量についてのデータを受信するデータ受信ユニット；

（ｂ）データ受信ユニットによって受信された試料中の代謝産物の濃度および／または量

の値と、記憶ユニットに格納された代謝産物の濃度および／または量を説明変数として用いる多変量判別との両方に基づいて、多変量判別の値である、判別値を計算する判別値計算ユニット；
（ｃ）判別値計算ユニットで計算された判別値に基づいて、対象中の結腸直腸ポリープの状態を査定する判別値基準査定ユニット；および
（ｄ）判別値基準査定ユニットによって得られた対象の査定結果を情報通信末端装置に伝達する査定結果送信ユニットを含む、
システム。
【請求項６】
ブチレート；セリン；メタノール；β－アラニン；エタノールおよびアスコルベートからなる群より選択される一または複数のいずれかの代謝産物の尿中高濃度が、対象が腺腫様ポリープまたは過形成性ポリープのいずれかである結腸直腸ポリープに罹患しているか、発症し易くなっている指標である、請求項３記載のキット。
【請求項７】
アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；３－ヒドロキシマンデレート；チロシン；トリゴネリン；ヒスチジン；ジメチルアミン；ウレア；１，６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコース；グルコース；ベンゾエート；アセトン；トレオニン；２－ヒドロキシイソブチレート；クレアチニン；３－ヒドロキシフェニルアセテート；３－インドキシルサルフェート；ヒップレート；および４－ヒドロキシフェニルアセテートからなる群より選択される一または複数のいずれかの代謝産物の尿中低濃度が、対象が腺腫様ポリープまたは過形成性ポリープのいずれかである結腸直腸ポリープに罹患しているか、発症し易くなっている指標である、請求項３または６に記載のキット。
【請求項８】
ブチレート；セリン；メタノール；β－アラニン；エタノールおよびアスコルベートからなる群より選択される一または複数のいずれかの代謝産物の尿中高濃度が、対象が腺腫様ポリープまたは過形成性ポリープのいずれかである結腸直腸ポリープに罹患しているか、発症し易くなっている指標である、請求項４記載の尿代謝産物プロファイルの使用。
【請求項９】
アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；３－ヒドロキシマンデレート；チロシン；トリゴネリン；ヒスチジン；ジメチルアミン；ウレア；１，６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコース；グルコース；ベンゾエート；アセトン；トレオニン；２－ヒドロキシイソブチレート；クレアチニン；３－ヒドロキシフェニルアセテート；３－インドキシルサルフェート；ヒップレート；および４－ヒドロキシフェニルアセテートからなる群より選択される一または複数のいずれかの代謝産物の尿中低濃度が、対象が腺腫様ポリープまたは過形成性ポリープのいずれかである結腸直腸ポリープに罹患しているか、発症し易くなっている指標である、請求項４または８に記載の尿代謝産物プロファイルの使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本願発明は、代謝産物の尿中での測定による結腸直腸癌および結腸直腸ポリープの査定に関する。
関連出願の相互参照
【０００２】
本願は、その内容を出典明示により本願明細書の一部とする、２０１０年５月２１日出願の米国仮特許出願番号６１／３４７，０４３の利益および該出願に対する優先権を主張する。
【背景技術】
【０００３】
結腸直腸癌（ＣＲＣ）は、中でも、病的状態の主たる原因である。ＣＲＣで生き残る可

能性は診断での該疾患の段階に密接に関連付けられ；診断が早ければ早いほど、生存の可能性は大きくなる。大抵の場合、ＣＲＣは結腸直腸ポリープ、特に腺腫様結腸直腸ポリープを先行とする。結腸直腸ポリープまたは前癌病変の段階で早期に同定されれば、ＣＲＣは治癒の可能性がより高くなる。したがって、ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープの対象は早期診断から多くの利益を受けるであろう。

【０００４】

現在のＣＲＣスクリーニング法は、以下の：糞便潜血検査（ＦＯＢＴ）、可撓性Ｓ状結腸鏡検査、空気－バリウム注腸造影、コンピュータ結腸断層撮影（ＣＴＣ）および／または結腸内視鏡検査の一つまたはその組み合わせからなる。これらの現行のスクリーニング法はすべて、その用途を限定する制限または危険がある。

【０００５】

結腸内視鏡検査は、現在では、ＣＲＣまたは結腸直腸ポリープの有無を検査するための標準的試験である。しかしながら、結腸内視鏡検査は侵襲的であり、鎮静作用またはその操作自体により惹起される無用な冒険および危険を強いることとなる。既知の非侵襲的ＣＲＣ診断法がＦＯＢＴである。しかし、ＦＯＢＴはＣＲＣの検出にて極めて感度が低く、糞便物の取り扱いを必要とするため、魅力的ではない。ＣＴＣは結腸を画像化するための最新の非侵襲的技法である。しかしながら、その実施は、対象の調製および解析に使用されるハードウェアおよびソフトウェアにて技術格差があるために変動する。ＤＮＡ解析を基礎とする数種の新たなスクリーニング法が今では利用可能である。これらは、典型的には、腺腫から癌への配列、または家族性ＣＲＣにて生じることが既知の変異を同定するのに使用されるＰＣＲを基礎とする検定法である。しかしながら、ゲノムを基礎とする試験が散在的ＣＲＣについて高い診断精度をもたらすかどうか、依然として明らかにされていない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

したがって、対象にてＣＲＣおよび結腸直腸ポリープを査定する改善された方法を開発することに対する要求がある。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

代謝産物の尿中での測定による、ＣＲＣ、一般に結腸直腸ポリープ、特に腺腫様ポリープの診断方法が記載される。ある実施態様にて、ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープの対象では、ＣＲＣまたは結腸直腸ポリープのない対象と比べて、特定の代謝産物が濃度または量的に高くまたは低く同定される。尿中でのこれらの代謝産物の測定は、対象におけるＣＲＣまたは一般に結腸直腸ポリープまたは特に腺腫様ポリープの存在を示しうる。

【０００８】

一の態様にて、本願発明は、対象がＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに罹患しているか、または発症しやすくなっているかどうかを査定する方法であって、

（ａ）該対象からの尿試料を準備し；

（ｂ）代謝産物プロファイルを該尿試料から得；

（ｃ）該代謝産物プロファイルを基準となる代謝産物プロファイルと比較し；および

（ｄ）工程（ｃ）の比較に基づいて、該対象がＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに罹患しているか、または発症しやすくなっているかどうかを査定する、方法を提供する。

【０００９】

本願発明のさらなる態様は、ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープの有無の指標である尿代謝産物を同定する方法であって、

（ａ）対象からの尿試料を準備し；

（ｂ）代謝産物プロファイルを該尿試料から得；

（ｃ）該代謝産物プロファイルを基準となる代謝産物プロファイルと比較し；および

（ｄ）工程（ｃ）の比較に基づいて、該対象にてＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープ

の存在の指標である、またはＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに罹患しやすいことの指標である、一または複数の代謝産物を該代謝産物プロファイルにて同定する、方法に関する。

【００１０】

本願発明のさらなる態様は、対象がＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに罹患しているか、または発症しやすくなっているかどうかを査定するための、１,６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコース、１－メチルニコチンアミド、２－ヒドロキシイソブチレート、２－オキソグルタレート、３－アミノイソブチレート、３－ヒドロキシブチレート、３－ヒドロキシイソバレレート、３－ヒドロキシマンデレート、３－ヒドロキシフェニルアセテート、３－インドキシルサルフェート、４－ヒドロキシフェニルアセテート、アセテート、アセトン、アジペート、アラニン、アスコルベート、アスパラギン、ベンゾエート、ベタイン、ブチレート、カルニチン、シトレート、クレアチン、クレアチニン、ジメチルアミン、エタノール、ホルメート、ガラクトース、グルコース、グルタミン、グリセロール、グリシン、グリコレート、グアニドアセテート、ヒップレート、ヒスチジン、ヒポキサンチン、イソロイシン、ラクテート、ロイシン、リシン、マンニトール、メタノール、メチルグアニジン、Ｎ,Ｎ－ジメチルグリシン、Ｏ－アセチルカルニチン、パントテネート、プロピレングリコール、ピログルタメート、ピルベート、セリン、スクシネート、シュークロース、タートレート、タウリン、トレオニン、トリゴネリン、トリメチルアミン、トリメチルアミンＮ－オキシド、チロシン、ウラシル、ウレア、バリン、キシロース、シス－アコニテート、β－アラニン、Π－メチルヒスチジン、Ｔ－メチルヒスチジンおよびトランス－アコニテートからなる群より選択される一または複数の代謝産物を含む、尿中代謝産物プロファイルの使用に関する。

【００１１】

本願発明のさらなる態様は、対象がＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに罹患しているか、または発症しやすくなっているかどうかを査定するためのキットであって、対象の尿試料中の一または複数の代謝産物の存在および／またはその濃度および／または量を検出するための一または複数の試薬と、対象がＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに罹患しているか、または発症しやすくなっているかどうかを査定するのにキットを使用するための説明書とを含む、キットに関する。

【００１２】

本願発明のさらなる態様は：

（ａ）対象におけるＣＲＣ状態を査定するための制御ユニットおよび記憶ユニットを含む、ＣＲＣ－および／または結腸直腸ポリープ－査定装置と；

（ｂ）相互通信的に連結されている、対象から由来の尿試料中の代謝産物の存在および／または濃度および／または量についてのデータを提供する情報通信末端装置とを含む、システムであって、

ここで、該情報通信末端装置が：

（ａ）試料中の代謝産物の存在および／または濃度および／または量についてのデータをＣＲＣ－および／または結腸直腸ポリープ－査定装置に伝達するデータ送信ユニット；および

（ｂ）ＣＲＣ－および／または結腸直腸ポリープ－査定装置から伝達された対象のＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープの状態の査定結果を受信する査定結果受信ユニットを含み、

ここで、ＣＲＣ－および／または結腸直腸ポリープ－査定装置の制御ユニットが：

（ａ）情報通信末端装置から伝達された試料の代謝産物の濃度および／または量についてのデータを受信するデータ受信ユニット；

（ｂ）データ受信ユニットによって受信された試料中の代謝産物の濃度および／または量の値と、記憶ユニットに格納された代謝産物の濃度および／または量を説明変数として用いる多変量判別との両方に基づいて、多変量判別の値である、判別値を計算する判別値計算ユニット；

（ｃ）判別値計算ユニットで計算された判別値に基づいて、対象中のＣＲＣまたは結腸直腸ポリープの状態を査定する判別値基準査定ユニット；および
（ｄ）判別値基準査定ユニットによって得られた対象の査定結果を情報通信末端装置に伝達する査定結果送信ユニットを含む、
システムに関する。
【００１３】
本願発明のさらなる態様は、ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに対する医薬および／または外科的処置および／または物理的処置の効能を同定および評価する方法であって：
（ａ）ＣＲＣまたは結腸直腸ポリープの対象より第一尿試料を準備し；
（ｂ）該第一尿試料より代謝産物プロファイルを得；
（ｃ）一または複数の医薬候補体を投与し、および／または該対象に、または該対象にて一または複数の物理的または外科的処置を行い；
（ｄ）工程（ｃ）の対象より第二尿試料を準備し；
（ｅ）該第二尿試料より代謝産物プロファイルを得；
（ｆ）工程（ｂ）および（ｅ）にて得られた代謝産物プロファイルを、基準となる代謝産物プロファイルと比較し；および
（ｇ）工程（ｆ）の比較に基づいて、一または複数の医薬候補体および／または処置がＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに対して有効であるかどうかを査定する
方法に関する。
【図面の簡単な説明】
【００１４】
図面では、それは本願発明の実施態様を例示として説明するにすぎない：
【００１５】
【図１】ＣＲＣの対象から得られた尿試料から由来のデータと、ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない対象から由来のデータとの６９種の代謝産物についての間で、解析された代謝産物の予測における可変的重要性（ＶＩＰ（variable importance in the projection））プロットをその区別に対する貢献の順で示す。
【図２】ＣＲＣの対象から得られた尿試料から由来のデータと、ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない対象から由来のデータとのＶＩＰ値が１より大きな２０種の代謝産物についての間で、解析された代謝産物のＶＩＰプロットをその区別に対する貢献の順で示す。
【図３】ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない対象から得られた尿試料から由来のデータ（灰色四角）を、ＣＲＣの対象から由来のデータ（黒丸）と比較した、６９種の代謝産物より構築される、二次元直交部分最小二乗（ＯＰＬＳ）散布プロットを示す。
【図４】ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない対象から得られた尿試料から由来のデータ（灰色四角）を、ＣＲＣの対象から由来のデータ（黒丸）と比較した、ＶＩＰ値が１より大きな２０種の代謝産物より構築される、二次元ＯＰＬＳ散布プロットを示す。
【図５】ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない対象から得られた尿試料から由来のデータ（灰色四角）を、ＣＲＣの対象から由来のデータ（黒丸）と比較した、６９種の代謝産物より構築される、二次元部分最小二乗判別解析（ＰＬＳ－ＤＡ）散布プロットを示す。
【図６】ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない対象から得られた尿試料から由来のデータ（灰色四角）を、ＣＲＣの対象から由来のデータ（黒丸）と比較した、ＶＩＰ値が１より大きな２０種の代謝産物より構築される、二次元ＰＬＳ－ＤＡ散布プロットを示す。
【図７】図３のＯＰＬＳモデルの観察ｖｓ推定されるプロットを示す。ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない対象から得られた尿試料から由来のデータを灰色四角で表し、ＣＲＣの対象から由来のデータを黒丸で表す。
【図８】図４のＯＰＬＳモデルの観察ｖｓ推定されるプロットを示す。ＣＲＣおよび／ま

たは結腸直腸ポリープでない対象から得られた尿試料から由来のデータを灰色四角で表し、ＣＲＣの対象から由来のデータを黒丸で表す。
【図９】図３のＯＰＬＳモデルの受信体操作特性（ＲＯＣ）曲線を示す。
【図１０】図４のＯＰＬＳモデルのＲＯＣ曲線を示す。
【図１１】ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない対象から得られた尿試料から由来のデータと、結腸直腸ポリープの対象から由来のデータとの６９種の代謝産物についての間で、解析された代謝産物のＶＩＰプロットをその区別に対する貢献の順で示す。
【図１２】ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない対象から得られた尿試料から由来のデータと、結腸直腸ポリープの対象から由来のデータとのＶＩＰ値が１より大きな２６種の代謝産物についての間で、解析された代謝産物のＶＩＰプロットをその区別に対する貢献の順で示す。
【図１３】ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない対象から得られた尿試料から由来のデータ（灰色四角）を、結腸直腸ポリープの対象から由来のデータ（黒色菱形）と比較した、６９種の代謝産物より構築される、二次元ＯＰＬＳプロットを示す。
【図１４】ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない対象から得られた尿試料から由来のデータ（灰色四角）を、結腸直腸ポリープの対象から由来のデータ（黒色菱形）と比較した、ＶＩＰ値が１より大きな２６種の代謝産物より構築される、二次元ＯＰＬＳプロットを示す。
【図１５】ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない対象から得られた尿試料から由来のデータ（灰色四角）を、結腸直腸ポリープの対象から由来のデータ（黒色菱形）と比較した、６９種の代謝産物より構築される、二次元ＰＬＳ－ＤＡ散布プロットを示す。
【図１６】ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない対象から得られた尿試料から由来のデータ（灰色四角）を、結腸直腸ポリープの対象から由来のデータ（黒色菱形）と比較した、ＶＩＰ値が１より大きな２６種の代謝産物より構築される、二次元ＰＬＳ－ＤＡ散布プロットを示す。
【図１７】図１３のＯＰＬＳモデルの観察ｖｓ推定されるプロットを示す。ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない対象から得られた尿試料から由来のデータを灰色四角で表し、結腸直腸ポリープの対象から由来のデータを黒色菱形で表す。
【図１８】図１４のＯＰＬＳモデルの観察ｖｓ推定されるプロットを示す。ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない対象から得られた尿試料から由来のデータを灰色四角で表し、結腸直腸ポリープの対象から由来のデータを黒色菱形で表す。
【図１９】図１３のＯＰＬＳモデルのＲＯＣ曲線を示す。
【図２０】図１４のＯＰＬＳモデルのＲＯＣ曲線を示す。
【図２１】ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない対象から得られた尿試料から由来のデータと、腺腫様ポリープの対象群から由来のデータとの６９種の代謝産物についての間で、解析された代謝産物のＶＩＰプロットをその区別に対する貢献の順で示す。
【図２２】ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない対象から得られた尿試料から由来のデータと、腺腫様ポリープの対象から由来のデータとのＶＩＰ値が１より大きな１７種の代謝産物についての間で、解析された代謝産物のＶＩＰプロットをその区別に対する貢献の順で示す。
【図２３】ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない対象から得られた尿試料から由来のデータ（灰色四角）を、腺腫様ポリープの対象から由来のデータ（黒色菱形）と比較した、６９種の代謝産物より構築される、二次元ＯＰＬＳプロットを示す。
【図２４】図２３のＯＰＬＳモデルの観察ｖｓ推定されるプロットを示す。ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない対象から得られた尿試料から由来のデータを灰色四角で、腺腫様ポリープの対象から由来のデータを黒色菱形で表す。
【図２５】ＶＩＰ値が１より大きい１７種の代謝産物での二次元ＯＰＬＳプロットにおけるＯＰＬＳモデルの観察ｖｓ推定されるプロットを示す。該二次元ＯＰＬＳプロットは、ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない対象から得られた尿試料から由来のデータの、腺腫様ポリープの対象から由来のデータとの比較に基づいて調製された。ＣＲＣおよ

び／または結腸直腸ポリープでない対象から得られた尿試料から由来のデータは灰色四角で表され、腺腫様ポリープの対象から由来のデータは黒色菱形で表される。
【図２６】図２３のＯＰＬＳモデルのＲＯＣ曲線を示す。
【図２７】ＶＩＰ値が１より大きい１７種の代謝産物での二次元ＯＰＬＳプロットにおけるＯＰＬＳモデルのＲＯＣ曲線を示す。該二次元ＯＰＬＳプロットは、ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない対象から得られた尿試料から由来のデータの、腺腫様ポリープの対象から由来のデータとの比較に基づいて調製された。
【図２８】ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない対象から得られた尿試料から由来のデータ（三角）の、腺腫様ポリープの対象から由来のデータ（菱形）と比較し、過形成性ポリープの対象より由来のデータ（四角）と重ね合わされた、６９種の代謝産物より構築される、二次元ＯＰＬＳプロットを示す。
【図２９】対象がＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに罹患しているか、または発症しやすいかを査定するためのシステムを提供する略図を示す。
【図３０】２つの表を相互に関連付ける２－ＯＰＬＳモデルの概略を示す。
【発明を実施するための形態】
【００１６】
ＣＲＣおよび結腸直腸ポリープ
ＣＲＣは、中でも、病的状態の主たる原因である。ＣＲＣは世界で三番目に一般的な悪性腫瘍であり、世界全体の癌発生の約１０％を占める。ＣＲＣはヒトだけでなく、動物種でも、性別に関係なく発症する。ヒトでは、ＣＲＣと診断された１０人のうち９人以上は５０歳を越えている。しかしながら、若い個体もＣＲＣを発症しうる。
【００１７】
ＣＲＣで生き残る可能性は診断での該疾患の段階に密接に関連付けられる。診断が早く、早く処置できるほど、生存の可能性は大きくなる。腺腫様および他の型の結腸直腸ポリープは悪性癌に進行し、かくしてそれは対象がＣＲＣを発症する危険を示すものであってもよい。したがって、ＣＲＣ自体を検出しうるのに有益であるだけでなく、結腸直腸ポリープなどの前癌病変の存在を検出しうるのにも有用である。
【００１８】
結腸直腸ポリープには多数の型がある。腺腫様ポリープは成熟ＣＲＣの先駆体であることが知られている。他の型のポリープは、それ自体、悪性度がないかもしれない。それでも、該ポリープは対象がＣＲＣの発症の危険があることを示す有用な指示物質である。例えば、腺腫様ポリープと異なり、過形成性ポリープは、歴史的には、悪性度のない結腸の良性増殖体と認識されている。すなわち、該ポリープは局外物であると考えられる。しかし、過形成性ポリープは癌の発生率が高い集団でより普及していることに言及される。その上、過形成性ポリープは一群の異種のポリープを表し、そのいくつかは悪性度が顕著に危険である。これらの可能性のある悪性病変は無茎性鋸歯状腺腫として知られており、マイクロサテライト不安定癌経路と関連付けられ、かくして散在的なマイクロサテライトの不安定ＣＲＣの先駆体の可能性がある。
【００１９】
現在、ＣＲＣの危険因子は十分には理解されておらず、食事以外に具体的な危険因子は該疾患について確立されていない。ＣＲＣそれ自体は、典型的には、完全な対象の病歴および物理的試験より、つづいて内視鏡的画像および／または放射線学的画像より診断される。該診断は生検または外科的に切除された被検査物の組織病理学的試験で追認される。
【００２０】
現在のＣＲＣスクリーニング法は、以下の：ＦＯＢＴ、可撓性Ｓ状結腸鏡検査、空気－バリウム注腸造影、ＣＴＣおよび結腸内視鏡検査の一つまたはその組み合わせからなる。これらの現在のスクリーニング法はすべて、その用途を限定する制限または潜在的危険がある。
【００２１】
結腸内視鏡検査は、現在では、ＣＲＣまたは結腸直腸ポリープの存在または不在を検査

するための標準的試験である。しかしながら、結腸内視鏡検査は侵襲的であり、鎮静作用またはその操作自体により惹起される無用な冒険および危険を個体に強制し、結腸内視鏡検査での合併症として、穿孔、出血、呼吸抑制、不整脈および感染が挙げられ得る。

【００２２】

既知の非侵襲的ＣＲＣ診断法がＦＯＢＴである。しかし、ＦＯＢＴはＣＲＣの検出にて癌度が極めて低い。ＦＯＢＴは、癌が出血し、それで化学的または免疫学的アッセイを用いて糞便にて検出され得るとの仮定を基礎とし、ヘモグロビン中のヘムのペルオキシダーゼ様活性についての大雑把な試験を含む。しかしながら、腺腫およびＣＲＣのすべてがすべて出血するわけではないため、該試験の感度は略５０％に過ぎず、腺腫ではその上に２０％の感度があるだけである。加えて、糞便物の取り扱いを必要とするため、対象に魅力的な試験ではない。

【００２３】

ＣＴＣまたは仮想結腸内視鏡検査は結腸を画像化するための最新の非侵襲的技法である。しかしながら、その実施は、第一に、対象の調製および解析に使用されるハードウェアおよびソフトウェアにて技術格差があるために変動する。ＣＴＣの別の制限として、高頻度の擬陽性（ＦＰ）の読み取り、扁平腺腫の検出が不可、ポリープの摘出が不可、放射線量の反復および蓄積、ならびに費用が挙げられる。

【００２４】

ＣＲＣ関連の分子病理学における進歩と共に、糞便試料からのＤＮＡ解析を基礎とする数種の新たなスクリーニング法が利用可能となった。これらは、典型的には、腺腫から癌への配列、または家族性ＣＲＣにて生じることが分かっている変異を同定するのに使用されるＰＣＲを基礎とする検定法である。一般にスクリーンされる遺伝子変異は、ＫＲＡＳ、ＴＰ５３、ＡＰＣを包含し、マイクロサテライトの不安定についてのアッセイでは、高メチル化ＤＮＡを包含する。しかしながら、ゲノムを基礎とする試験が散在的ＣＲＣについて高い診断精度をもたらすかどうか、依然として明らかにされていない。

ＣＲＣまたは結腸直腸ポリープのメタボロミクスおよび診断

【００２５】

メタボロミクスはゲノミクス、プロテオミクスおよびトランスクリプトミクスの下流に位置する新興の研究分野である。メタボロームは代謝性基質および生成物、脂質、小ペプチド、ビタミンおよび代謝作用により生成される他の蛋白共同因子などの小分子量化合物の定量的コレクションである。メタボロームはトランスクリプトームおよびプロテオームの下流に位置し、かくして標準状態からの変化は増幅され、数値的により扱い易くなる。メタボロミクスは、細胞の増殖、維持および機能を試験および記載するための正確な、一貫性のある、および定量的な手段である。

【００２６】

メタボロミクスは、尿、血清、組織について、および唾液および羊水についてさえ実施され得る。一般に、尿メタボロミクスは、組織または血清メタボロミクスと比べて、侵襲性がかなり低い試験方法である。

【００２７】

本願発明は、ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに罹患している、または発症する危険のある対象を同定するのに尿メタボロミクスを用いる。これは、ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープの危険の予防および処置の両方における管理に有益である。本願発明の尿メタボロミクスの使用は多数の潜在的利点を有する。尿試料の取得およびその解析は、ＣＲＣまたは結腸直腸ポリープの有無を査定する現存する方法と比べて、相対的に簡単で、非侵襲的であり、費用効率が高い。本願発明はまた、通常のスクリーン方法に付す前に、またはその組み合わせにおいて、ＣＲＣに対する個々の感受性をモニター観察することを可能とし、ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープの集団を基礎とするモニター観察を提供する。

【００２８】

メタボロームの成分を検定および定量し、データから有用な代謝産物プロファイルを抽出する多種の解析方法、例えば、質量分析を組み合わせた液体およびガスクロマトグラフィ（ＬＣＭＳまたはＧＣＭＳ）、核磁気共鳴（ＮＭＲ）分光法、高性能液体クロマトグラフィ（ＨＰＬＣ）、薄層クロマトグラフィ（ＴＬＣ）、電気化学分析、屈折率分光法、紫外分光法、蛍光分析、放射化学分析、近赤外分光法および光散乱解析を含む解析方法が利用可能である。かかる解析技法からのアウトプットはさらに、主成分分析（ＰＣＡ）、部分最小二乗判別分析（ＰＬＳ－ＤＡ）および直交部分最小二乗（ＯＰＬＳ）などの多変量解析を用いて解析され得る。

【００２９】

既知のＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープ状態の基準となる集団に基づいて上記した解析より得られる一または複数の代謝産物プロファイルは、対象におけるＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープの有無を査定するための対照として使用され得る。例えば、基準となる集団は健康な対象（すなわち、ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープのないことが分かっている対象またはＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでないと他の手段で査定されている対象）からなっていてもよく、あるいはまたＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに罹患しているか、または発症しやすくなっていると既に同定されている対象からなっていてもよい。この査定は：（ａ）ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに罹患しているか、または発症しやすくなっていると疑われる対象からの尿試料を準備し；（ｂ）代謝産物プロファイルを該尿試料から得；（ｃ）該代謝産物プロファイルを対照の代謝産物プロファイルと比較し；および（ｄ）工程（ｃ）の比較に基づいて、該対象がＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに罹患しているか、または発症しやすくなっているかどうかを査定することにより行われうる。

尿試料の準備および加工処理

【００３０】

尿試料は、ＣＲＣまたは結腸直腸ポリープを有することが分かっているか、疑われる対象から、およびＣＲＣまたは結腸直腸ポリープでない対象から、既知のプロトコルにより収集され得る。本願発明における対象は、ヒトを含め、ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに対して感受性である動物種の両方の性を包含する。

【００３１】

尿試料を提供することに加えて、対象はＦＯＢＴ、糞便免疫性試験（ＦＩＴ）および結腸内視鏡検査を受けることができ、その結果を用いて、該対象の：ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープのない対象（正常な群）；一般に結腸直腸ポリープのある対象（ポリープ群）；または具体的に腺腫様ポリープのある対象（腺腫様群）からなる群の一の群への分類を決定することができる。摘出手術された検体の病理は標体として用いられ、ＣＲＣを有する群（ＣＲＣ群）に対象を分類することができる。年齢、性別、家族歴、併存疾患、薬物治療等などの関連する臨床情報は、対象の分類を決定するのにも用いることができる、アンケート調査および対象のカルテから得ることができる。かかる試験は、基準尿代謝産物プロファイルの開発にて用いることができ、また本願発明の方法により試験対象をスクリーニングするための補助法として用い、ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープを確認あるいはその診断をさらに精緻化しうる。

【００３２】

尿試料は、どの時点でも、例えば通常のスクリーニングの間で、または定期的なチェックアップもしくは通院との関連で、あるいは医薬投与または施術などの処置を行う前に、または同時に、対象より収集され得る。尿試料は別々のまたは複合した解析のために１回または複数回、その度に、例えば１５－７００ｍｌずつ収集され得る。尿試料の収集容器の大きさおよび形状は決まっていないが、理想的には、例えば２０－１０００ｍｌの尿試料を収容できる。典型的には、該容器は滅菌されている。所望により、試料容器は、試料が待機して貯蔵されている間に、細菌および真菌などの微生物による試料の汚染を防止するために薬剤が予備充填または薬剤で処理され得、あるいはかかる薬剤が試料の収集後に

添加され得る。収集された尿試料のメタボロミクス解析は直ちに行われてもよく、あるいは該試料は貯蔵し、その後の解析のために処置されてもよい。例えば、試料はすべてまたは一部が－５～１０℃の冷凍庫で収集から０～４８時間貯蔵され得、あるいは－１２０～－１０℃で収集から０～４８時間冷凍され得、あるいはさらなる解析のために化学物質で処理され得、あるいは貯蔵の前に使用されてもよい。試料が貯蔵冷凍される場合、解析の前に解凍（例、室温で１２－４８時間）されてもよい。

代謝産物プロファイルの試料からの獲得

【００３３】

尿試料から代謝産物プロファイルを得ることを可能とする解析方法は、限定されるものではないが、質量分析（ＭＳ）を組み合わせたガスクロマトグラフィ（ＧＣＭＳ）または液体クロマトグラフィ（ＬＣＭＳ）、ＨＰＬＣ、ＮＭＲ分光法、ＴＬＣ、電気化学分析、屈折率分光法、紫外分光法、蛍光分析、放射化学分析、近赤外分光法および光散乱解析の一またはその組み合わせを包含し得る。かかる解析から得られるアウトプットは、多変量統計解析を用いてさらに解析され、ＣＲＣまたは結腸直腸ポリープと関連付けられる試料の間の代謝産物プロファイルの違いを特徴化する助けとなる。かかる解析装置として、限定されないが、主成分分析（ＰＣＡ）、部分最小二乗判別分析（ＰＬＳ－ＤＡ）および直交部分最小二乗（ＯＰＬＳ）が挙げられる。ＨＰＬＣまたはＭＳを含む技法はモル以下の代謝産物の濃度を測定するのに用いることができるが、面倒であることが多く、第一になされるべき代謝産物を分離するのにクロマトグラフィ（液体またはガス）を必要とし、複数の内部標体も必要とするため、時間がかかる。

【００３４】

ＮＭＲ分光法は、多数の代謝産物を同時に定量し、必要な標体は一つだけであり、一般に迅速にＰＣＡおよび／またはＯＰＬＳプロットなどの統計的解析結果をもたらすため、それはメタボロミクス実験についての理想的手段である。

【００３５】

ある実施態様にて、尿試料は解析前に処理されてもよい。例えば、非自動式（手動式）ＮＭＲデータ取得の場合、約１００－１０００ｍＬの尿試料を収集および／または貯蔵試料より取り出し、ついで内部標体で約１：１－１：２０（ｖ／ｖ）の割合で希釈する。内部標体は、例えば１－２０ｍＭのナトリウム２，２－ジメチル－２－シラペンタン－５－スルホネート（ＤＳＳ）またはその塩形態、４，４－ジメチル－４－シラペンタン－１－アンモニウムトリフルオロアセテート（ＤＳＡ）、またはトリメチルシリルプロピオネート（ＴＳＰ）を包含し得る。微生物汚染を防止する薬剤も添加され得る。かかる添加剤は、例えば、１０－２００ｍＭのイミダゾール、または０．１－０．５％または０．５－５μＭのアジ化ナトリウムを包含しうる。総容量は、例えば、１００－１，３００μＬであり得る。ＮＭＲ解析用試料は、冷凍庫中、例、１－６℃で貯蔵され得る。同じ方法は自動式（ロボット）ＮＭＲ取得にも適用される。ＮＭＲ取得の日に、各試料のｐＨを測定する。酸および塩基、例えば、限定されないが、ＨＣｌおよびＮａＯＨの種々の濃度を該試料に添加し、ｐＨを例、６．７と６．８の間とし、ｐＨで変化しうる化学シフトとしての化学交換を最小とする。例、１００－１，０００μＬの試料のアリコートをＮＭＲ管に入れ、非自動式および自動式ＮＭＲの両方で該試料について栓をすることができる。

【００３６】

一次元ＮＭＲスペクトルを得ることができる。スペクトルを得た後、各試料のｐＨを再びチェックし、ｐＨが顕著な値でシフトしていないようにする。特定の試料が予期せぬスペクトルを示す場合、このデータは参考されるように記録され得る。試料は凍結され、０℃以下の温度で再び貯蔵され得る。

代謝産物の標準代謝産物プロファイルについての同定

【００３７】

本願発明は、ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに罹患しているか、または発症し

やすくなっている対象の尿中の代謝産物プロファイルが、健康な対象（すなわち、ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープのない対象）の尿中の代謝産物プロファイルと容易に区別され得、それでこの違いを用いて、特定の対象がＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに罹患しているか、または発症しやすくなっているかを査定し得るとの、発見を含む。ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープがないか、あるいはＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに罹患しているか、または発症しやすくなっているかのいずれかが分かっている、基準となる集団の尿中に存在する代謝産物に関連する一または複数の基準プロファイルが開発され、次にそれを試験対象の尿から得られる対応する代謝産物プロファイルと比較する。既知のＣＲＣまたは結腸直腸ポリープ症状の対象の尿中の代謝産物の含有物を分析することで、これを異なるＣＲＣまたは結腸直腸ポリープ症状の対象における同じ代謝産物の含有物と比較し、そうして個体のＣＲＣまたは結腸直腸ポリープ症状と顕著に相関する代謝産物を同定することが可能である。説明に役立つ本願明細書に記載の実施例にて、２４０種の代謝産物を考慮し、６９種が特に顕著であることが判明した。尿は数千の代謝産物を含有するが、記載されている技法を用いて、他の尿代謝産物が同様にＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに特徴的であるかどうかを査定することができる。

【００３８】

かくして、一の態様にて、本願発明は、ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープの有無の指標である尿代謝産物を同定する方法であって、（ａ）対象からの尿試料を準備し；（ｂ）代謝産物プロファイルを該尿試料から得；（ｃ）該代謝産物プロファイルを基準となる代謝産物プロファイルと比較し；および（ｄ）工程（ｃ）の比較に基づいて、該対象にて結腸直腸癌および／または結腸直腸ポリープの存在の指標である、または罹患しやすいことの指標である、一または複数の代謝産物を該代謝産物プロファイルにて同定する、方法を提供する。

【００３９】

例えば、濃度による、あるいは絶対量での代謝産物の定量化は、その解析データが、例えば、限定されないが、ＧＣＭＳ、ＬＣＭＳ、ＮＭＲ分光法、ＴＬＣ、電気化学分析、屈折率分光法、紫外分光法、蛍光分析、放射化学分析、近赤外分光法および光散乱解析で入手されると行われうる。該定量化データは標体を同定して固定し、ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープのないことが分かっている対象より得られる尿試料に基づく基準となる代謝産物プロファイルを決定することができる。

【００４０】

例えば、スペクトルがＮＭＲ分光法で得られると、代謝産物の定量化は、ＤＳＳ、ＤＳＡまたはＴＳＰなどの既知の基準シグナルの積分を、化合物のライブラリーより誘導されるシグナルと比較し、基準シグナルと関連する濃度を測定する手段と用いて行われうる。該手段は、ケノムックス（Chenomx）ＮＭＲスイートｖ４．６ソフトウェアなどのソフトウェアを包含しうる。定量化工程は、精度を最適化するのに読みおよび照合について一人より多くの個体でなされうる。

【００４１】

濃度または量のいずれかで、決定された臨界値より上の、または下の特異的な代謝産物のレベルは、一般にＣＲＣまたは結腸直腸ポリープの、または特に腺腫様ポリープの存在を表示しうる。代謝産物の濃度または量は、各代謝産物の個々のカットオフを用いると独立して解釈されるか、あるいは包括的に解釈され得る。得られる代謝産物の濃度または量はそのまま（すなわち、生データとして）使用されるか、正規化され得る。例えば、代謝産物の濃度または量は対数変換され、該濃度または量を他の代謝産物の濃度または量に正規化しうる。代謝産物はまた、すべての代謝産物の濃度から、例えばウレアなどの選択化合物の濃度を減じて正規化し、同様の結果を得ることもできる。

【００４２】

対象の正常の代謝作用の生成物ではないそれらの代謝産物（例、イブプロフェンおよびサリチルレート（salicylurate）などの生体異物）または内部標体（例、ＤＳＳ）は、該解析にて排除され得る。

【００４３】
多変量統計解析は、収集データまたは複雑なスペクトルデータに適用され、尿試料より得られるデータの一群のセットの間で生じる違いを同定し得る。一般にはＣＲＣまたは結腸直腸ポリープまたは具体的には腺腫様ポリープの対象からの試料中の代謝産物の測定結果を、ＣＲＣまたは結腸直腸ポリープのない対象から由来の試料中の代謝産物の測定結果と比べ、種々の群の区別に有意に貢献する代謝産物を同定する。データ比較はその目的を達成する適当な手段を用いて行われ得る。該手段はＰＣＡ、ＰＬＳ－ＤＡ、ＯＰＬＳおよびサポートベクトルマシン（ＳＶＭ）を包含し、一または複数のかかる解析を実施しうるソフトウェア、例、Ｓｉｇｍａ－Ｐ＋が使用され得る。これらは複数の次元のデータを２または３種の主成分にまで圧縮する統計的方法である。ＰＬＳ－ＤＡおよびＯＰＬＳは管理され、すなわちクラスアサイメントを考慮するが、ＰＣＡは管理されておらず、性別、併存疾患等などの多数の因子により影響を受けうる。

【００４４】
代謝産物の基本的な組み合わせについての最適化多変量カットオフを用いて、健康な状態からの癌性または前癌性状態を判別し得る。ＣＲＣ群と正常な群の試料、またはポリープ群と正常な群の試料、あるいは腺腫群と正常な群の試料の間でどの特異的代謝産物がデータの区別に有意に寄与するかが決定されると、これらの特異的代謝産物の一または複数のプロファイルが確立され得る。一または複数の代謝産物プロファイルあるいはその組み合わせは基準となる代謝産物プロファイルとして用いられ、対象での一般にはＣＲＣまたは結腸直腸ポリープを、または特に腺腫様ポリープを査定し得る。

【００４５】
ある実施態様にて、正常な群をＣＲＣ群より、正常な群をポリープ群より、および正常な群を腺腫群より区別するのに有意である代謝産物は：１，６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコース；１－メチルニコチンアミド；２－ヒドロキシイソブチレート；２－オキソグルタレート；３－アミノイソブチレート；３－ヒドロキシブチレート；３－ヒドロキシイソバレレート；３－ヒドロキシマンデレート；３－ヒドロキシフェニルアセテート；３－インドキシルサルフェート；４－ヒドロキシフェニルアセテート；アセテート；アセトン；アジペート；アラニン；アスコルベート；アスパラギン；ベンゾエート；ベタイン；ブチレート；カルニチン；シトレート；クレアチン；クレアチニン；ジメチルアミン；エタノール；ホルメート；ガラクトース；グルコース；グルタミン；グリセロール；グリシン；グリコレート；グアニドアセテート；ヒップレート；ヒスチジン；ヒポキサンチン；イソロイシン；ラクテート；ロイシン；リシン；マンニトール；メタノール；メチルグアニジン；Ｎ，Ｎ－ジメチルグリシン；Ｏ－アセチルカルニチン；パントテネート；プロピレングリコール；ピログルタメート；ピルベート；セリン；スクシネート；シュークロース；タートレート；タウリン；トレオニン；トリゴネリン；トリメチルアミン；トリメチルアミンＮ－オキシド；チロシン；ウラシル；ウレア；バリン；キシロース；シス－アコニテート；β－アラニン；Π－メチルヒスチジン；Ｔ－メチルヒスチジン；およびトランス－アコニテートとして同定された。

【００４６】
しかしながら、代謝産物の解析結果のすべての特徴が、ＣＲＣ、一般には結腸直腸ポリープまたは具体的には腺腫様ポリープを適切に診断するのに常に必要とされるものではない。対象の尿代謝産物プロファイルについてさらなる情報を得るには増分費用がいるため、可能性のある最小限の代謝産物を用いるのが有益であってもよい。ＣＲＣ群と正常な群の試料、またはポリープ群と正常な群の試料、あるいは腺腫群と正常な群の試料の間でどの特異的代謝産物がデータの区別での最大の寄与物質であるかを決定するために、さらなるデータ解析を行うこともできる。このさらなるデータ解析は、限定されないが、ＶＩＰプロットなどの適切な解析方法により行われうる。

【００４７】
ＶＩＰプロットは、実験における群間で区別を行うのによりインパクトがある代謝産物の同定を可能とする。実験を構成するのに使用される代謝産物は、各々、ＶＩＰ評点で割

り当てられる。この評点は各代謝産物の影響を算定するのに使用される統計式を介して決められる。ＶＩＰ評点が高いほど、該評点の代謝産物の種々の群を区別することの影響は大きくなる。ＶＩＰプロットもまた、一の代謝産物のもう一つ別の代謝産物との比較を可能とする。ＶＩＰプロット解析にて、大きな、通常１よりも大きなＶＩＰを有する因子は、最も関連すると考えられる。１よりも大きなＶＩＰ値を有する代謝産物は最大の寄与物質であり得、そのすべてまたは一部は、ＣＲＣまたは結腸直腸ポリープのその査定能が、異なる群の区別にて顕著であることが判明したすべての代謝産物からなる基準となる代謝産物プロファイルとの比較を通してうまく説明されると、基準となる代謝産物プロファイルを構成し得る。

【００４８】

対象がＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに罹患しているか、または発症しやすいかどうかを査定するのに選択された代謝産物プロファイルを評価する方法が多数ある。代謝産物について測定された値は数学的に合わせることができ、その値の合計は基本となる問題の診断と相互に関連付けられる。代謝産物値は適当な数学的方法により合わせられてもよい。代謝産物の組み合わせを疾患に結びつける数学的方法は、限定されないが、判別解析（ＤＡ）（すなわち、線形－、二次－、正規化－ＤＡ）、カーネル法（すなわち、ＳＶＭ）、ノンパラメトリック法（すなわち、k-Nearest-Neighbor Classifier）、ＰＬＳ（部分最小二乗法）、ツリーベースド法（すなわち、Logic Regression、ＣＡＲＴ、Random Forest法、Boosting／Bagging法）、ジェネライズド・ライナー（Generalized Linear）モデル（すなわち、Logistic Regression）、プリンシパル・コンポーネント・ベースド法（すなわち、ＳＩＭＣＡ）、ジェネライズド・アディティブモデル、ファジーロジックベースド法、ニューラル・ネットワーク・アンド・ジェネッティク・アルゴリズム・ベースド法などの方法を利用しうる。ＳＶＭモデルの場合、ＳＶＭ分類子における各特徴の線形係数を用いて最も重要な特徴を選択することができる。最も大きな絶対値を有するそれらの特徴が選択され、そのＳＶＭモデルは、必要ならば、選択された特徴および訓練セットだけを用いて再び計算され得る。

【００４９】

２種の異なる集団、例えば、一方は疾患であり、他方は疾患でない、集団からの試験結果を比較した場合、二群の完全な区別はめったに観察されない。実際、試験結果分布は重複するであろう。したがって、二つの集団の間でオフセット点または判別するための基準値が選択され、かつ適用される場合、陽性として正しく分類される疾患もあれば（真性陽性フラクション）、ある疾患では陰性と分類される（誤認陰性フラクション）。他方で、疾患でない場合には陰性として正しく分類され（真性陰性フラクション）、疾患でない場合が陽性として分類されるであろう（誤認陽性フラクション）。

【００５０】

そのような試験の診断能または疾患群を健康群より判別する試験の精度は、ＲＯＣ曲線解析などの手段を用いて評価され得る。ＲＯＣ曲線は、種々のカットオフを用い、ｙ軸に感度およびｘ軸に１－特異性を用いて作成される感度と特異性のスペクトルのグラフ表示である。ＲＯＣ曲線にて、真性陽性割合（感度）は異なるカットオフ点でＦＰ割合（１００－特異性）の関数にてプロットされる。ＲＯＣ曲線上の各点は、個々の識別閾値に対応する感度／特異性の対を表す。完全な判別（二つの分布が全く重ならない）のある試験は、左上角を通るＲＯＣ曲線（１００％感度、１００％特異性）を有する。したがって、定性的に、プロットが左上角に近ければ近いほど、該試験の全体精度は高くなる。ＲＯＣ曲線下面積（ＡＵＣ）は試験の精度を反映し、プロットの左下角に示される。０.９ないし１のＡＵＣは優れた診断試験を表し、その一方で０.８－０.９のＡＵＣは良好な試験を表し、０.７ないし０.８のＡＵＣは有望な試験を表す。

基準となる代謝産物プロファイルの作成

【００５１】

一般に、評価される代謝産物が多ければ多いほど、ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリ

ープの評価はより正確であろう。例示的実施態様にて、２４０種以上の代謝産物が考えられ、６９種の代謝産物を用いて、対象がＣＲＣまたは結腸直腸ポリープに罹患しているか、または発症しやすいかどうかを評価するのに用いた。実際、これら同定された代謝産物を越えた他のまたは付加的な尿代謝産物が代謝産物プロファイルに含められ得る。しかし、上記したように、これはより多くの労力および費用を含む。多くの場合、あまり正確でないか、特異的でないか、詳しくない評価、特に該評価が、実際は、予備的にすぎない場合、あるいは結腸内視鏡検査などの別の診断試験と同時に、または連続して行われる場合に、かかる評価で十分であり得る。さらには、より少ない代謝産物の評価に関する試験は、解析研究室に尿試料を送信する必要がない、簡易化されたキット、または対象が家で、あるいは医者が治癒する時点で使用し得る試験に容易に単純化されてもよい。

【００５２】

上記で説明したように、１より大きなＶＩＰ値は、健康な対象と病気の対象とを判別する可能性が最も高い代謝産物を版液していると考えられる。その種類の結腸直腸ポリープとも異なるため、ＣＲＣそれ自体を評価する場合、表１に詳説されるように、以下の代謝産物：アジペート；３－ヒドロキシブチレート；クレアチン；グアニドアセテート；ジメチルアミン；ヒポキサンチン；ベンゾエート；Ｏ－アセチルカルニチン；ピルベート；メタノール；ラクテート；クレアチニン；キシロース；３－インドキシルサルフェート；トリゴネリン；タウリン；トレオニン；ｐ－メチルヒスチジン；グルコース；および４－ヒドロキシフェニルアセテートが、最大から最小へのＶＩＰ値で表される、１.０より大きなＶＩＰ値を示すことが判明した。

【００５３】

一の実施態様にて、基準となる代謝産物プロファイルは、対象がＣＲＣに罹患しているか、または発症しやすいかどうかを評価することを対象とし、それは少なくとも尿試料中のアジペート；３－ヒドロキシブチレート；クレアチン；グアニドアセテート；ジメチルアミン；ヒポキサンチン；ベンゾエート；Ｏ－アセチルカルニチン；ピルベート；メタノール；ラクテート；クレアチニン；キシロース；３－インドキシルサルフェート；トリゴネリン；タウリン；トレオニン；ｐ－メチルヒスチジン；グルコース；および４－ヒドロキシフェニルアセテートからなる群より選択される１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０種の代謝産物の濃度を測定することを含む。

【００５４】

一般に、全部で２０種よりも少ないこれらの代謝産物が基準となる代謝産物プロファイルにて使用される場合、最も高いＶＩＰ値を有するものが好ましいであろう。表２に記載されるように、上位５種の代謝産物だけを含有するプロファイルが許容される感度および特異性を有することが明らかにされ、より少ない種の代謝産物を用いて許容されるプロファイルを開発させてもよい。かくして、種々の実施態様において、ＣＲＣを検出するための基準プロファイルは、

（ｉ）アジペート；３－ヒドロキシブチレート；クレアチン；グアニドアセテート；ジメチルアミン；ヒポキサンチン；ベンゾエート；Ｏ－アセチルカルニチン；ピルベート；メタノール；ラクテート；クレアチニン；キシロース；３－インドキシルサルフェート；トリゴネリン；タウリン；トレオニン；ｐ－メチルヒスチジン；グルコース；および４－ヒドロキシフェニルアセテート；

（ｉｉ）アジペート；３－ヒドロキシブチレート；クレアチン；グアニドアセテート；ジメチルアミン；ヒポキサンチン；ベンゾエート；Ｏ－アセチルカルニチン；ピルベート；メタノール；ラクテート；クレアチニン；キシロース；３－インドキシルサルフェート；トリゴネリン；タウリン；トレオニン；ｐ－メチルヒスチジン；およびグルコース；

（ｉｉｉ）アジペート；３－ヒドロキシブチレート；クレアチン；グアニドアセテート；ジメチルアミン；ヒポキサンチン；ベンゾエート；Ｏ－アセチルカルニチン；ピルベート；メタノール；ラクテート；クレアチニン；キシロース；３－インドキシルサルフェート；トリゴネリン；タウリン；トレオニン；およびｐ－メチルヒスチジン；

（ｉｖ）アジペート；３－ヒドロキシブチレート；クレアチン；グアニドアセテート；ジメチルアミン；ヒポキサンチン；ベンゾエート；Ｏ－アセチルカルニチン；ピルベート；メタノール；ラクテート；クレアチニン；キシロース；３－インドキシルサルフェート；トリゴネリン；タウリン；およびトレオニン；
（ｖ）アジペート；３－ヒドロキシブチレート；クレアチン；グアニドアセテート；ジメチルアミン；ヒポキサンチン；ベンゾエート；Ｏ－アセチルカルニチン；ピルベート；メタノール；ラクテート；クレアチニン；キシロース；３－インドキシルサルフェート；トリゴネリン；およびタウリン；
（ｖｉ）アジペート；３－ヒドロキシブチレート；クレアチン；グアニドアセテート；ジメチルアミン；ヒポキサンチン；ベンゾエート；Ｏ－アセチルカルニチン；ピルベート；メタノール；ラクテート；クレアチニン；キシロース；３－インドキシルサルフェート；およびトリゴネリン；
（ｖｉｉ）アジペート；３－ヒドロキシブチレート；クレアチン；グアニドアセテート；ジメチルアミン；ヒポキサンチン；ベンゾエート；Ｏ－アセチルカルニチン；ピルベート；メタノール；ラクテート；クレアチニン；キシロース；および３－インドキシルサルフェート；
（ｖｉｉｉ）アジペート；３－ヒドロキシブチレート；クレアチン；グアニドアセテート；ジメチルアミン；ヒポキサンチン；ベンゾエート；Ｏ－アセチルカルニチン；ピルベート；メタノール；ラクテート；クレアチニン；およびキシロース；
（ｉｘ）アジペート；３－ヒドロキシブチレート；クレアチン；グアニドアセテート；ジメチルアミン；ヒポキサンチン；ベンゾエート；Ｏ－アセチルカルニチン；ピルベート；メタノール；ラクテート；およびクレアチニン；
（ｘ）アジペート；３－ヒドロキシブチレート；クレアチン；グアニドアセテート；ジメチルアミン；ヒポキサンチン；ベンゾエート；Ｏ－アセチルカルニチン；ピルベート；メタノール；およびラクテート；
（ｘｉ）アジペート；３－ヒドロキシブチレート；クレアチン；グアニドアセテート；ジメチルアミン；ヒポキサンチン；ベンゾエート；Ｏ－アセチルカルニチン；ピルベート；およびメタノール；
（ｘｉｉ）アジペート；３－ヒドロキシブチレート；クレアチン；グアニドアセテート；ジメチルアミン；ヒポキサンチン；ベンゾエート；Ｏ－アセチルカルニチン；およびピルベート；
（ｘｉｉｉ）アジペート；３－ヒドロキシブチレート；クレアチン；グアニドアセテート；ジメチルアミン；ヒポキサンチン；ベンゾエート；およびＯ－アセチルカルニチン；
（ｘｉｖ）アジペート；３－ヒドロキシブチレート；クレアチン；グアニドアセテート；ジメチルアミン；ヒポキサンチン；およびベンゾエート；
（ｘｖ）アジペート；３－ヒドロキシブチレート；クレアチン；グアニドアセテート；ジメチルアミン；およびヒポキサンチン；
（ｘｖｉ）アジペート；３－ヒドロキシブチレート；クレアチン；グアニドアセテート；およびジメチルアミン；
（ｘｖｉｉ）アジペート；３－ヒドロキシブチレート；クレアチン；およびグアニドアセテート；
（ｘｖｉｉｉ）アジペート；３－ヒドロキシブチレート；およびクレアチン；
（ｘｉｘ）アジペートおよび３－ヒドロキシブチレート；および
（ｘｘ）アジペート
からなる群より選択される一連の代謝産物のうち一または複数の代謝産物を含む。

【００５５】

本願発明のある実施態様にて、測定されるのは尿代謝産物の濃度（例、μＭで測定される）であり、（未処理または正規化濃度のいずれかを基礎とする）基準となる代謝産物プロファイルの濃度と比べて、試験対象の尿中の代謝産物の高いまたは低い濃度は、ＣＲＣの指標である。

【００５６】
ある実施態様にて、アジペート；３－ヒドロキシブチレート；クレアチン；グアニドアセテート；ジメチルアミン；ベンゾエート；Ｏ－アセチルカルニチン；ラクテート；キシロース；３－インドキシルサルフェート；トリゴネリン；タウリン；トレオニン；ｐ－メチルヒスチジンおよび４－ヒドロキシフェニルアセテートからなる群より選択される一または複数の代謝産物の高濃度は、対象がＣＲＣに罹患しているか、発症しやすくなっていることの指標である。
【００５７】
「高濃度」なる語は、ＣＲＣに罹患しているか、発症しやすくなっている対象の尿中の代謝産物の濃度が、ＣＲＣに罹患していないか、発症しやすくなっていない対象の尿中の濃度よりも高いことを意味する。例えば、表１に言及されるように、ＣＲＣの個体の尿中のアジペートの平均濃度は、ＣＲＣでない「正常な」対象の尿中のアジペートの、１．３μＭであることが判明している、平均濃度よりもずっと高い、２１８．１μＭであったことが分かるであろう。かくして、健康な対象に相対的な比較基準にて、ＣＲＣに罹患している対象はその尿中にアジペートを高濃度で有した。
【００５８】
ある実施態様にて、ヒポキサンチン；ピルベート；メタノール；クレアチニンおよびグルコースからなる群より選択される一または複数の代謝産物の低濃度は、対象がＣＲＣに罹患しているか、発症しやすくなっていることの指標である。
【００５９】
「低濃度」なる語は、ＣＲＣに罹患しているか、発症しやすくなっている対象の尿中の代謝産物の濃度が、ＣＲＣに罹患していないか、発症しやすくなっていない対象の尿中の濃度よりも低いことを意味する。例えば、表１に言及されるように、ＣＲＣの対象の尿中のヒポキサンチンの平均濃度は、ＣＲＣでない「正常な」対象の尿中のヒポキサンチンの、２０８．４μＭであることが判明している、平均濃度よりも低い、１８８．４μＭであったことが分かるであろう。かくして、健康な対象に相対的な比較基準にて、ＣＲＣの対象はその尿中にヒポキサンチンを低濃度で有した。
【００６０】
結腸直腸ポリープの診断に役立つ基準となる代謝産物プロファイルは、ＣＲＣそれ自体の基準となる代謝産物プロファイルと異なってもよい。すなわち、基準の診断プロファイルは、異なる一連の関連する代謝産物で作成されてもよく、これら代謝産物の異なる相対濃度が関連していてもよい。
【００６１】
ある実施態様にて、基準となる代謝産物プロファイルは腺腫様ポリープについてのものであり、ブチレート；セリン；メタノール；β－アラニン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；アスパラギン；トリゴネリン；３－ヒドロキシフェニルアセテート；ヒスチジン；アセトン；２－オキソグルタレート；エタノール；アジペート；３－ヒドロキシマンデレート；チロシンおよびベンゾエートからなる群より選択される、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６または１７種の代謝産物の濃度を包含する。
【００６２】
上記されるように、これらは１．０またはそれ以上のＶＩＰ評点を有することが判明した代謝産物であり、表５にて降順で列挙する。上記されるように、許容される特異性および感度は上位５種の代謝産物だけに基づくプロファイルで明らかにされ（表６）、より少ない種が用いられてもよい。かくして、すべての代謝産物よりも少ない代謝産物が基準となる代謝産物プロファイルに含まれる場合、そのプロファイルは：
（ｉ）ブチレート；セリン；メタノール；β－アラニン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；アスパラギン；トリゴネリン；３－ヒドロキシフェニルアセテート；ヒスチジン；アセトン；２－オキソグルタレート；エタノール；アジペート；３－ヒドロキシマンデレート；チロシンおよびベンゾエート；

（ｉｉ）ブチレート；セリン；メタノール；β－アラニン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；アスパラギン；トリゴネリン；３－ヒドロキシフェニルアセテート；ヒスチジン；アセトン；２－オキソグルタレート；エタノール；アジペート；３－ヒドロキシマンデレートおよびチロシン；
（ｉｉｉ）ブチレート；セリン；メタノール；β－アラニン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；アスパラギン；トリゴネリン；３－ヒドロキシフェニルアセテート；ヒスチジン；アセトン；２－オキソグルタレート；エタノール；アジペートおよび３－ヒドロキシマンデレート；
（ｉｖ）ブチレート；セリン；メタノール；β－アラニン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；アスパラギン；トリゴネリン；３－ヒドロキシフェニルアセテート；ヒスチジン；アセトン；２－オキソグルタレート；エタノールおよびアジペート；
（ｖ）ブチレート；セリン；メタノール；β－アラニン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；アスパラギン；トリゴネリン；３－ヒドロキシフェニルアセテート；ヒスチジン；アセトン；２－オキソグルタレート；およびエタノール；
（ｖｉ）ブチレート；セリン；メタノール；β－アラニン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；アスパラギン；トリゴネリン；３－ヒドロキシフェニルアセテート；ヒスチジン；アセトン；および２－オキソグルタレート；
（ｖｉｉ）ブチレート；セリン；メタノール；β－アラニン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；アスパラギン；トリゴネリン；３－ヒドロキシフェニルアセテート；ヒスチジン；およびアセトン；
（ｖｉｉｉ）ブチレート；セリン；メタノール；β－アラニン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；アスパラギン；トリゴネリン；３－ヒドロキシフェニルアセテート；およびヒスチジン；
（ｉｘ）ブチレート；セリン；メタノール；β－アラニン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；アスパラギン；トリゴネリンおよび３－ヒドロキシフェニルアセテート；
（ｘ）ブチレート；セリン；メタノール；β－アラニン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；アスパラギン；およびトリゴネリン；
（ｘｉ）ブチレート；セリン；メタノール；β－アラニン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；およびアスパラギン；
（ｘｉｉ）ブチレート；セリン；メタノール；β－アラニン；ｐ－メチルヒスチジン；および３－ヒドロキシブチレート；
（ｘｉｉｉ）ブチレート；セリン；メタノール；β－アラニンおよびｐ－メチルヒスチジン；
（ｘｉｖ）ブチレート；セリン；メタノールおよびβ－アラニン；
（ｘｖ）ブチレート；セリンおよびメタノール；
（ｘｖｉ）ブチレートおよびセリン；および
（ｘｖｉｉ）ブチレート
からなる群より選択される一連の代謝産物のうち一または複数の代謝産物を含んでもよい。

【００６３】
ある実施態様にて、ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；アスパラギン；トリゴネリン；３－ヒドロキシフェニルアセテート；ヒスチジン；アセトン；アジペート；３－ヒドロキシマンデレート；チロシンおよびベンゾエートからなる群より選択される一または複数の代謝産物の高濃度は、対象が腺腫様ポリープに罹患しているか、または発症しやすくなっていることの指標である。上記されるように、「高濃度」は健康な対象の対応する尿代謝産物の濃度に相対するものである。

【００６４】
ある実施態様にて、ブチレート；セリン；メタノール；β－アラニン；２－オキソグルタレートおよびエタノールからなる群より選択される一または複数の代謝産物の低濃度は

、対象が腺腫様ポリープに罹患しているか、または発症しやすくなっていることの指標である。上記されるように、「低濃度」は健康な対象の対応する尿代謝産物の濃度に相対するものである。

【００６５】

腺腫様ポリープの対象について尿代謝産物の高および低濃度を表５に示す。

【００６６】

ある実施態様にて、基準となる代謝産物プロファイルは、結腸直腸ポリープに罹患しているか、または発症しやすくなっている対象を同定するのに設計されるが、一の型のポリープを他の型のポリープと必ずしも区別する必要はない。例えば、該ポリープは腺腫様であっても、過形成性であってもよいが、基準診断プロファイルはその二つを必ずしも区別する必要はない。

【００６７】

ある実施態様にて、基準となる代謝産物プロファイルは、腺腫様ポリープまたは過形成性ポリープのいずれかである、結腸直腸ポリープに対するものであり、ブチレート；セリン；アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；メタノール；３－ヒドロキシマンデレート；チロシン；トリゴネリン；β－アラニン；ヒスチジン；ジメチルアミン；ウレア；１,６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコース；グルコース；エタノール；ベンゾエート；アセトン；トレオニン；２－ヒドロキシイソブチレート；クレアチニン；３－ヒドロキシフェニルアセテート；３－インドキシルサルフェート；ヒップレート；アスコルベート；および４－ヒドロキシフェニルアセテートからなる群より選択される、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５または２６種の代謝産物の尿中濃度を包含する。

【００６８】

上記されるように、これらは、１.０以上のＶＩＰ評点を有することが判明した代謝産物であり、降順にて列挙される（表３）。上記されるように、許容される特異性および感度は上位５種の代謝産物だけに基づくプロファイルで明らかにされ（表４）、より少ない種が用いられてもよい。かくして、すべての代謝産物よりも少ない代謝産物が基準となる代謝産物プロファイルに含まれる場合、そのプロファイルは：

（ｉ）ブチレート；セリン；アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；メタノール；３－ヒドロキシマンデレート；チロシン；トリゴネリン；β－アラニン；ヒスチジン；ジメチルアミン；ウレア；１,６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコース；グルコース；エタノール；ベンゾエート；アセトン；トレオニン；２－ヒドロキシイソブチレート；クレアチニン；３－ヒドロキシフェニルアセテート；３－インドキシルサルフェート；ヒップレート；アスコルベート；および４－ヒドロキシフェニルアセテート；

（ｉｉ）ブチレート；セリン；アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；メタノール；３－ヒドロキシマンデレート；チロシン；トリゴネリン；β－アラニン；ヒスチジン；ジメチルアミン；ウレア；１,６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコース；グルコース；エタノール；ベンゾエート；アセトン；トレオニン；２－ヒドロキシイソブチレート；クレアチニン；３－ヒドロキシフェニルアセテート；３－インドキシルサルフェート；ヒップレートおよびアスコルベート；

（ｉｉｉ）ブチレート；セリン；アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；メタノール；３－ヒドロキシマンデレート；チロシン；トリゴネリン；β－アラニン；ヒスチジン；ジメチルアミン；ウレア；１,６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコース；グルコース；エタノール；ベンゾエート；アセトン；トレオニン；２－ヒドロキシイソブチレート；クレアチニン；３－ヒドロキシフェニルアセテート；３－インドキシルサルフェートおよびヒップレート；

（ｉｖ）ブチレート；セリン；アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；メタノール；３－ヒドロキシマンデレート；チロシン；トリゴネリン；β－アラニン；ヒスチジン；ジメチルアミン；ウレア；１,６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコー

ス；グルコース；エタノール；ベンゾエート；アセトン；トレオニン；２－ヒドロキシイソブチレート；クレアチニン；３－ヒドロキシフェニルアセテートおよび３－インドキシルサルフェート；
（ｖ）ブチレート；セリン；アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；メタノール；３－ヒドロキシマンデレート；チロシン；トリゴネリン；β－アラニン；ヒスチジン；ジメチルアミン；ウレア；１，６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコース；グルコース；エタノール；ベンゾエート；アセトン；トレオニン；２－ヒドロキシイソブチレート；クレアチニンおよび３－ヒドロキシフェニルアセテート；
（ｖｉ）ブチレート；セリン；アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；メタノール；３－ヒドロキシマンデレート；チロシン；トリゴネリン；β－アラニン；ヒスチジン；ジメチルアミン；ウレア；１，６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコース；グルコース；エタノール；ベンゾエート；アセトン；トレオニン；２－ヒドロキシイソブチレートおよびクレアチニン；
（ｖｉｉ）ブチレート；セリン；アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；メタノール；３－ヒドロキシマンデレート；チロシン；トリゴネリン；β－アラニン；ヒスチジン；ジメチルアミン；ウレア；１，６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコース；グルコース；エタノール；ベンゾエート；アセトン；トレオニンおよび２－ヒドロキシイソブチレート；
（ｖｉｉｉ）ブチレート；セリン；アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；メタノール；３－ヒドロキシマンデレート；チロシン；トリゴネリン；β－アラニン；ヒスチジン；ジメチルアミン；ウレア；１，６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコース；グルコース；エタノール；ベンゾエートおよびアセトン；
（ｉｘ）ブチレート；セリン；アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；メタノール；３－ヒドロキシマンデレート；チロシン；トリゴネリン；β－アラニン；ヒスチジン；ジメチルアミン；ウレア；１，６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコース；グルコース；エタノールおよびアセトン；
（ｘ）ブチレート；セリン；アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；メタノール；３－ヒドロキシマンデレート；チロシン；トリゴネリン；β－アラニン；ヒスチジン；ジメチルアミン；ウレア；１，６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコース；グルコース；エタノールおよびベンゾエート；
（ｘｉ）ブチレート；セリン；アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；メタノール；３－ヒドロキシマンデレート；チロシン；トリゴネリン；β－アラニン；ヒスチジン；ジメチルアミン；ウレア；１，６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコース；グルコースおよびエタノール；
（ｘｉｉ）ブチレート；セリン；アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；メタノール；３－ヒドロキシマンデレート；チロシン；トリゴネリン；β－アラニン；ヒスチジン；ジメチルアミン；ウレア；１，６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコースおよびグルコース；
（ｘｉｉｉ）ブチレート；セリン；アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；メタノール；３－ヒドロキシマンデレート；チロシン；トリゴネリン；β－アラニン；ヒスチジン；ジメチルアミン；ウレアおよび１，６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコース；
（ｘｉｖ）ブチレート；セリン；アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；メタノール；３－ヒドロキシマンデレート；チロシン；トリゴネリン；β－アラニン；ヒスチジン；ジメチルアミンおよびウレア；
（ｘｖ）ブチレート；セリン；アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；メタノール；３－ヒドロキシマンデレート；チロシン；トリゴネリン；β－アラニン；ヒスチジンおよびジメチルアミン；
（ｘｖｉ）ブチレート；セリン；アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；メタノール；３－ヒドロキシマンデレート；チロシン；トリゴネリン；β－

アラニンおよびヒスチジン；
（ｘｖｉｉ）ブチレート；セリン；アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；メタノール；３－ヒドロキシマンデレート；チロシン；トリゴネリンおよびβ－アラニン；
（ｘｖｉｉｉ）ブチレート；セリン；アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；メタノール；３－ヒドロキシマンデレート；チロシンおよびトリゴネリン；
（ｘｉｘ）ブチレート；セリン；アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；メタノール；３－ヒドロキシマンデレートおよびチロシン；
（ｘｘ）ブチレート；セリン；アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；メタノールおよび３－ヒドロキシマンデレート；
（ｘｘｉ）ブチレート；セリン；アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレートおよびメタノール；
（ｘｘｉｉ）ブチレート；セリン；アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジンおよび３－ヒドロキシブチレート；
（ｘｘｉｉｉ）ブチレート；セリン；アスパラギンおよびｐ－メチルヒスチジン；
（ｘｘｉｖ）ブチレート；セリンおよびアスパラギン；
（ｘｘｖ）ブチレートおよびセリン；および
（ｘｘｖｉ）ブチレート
からなる群より選択される一連の代謝産物のうち一または複数の代謝産物を含んでもよい。

【００６９】
ある実施態様にて、アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；３－ヒドロキシマンデレート；チロシン；トリゴネリン；ヒスチジン；ジメチルアミン；ウレア；１,６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコース；グルコース；ベンゾエート；アセトン；トレオニン；２－ヒドロキシイソブチレート；クレアチニン；３－ヒドロキシフェニルアセテート；３－インドキシルサルフェート；ヒップレート；および４－ヒドロキシフェニルアセテートからなる群より選択される一または複数の代謝産物の高濃度は、対象が腺腫様ポリープまたは過形成性ポリープのいずれかである、結腸直腸ポリープに罹患しているか、発症しやすくなっていることの指標である。上記されるように、「高濃度」は健康な対象の対応する尿代謝産物の濃度に相対するものである。

【００７０】
ある実施態様にて、ブチレート；セリン；メタノール；β－アラニン；エタノールおよびアスコルベートからなる群より選択される一または複数の代謝産物の低濃度は、対象が腺腫様ポリープまたは過形成性ポリープのいずれかである、結腸直腸ポリープに罹患しているか、発症しやすくなっていることの指標である。上記されるように、「低濃度」は健康な対象の対応する尿代謝産物の濃度に相対するものである。

【００７１】
腺腫様または過形成性のいずれかである、ポリープを有する対象における高および低尿代謝産物の濃度を表３に示す。

対象がＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに罹患しているか、または発症しやすくなっているかどうかの査定

【００７２】
本願発明は、対象がＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに罹患しているか、または発症しやすくなっているかどうかを査定する方法であって、（ａ）該対象からの尿試料を準備し；（ｂ）代謝産物プロファイルを該尿試料から得；（ｃ）該代謝産物プロファイルを基準となる代謝産物プロファイルと比較し；および（ｄ）工程（ｃ）の比較に基づいて、該対象がＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに罹患しているか、または発症しやすくなっているかどうかを査定する、方法を提供する。

【００７３】
尿試料は上記されるように得ることができる。対象から由来の代謝産物プロファイルは、上記されるように、選択される基準となる代謝産物プロファイルに含まれる、対象の尿試料に関する対応する情報を含有する。対象から由来の代謝産物プロファイルと、基準となる代謝産物プロファイルとの比較は、対象がＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに罹患しているか、または発症しやすくなっているかどうかの査定を可能とする。
【００７４】
単に説明に役立つ例によれば、該方法は対象がＣＲＣに罹患しているか、または発症しやすくなっているかどうかを査定する方法であってもよい。尿試料を採取し、以下の代謝産物：アジペート；３－ヒドロキシブチレート；クレアチン；グアニドアセテート；ジメチルアミン；ヒポキサンチン；ベンゾエート；Ｏ－アセチルカルニチン；ピルベート；メタノール；ラクテート；クレアチニン；キシロース；３－インドキシルサルフェート；トリゴネリン；タウリン；トレオニン；ｐ－メチルヒスチジン；グルコース；および４－ヒドロキシフェニルアセテートの濃度が測定される。次に、対象の尿中のこれら各々の代謝産物の濃度を、基準となる代謝産物プロファイルにおける対応する代謝産物の濃度と比較する。対象の代謝産物プロファイルにおけるアジペート、３－ヒドロキシブチレート、クレアチン、グアニドアセテート、ジメチルアミン、ベンゾエート、Ｏ－アセチルカルニチン、ラクテート、キシロース、３－インドキシルサルフェート、トリゴネリン、タウリン、トレオニン、ｐ－メチルヒスチジンおよび４－ヒドロキシフェニルアセテートの一または複数の、基準となる代謝産物プロファイルにおける濃度よりも高い濃度の検出は、対象がＣＲＣに罹患しているか、または発症しやすくなっていることの指標であってもよい。

診断用キット
【００７５】
本願発明はまた、対象がＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに罹患しているか、または発症しやすくなっているかどうかを査定するためのキットを提供する。かかるキットは対象の尿試料中の一または複数の代謝産物の存在および／または濃度を検出するための一または複数の試薬を含んでもよく、および対象がＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに罹患しているか、または発症しやすくなっているかどうかを査定するためのキットの使用のための説明書を含んでもよい。
【００７６】
尿試料が研究室のＮＭＲ分光計で処理される場合に最も信頼性のある結果が得られる可能性が高い。例えば、尿試料は医師の診療室で対象より得られてもよく、ついでさらなる試験のために病院または民間の医療研究所に送られてもよい。しかしながら、多くの場合、医師の診療室で直ちに結果が提供されるか、または対象が家庭で試験を行い得ることが望ましい。ある場合には、手助けまたは指示なしで、対象により携帯され、予め梱包された、使い捨ての、利用可能である試験のための必要性が、高い精度よりも重要であるかもしれない。多くの場合、特に医師が追跡調査する場合、感度および／または特異性が減少した、予備試験であっても十分でありうる。かくして、キットの形態にて提示されるアッセイは、相対的に少ない数の代謝産物の検出および測定に関与し、そのアッセイの複雑性および費用を軽減させうる。
【００７７】
本願明細書に記載されるような尿試料の検出能を有する尿アッセイの形態が使用されてもよい。典型的には、該アッセイは、例えば、尿代謝産物が、濃度または量にて、所定の閾値よりも高いか低いかどうかをある程度で定量するであろう。かかるキットはテストストリップ、ディップ・スティック、カセット、カートリッジ、チップベースのまたはビーズベースのアレイ、マルチウェルプレートまたは一連の容器等の形態を取りうる。一または複数の試薬が選択された尿代謝産物の存在および／または濃度および／または量を検出するために提供される。対象の尿はアッセイに直接分配されてもよく、あるいは貯蔵された試料より間接的に分配されてもよい。所定の閾値より上または下の代謝産物の有無は、

例えば、発色、蛍光、電気化学発光または他のアウトプット、例えば酵素連結免役アッセイ（ＥＬＩＳＡ）などの酵素免役アッセイ（ＥＩＡ）にて表示されてもよい。

【００７８】

一の実施態様にて、キットは、例えばチップ、スライド、アレイ等などの固体基質と、該基質の所定の位置に固定された、一または複数の尿代謝産物の検出および定量能を有すとる試薬とからなっていてもよい。一の説明に役立つ例として、尿試料中の、アジペート；３－ヒドロキシブチレート；クレアチン；グアニドアセテートおよびジメチルアミンの濃度を検出および定量するために、チップは試薬を別々の所定の位置に固定して提供され得る。上記されるように、これらの高レベルの代謝産物がＣＲＣの対象の尿にて見出された。該チップは、一または複数のこれらの代謝産物の濃度が閾値を超え、その閾値が健康な対象の指標である代謝産物の濃度と、ＣＲＣに罹患しているか、発症しやすくなっている対象の濃度の間を区別するように選択される場合のみ、検出可能なアウトプット（例えば、色相変化）が得られるように構成されてもよい。かくして、色相変化などの検出可能なアウトプットの存在は、尿試料が顕著に高いレベルの一または複数の関連する尿代謝産物を含有する、直接的な指標であり、対象がＣＲＣに罹患しているか、発症し易くなっていることを示す。

ＣＲＣまたは結腸直腸ポリープの査定を行うためのシステム

【００７９】

一の実施態様にて、本願発明は、対象がＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープに罹患しているか、または発症し易くなっているかどうかを査定するためのシステムを提供する。図２９に示されるように、かかるシステムは：

（ａ）対象におけるＣＲＣ状態を査定するための制御ユニットおよび記憶ユニットを含む、ＣＲＣ－および／または結腸直腸ポリープ－査定装置と；

（ｂ）相互通信的に連結されている、対象から由来の尿試料中の代謝産物の存在および／または濃度および／または量についてのデータを提供する情報通信末端装置とを含む、システムであって、

ここで、該情報通信末端装置が：

（ａ）試料中の代謝産物の存在および／または濃度および／または量についてのデータをＣＲＣ－および／または結腸直腸ポリープ－査定装置に伝達するデータ送信ユニット；および

（ｂ）ＣＲＣ－および／または結腸直腸ポリープ－査定装置から伝達された対象のＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープの状態の査定結果を受信する査定結果受信ユニットを含み、

ここで、ＣＲＣ－および／または結腸直腸ポリープ－査定装置の制御ユニットが：

（ａ）情報通信末端装置から伝達された試料の代謝産物の濃度および／または量についてのデータを受信するデータ受信ユニット；

（ｂ）データ受信ユニットによって受信された試料中の代謝産物の濃度および／または量の値と、記憶ユニットに格納された代謝産物の濃度および／または量を説明変数として用いる多変量判別との両方に基づいて、多変量判別の値である、判別値を計算する判別値計算ユニット；

（ｃ）判別値計算ユニットで計算された判別値に基づいて、対象中のＣＲＣまたは結腸直腸ポリープの状態を査定する判別値基準査定ユニット；および

（ｄ）判別値基準査定ユニットによって得られた対象の査定結果を情報通信末端装置に伝達する査定結果送信ユニットを含む。

医薬および／または物理的処置および／または外科的処置の効能の評価

【００８０】

ＣＲＣ、結腸直腸ポリープおよび／または腺腫様ポリープに対する潜在的な医薬および／または新規な物理的および／または外科的処置の効果の同定および評価には、メタボロ

ミクス解析が理想的である。尿試料は、本願明細書に上記される方法により、処置の前後で対象から１回または複数回採取され得る。処置は、一または複数の投与で、一または複数の医薬を対象に投与し、一または複数の物理的および／または外科的処置を対象に実施することを含みうる。医薬投与は、限定されないが、注射、経口投与、パッチまたは軟膏塗布を含む、多くの異なる方法にてなされうる。

【００８１】

試料より得られる代謝産物プロファイルは、相互に、および／またはＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない対象から由来の代謝産物プロファイルと比較され得る。該比較は、対象の尿試料中の代謝産物プロファイルの変化を通して、医薬および／または物理的処置および／または外科的処置の効能を示しうる。また、対象の併存疾患および薬物処置をその後の解析で研究し、そのメタボロミクス試験結果における効果を、具体的にはそれらが不一致な結果に寄与するかどうかを測定しうる。加えて、ＣＲＣ試料の代謝産物プロファイルが、手術および組織学的知見と相関し、ＣＲＣ位置または段階が代謝産物プロファイルを変化させうるかどうかを決定しうる。

【００８２】

本願発明は次の実施例によりさらに説明されるが、これは何ら本願発明を制限するものではない。

実施例１　ＣＲＣ群の正常な群に対する査定

【００８３】

正常な群の対象が、結腸直腸癌の家族歴または個々の結腸直腸ポリープの病歴に基づいて、ＣＲＣの平均的または高い危険に曝されていると考えられる１２００人の無症候性対象の研究を基礎とする集団より補充された。ＣＲＣ群の対象はすべて新たにＣＲＣと診断された。

【００８４】

ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない４４４人の対象を選択し、正常な群として分類した。７７人のＣＲＣ対象をＣＲＣ群と分類した。臨床情報を研究用アンケートで取得し、医療用アンケートを補完した対象をＦＯＢＴ、ＦＩＴおよび結腸内視鏡検査に付し、分類分けを行った。

【００８５】

尿試料を２群の対象より収集した。該尿試料を収集から２４時間以内に－８０℃で凍結させた。尿試料の収集容器にアジ化ナトリウム粉末を予め充填し、尿中での細菌増殖を停止させ、－８０℃で凍結するまで待機した。

【００８６】

尿試料をＮＭＲデータ収集に付す２４時間前にバイオフード（biohood）中室温で解凍させた。非自動式（手動式）ＮＭＲ取得では、５８５μＬの各試料を６５μＬの、９９％D_2O中５ｍＭナトリウム２,２－ジメチル－２－シラペンタン－５－スルホネート（ＤＳＳ）、１００ｍＭイミダゾールおよび０.２％アジ化ナトリウムからなる内部標体（Chenomx Inc.、Edmonton、AB）で希釈し、総容量を６５０μＬとし、４℃で貯蔵した。自動式（ロボット）ＮＭＲ取得では、６７５μＬの各試料を７５μＬのケノムックス社の同じ内部標体で希釈し、総容量を７５０μＬとし、４℃で貯蔵した。ＮＭＲデータ取得の日に、各試料のｐＨを測定した。種々の濃度のＨＣｌおよびＮａＯＨを該試料に添加し、ｐＨを６.７と６.８の間にし、化学シフトがｐＨで変化する場合に、化学交換を最小限にした。非自動式ＮＭＲ用の試料では、６００μＬのアリコートを５ｍｍのＮＭＲ管に入れ、蓋をし；自動式ＮＭＲの試料では、７００μＬを用いた。

【００８７】

手動式／非自動式モード：カナディアン・ナショナル・ハイ・フィールドＮＭＲセンター（ＮＡＮＵＣ）にて、バリアンＶＮＭＲＳツーチャネルコンソールを備えたオックスフォード６００Ｈｚ　ＮＭＲ分光計を用い、ＲＨＥＬ４ホストコンピュータをＶＮＭＲＪソフトウェアバージョン２.２で動かし、一次元ＮＭＲスペクトルを取得した。試料（６００μＬ）を深さゲージにて６６ｍｍの深さにセットし、ついで分光計に挿入した。すべて

の試料を７２２５.４３Ｈｚの掃引幅（ｓｗ）で動かした。飽和振動数（ｓｆｒｑ）、トランスミッターオフセット（ｔｏｆ）およびパルス幅（ｐｗ）はすべて、各セットの試料の試験を開始する際に個々に修正した。ｔｏｆは－２１３から－２１５Ｈｚの範囲にありｆおよび６から８マイクロ秒の範囲にあった。許容されるライン幅値が５０％（＜１．０Ｈｚ）、０．５５％（＜１２．０Ｈｚ）および０．１１％（＜２０．０Ｈｚ）のピークの相対高で得られるまで、シムを最適化した。試料を後処理する間に、ゼロ充填を用い、実際の取得データポイントを次の２の最も大きな因子にまで増加させた。非重み関数を適用した。２Ｄ－１Ｈ、１Ｈ－ＭｏＥＳＹパルスシーケンスの一次増加を１Ｈ－ＮＭＲ（水素－１核磁気共鳴）データの取得のため、および溶媒シグナルを抑制するために利用した。実験は９９０ミリ秒の飽和前時間（約８０ＨｚガンマＢ１）と共に１００ミリ秒の混合時間を含有した。スペクトルを２５℃で３．５分間にわたって合計３２のスキャンを通して集め；また、合計で５秒のリサイクルの遅れを用いた。

【００８８】

自動式モード：ｉ）７００μＬの試料を用いること、およびｉｉ）付加的な３０秒間の平衡時間でＮＭＲにて試料を２５℃に平衡にすることを除いて、手動式モードにて用いたのと正確に同じ実験パラメータを用いて自動式実験を行った。すべての試料の操作はバリアン７６８ＡＳ操作ロボットを用いて行われた。バッチの最初の試料に手動で満足の行くライン幅値までシムを入れ、その後の試料に自動的にシムを入れた。許容されるライン高値に合致しないスペクトルは廃棄し、試料を再び実験した。

【００８９】

スペクトルが得られた後、手動および自動式モードの両方から得られた試料をガラスパスツールピペットでＮＭＲ管より取り出し、エッペンドルフ管に移した。次に、各試料のｐＨを再びチェックし、ｐＨが有意にシフトしなかったことを保証した。試料を－８０℃の冷凍庫で再び貯蔵した。

【００９０】

スペクトルが得られたならば、代謝産物の定量を、ケノムックスＮＭＲスイートｖ４．６ソフトウェア（Chenomx、Inc．Edmonton、Canada）を用いて行い、既知の基準シグナル（この場合、ＤＳＳ）の積分値と、化合物のライブラリーより誘導されるシグナルとを比較し、基準シグナルに相対的な濃度を決定した。一の個体で定量し、別の個体で確認し、精度を最適化する。

【００９１】

２４０種以上の代謝産物が考慮され、７２種が有意であることが判明し、すなわち、化合物ライブラリーの中で７２種の代謝産物のスペクトルピークが該試料のスペクトルにて同定された：１,６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコース、１－メチルニコチンアミド、２－ヒドロキシイソブチレート、２－オキソグルタレート、３－アミノイソブチレート、３－ヒドロキシブチレート、３－ヒドロキシイソバレレート、３－ヒドロキシマンデレート、３－ヒドロキシフェニルアセテート、３－インドキシルサルフェート、４－ヒドロキシフェニルアセテート、アセテート、アセトン、アジペート、アラニン、アスコルベート、アスパラギン、ベンゾエート、ベタイン、ブチレート、カルニチン、シトレート、クレアチン、クレアチチニン、ＤＳＳ（Chemical Shape Indicator）、ジメチルアミン、エタノール、ホルメート、ガラクトース、グルコース、グルタミン、グリセロール、グリシン、グリコレート、グアニドアセテート、ヒップレート、ヒスチジン、ヒポキサンチン、イブプロフェン、イソロイシン、ラクテート、ロイシン、リシン、マンニトール、メタノール、メチルグアニジン、Ｎ,Ｎ－ジメチルグリシン、Ｏ－アセチルカルニチン、パントテネート、プロピレングリコール、ピログルタメート、ピルベート、サリチルレート、セリン、スクシネート、シュークロース、タートレート、タウリン、トレオニン、トリゴネリン、トリメチルアミン、トリメチルアミンＮ－オキシド、チロシン、ウラシル、ウレア、バリン、キシロース、シス－アコニテート、トランス－アコニテート、β－アラニン、Π－メチルヒスチジン、Ｔ－メチルヒスチジン。

【００９２】

代謝産物の濃度を対数変換して該濃度を正規化した。正常な代謝作用を生成しない、それらの代謝産物、すなわち、イブプロフェンおよびサリチルレートなどの生体異物は除外した。内部標準ＤＳＳも解析にて排除し、６９種の代謝産物が基準となる代謝産物プロファイルとして得られた。

【００９３】

ＣＲＣ群から由来の試料中の代謝産物の測定結果を正常な群からの試料の代謝産物の測定結果と比較した。Ｓｉｍｃａ－Ｐ＋ｖ１２．０．１ソフトウェア（Umetrics、Umea、Sweden）を用いて多変量統計的解析を行い、一連のデータ群の間で生じる差異を同定した。これらの解析はＰＬＳ－ＤＡおよびＯＰＬＳを含んだ。

【００９４】

さらなるデータ解析を行い、ＶＩＰプロットにより、どの特異的代謝産物がＣＲＣ群と正常な群の試料間でのデータの区別に最も寄与しているかを決定した。ＶＩＰ評点で１より大きいと同定された代謝産物は、アジペート、３－ヒドロキシブチレート、クレアチン、グアニドアセテート、ジメチルアミン、ヒポキサンチン、ベンゾエート、Ｏ－アセチルカルニチン、ピルベート、メタノール、ラクテート、クレアチニン、キシロース、３－インドキシルサルフェート、トリゴネリン、タウリン、スレオニン、Π－メチルヒスチジン、グルコース、４－ヒドロキシフェニルアセテートであった。結果を６９種の代謝産物の一覧と一緒に表１にて要約する。

【００９５】

以下の査定を２つの異なる代謝産物プロファイル、一方は６９種すべての代謝産物がＣＲＣ群と正常な群の区別について有意であることが判明し、他方は２０種の代謝産物が１より大きなＶＩＰ値を有することが判明した、プロファイルで行った。

【００９６】

ＶＩＰプロットはＳｉｍｃａ－Ｐ＋を用いて作成され、それはいずれの代謝産物が正常な群およびＣＲＣ群の間の区別に最も大きく寄与するかを説明する（図１および２）。

【００９７】

二成分分離を用いて、図３および４に示され、Ｓｉｍｃａ－Ｐ＋１２に実装されるＯＰＬＳ散布プロットは、正常な群を灰色四角として表し、ＣＲＣ群を黒丸として表す。いくらか重複しているにも拘わらず、２つの群は、一般に、プロットの異なった側（右側および左側）に現れた。

【００９８】

ＰＬＳモデルの２次元散布プロットが図５および６に示された。各プロットにて、正常な群は灰色四角であり、ＣＲＣ群は黒丸であった。正常な群とＣＲＣ群のＯＰＬＳ散布プロットについての同様の分別を見ることが出来た。ＣＲＣ群と正常な群の間で重なる部分があったとしても、２つの群は各プロットの異なった側（上端と下端）に出現する。

【００９９】

感度および特異性データを作成するために、観察されたデータに対する推定されるデータのプロットをＯＰＬＳモデルで作成し（図７および８）、２つの群が重なっている、推定される値についての任意のカットオフ点（ＹＰｒｅｄ）を選択した（図７および８）。正常な群を示す、カットオフの左側にある灰色四角はＴＮであり、カットオフの右側にある灰色四角はＦＰであった。ＣＲＣ群を示す、カットオフの左側にある黒丸は誤認陰性（ＦＮ）であり、右側にある黒丸は真性陽性（ＴＰ）であった。感度および特異性データを表２にて要約した。

【０１００】

表２のモデル欄は、どの代謝産物を用いてモデルを構築したかを示した。「メインモデル」なる語は、６９種すべての代謝産物を含有するモデルに言及した。カットオフ欄はＲＯＣ曲線の特定のカットオフ点に相当した。感度および特異性は該試験が如何に正確で的確であるかの尺度である。ＲＯＣ曲線は該モデルがどれくらい強固であるかの尺度である。R^2YおよびQ^2は、数値が高ければ高いほど、そのモデルが優れていることを意味する、構成されたモデルの質の尺度である。負の数は該モデルが使用に適さないことを意味

する。

【０１０１】

表２から、０．１１４１８４－０．３０２３３１の範囲にあるカットオフ点で、１より大きなＶＩＰ評点の代謝産物を用いた場合に、８７．１８－２５．６４％の範囲にある感度、および５４．０３－９８．１０％の範囲にある特異性の結果が得られるであろう。同様に、異なるカットオフ点を代謝産物の多数の部分集合に用いることができ、それはまた代謝産物の異なる部分集合についても表２にて観察され得る。例えば、上位１５の代謝産物を用いた場合、０．１２０７１７－０．３２６１６８にあるカットオフの範囲、７９．４９－２０．５１％にある感度範囲および３４．１２－９９．５３％にある特異性範囲を得ることができる。

【０１０２】

表２から由来のデータについて、ＳＴＡＴＡ１０．０（College Station、Texas）を用いて感度に対する１－特異性のＲＯＣ曲線をプロットした（図９および１０）。図に示されるＲＯＣ曲線は、各々、０．９１７８および０．８４６５のＡＵＣ評点を有した。この結果は、６９種の代謝産物のうち、１よりも大きなＶＩＰ値を有する２０種の代謝産物からなる代謝産物プロファイルを用いて、６９種の代謝産物からなる代謝産物プロファイルがより正確な査定を提供するかもしれないが、対象がＣＲＣに罹患しているか、または発症しやくすなっているかどうかを査定しうることを示した。表２はまた、上から高いＶＩＰ値を有する５種の代謝産物であっても、対象がＣＲＣに罹患しているか、または発症しやくすなっているかどうかを査定するのに用いることができることを示す。

実施例２　ポリープ群に対する正常な群の査定

【０１０３】

正常な群とポリープ群の対象が、ＣＲＣの家族歴または個々の結腸直腸ポリープの病歴に基づいて、ＣＲＣの平均的または高い危険に曝されていると考えられる１２００人の無症候性対象の研究を基礎とする集団より補充された。医療用アンケートで補完した対象をＦＯＢＴ、ＦＩＴおよび結腸内視鏡検査に付し、対象の分類を決定した。ポリープ群の一の対象はＣＲＣであることが判明し、該試験より排除した。

【０１０４】

ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない４４４人の対象を選択し、正常な群として分類した。ポリープ群は２３６人の管状腺、管状絨毛腺、絨毛腺腫および過形成性ポリープからなる。

【０１０５】

尿試料の収集、試料の処理、ＮＭＲデータ取得および得られたデータの解析について、「癌群の正常な群に対する査定」にて上記される方法に従った。

【０１０６】

２４０種以上の代謝産物が考慮され、７２種が有意であることが判明し、すなわち、化合物ライブラリーのうち７２種の代謝産物のスペクトルのピークが研究用試料のスペクトルで同定された：１,６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコース、１－メチルニコチンアミド、２－ヒドロキシイソブチレート、２－オキソグルタレート、３－アミノイソブチレート、３－ヒドロキシブチレート、３－ヒドロキシイソバレレート、３－ヒドロキシマンデレート、３－ヒドロキシフェニルアセテート、３－インドキシルサルフェート、４－ヒドロキシフェニルアセテート、アセテート、アセトン、アジペート、アラニン、アスコルベート、アスパラギン、ベンゾエート、ベタイン、ブチレート、カルニチン、シトレート、クレアチン、クレアチニン、ＤＳＳ（Chemical Shape Indicator）、ジメチルアミン、エタノール、ホルメート、ガラクトース、グルコース、グルタミン、グリセロール、グリシン、グリコレート、グアニドアセテート、ヒップレート、ヒスチジン、ヒポキサンチン、イブプロフェン、イソロイシン、ラクテート、ロイシン、リシン、マンニトール、メタノール、メチルグアニジン、Ｎ,Ｎ－ジメチルグリシン、Ｏ－アセチルカルニチン、パントテネート、プロピレングリコール、ピログルタメート、ピルベート、サリチルレート、セリ

ン、スクシネート、シュークロース、タートレート、タウリン、トレオニン、トリゴネリン、トリメチルアミン、トリメチルアミンＮ－オキシド、チロシン、ウラシル、ウレア、バリン、キシロース、シス－アコニテート、トランス－アコニテート、β－アラニン、Π－メチルヒスチジン、Τ－メチルヒスチジン。

【０１０７】

代謝産物の濃度を対数変換し、該濃度を正規化した。正常なヒト代謝作用の産生物でないそれらの代謝産物、すなわち、イブプロフェンおよびサリチルレートなどの生体異物を排除した。内部標体ＤＳＳも解析にて排除し、６９種の代謝産物を基準となる代謝産物プロファイルとして得た。

【０１０８】

ＶＩＰ評点が１より大きいと同定された代謝産物は、ブチレート；セリン；アスパラギン；ｐ－メチルヒスチジン；３－ヒドロキシブチレート；メタノール；３－ヒドロキシマンデレート；チロシン；トリゴネリン；β－アラニン；ヒスチジン；ジメチルアミン；ウレア；１,６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコース；グルコース；エタノール；ベンゾエート；アセトン；トレオニン；２－ヒドロキシイソブチレート；クレアチニン；３－ヒドロキシフェニルアセテート；３－インドキシルサルフェート；ヒップレート；アスコルベート；および４－ヒドロキシフェニルアセテートである。結果を６９種の代謝産物の一覧と一緒に表３にて要約した。

【０１０９】

以下の解析を２つの異なる代謝産物プロファイル、一方は６９種すべての代謝産物がポリープ群と正常な群の区別について有意であることが判明し、他方は２６種の代謝産物が１より大きなＶＩＰ値を有することが判明した、プロファイルで行った。

【０１１０】

どの代謝産物が正常な群とポリープ群の区別に最も寄与しているかを説明するのにＶＩＰプロットを作成した（図１１および１２）。その結果としてのＯＰＬＳ（図１３および１４）、ＰＬＳ－ＤＡ２－次元散布プロット（図１５および１６）、観察の推定に対するプロット（図１７および１８）、ＲＯＣ曲線（図１９および２０）および感度＆特異性データ（表４）を生成した。

【０１１１】

ＯＰＬＳ散布プロットにて、正常な群を灰色四角で、ポリープ群を黒色菱形で示した。図１３および１４は、たとえ２つの群の間で重なりがあったとしても、ポリープ群は集まってクラスターを形成し、正常な群もまた集まってクラスターを形成することを示し、それらは各プロットの異なる（右および左）側に見られた。

【０１１２】

ＰＬＳ－ＤＡ散布プロットにて、正常な群を灰色四角で、ポリープ群を黒色菱形で示した。図１５および１６は、たとえ２つの群の間で重なりがあったとしても、ＯＰＬＳ散布プロットと同様に、ポリープ群はプロットの頂側に集まってクラスターを形成し、正常な群は底側に集まってクラスターを形成することを示した。

【０１１３】

表４から、９４－５７％の感度範囲および４０－７８％の特異性範囲は、０.２５－０.４５のカットオフ範囲で得られるであろう。スクリーニング試験のセッティングでは、低いＦＮ割合が低いＦＰ割合よりも重要である。というのも、高感度は低特異性の犠牲の下に達成され得るからである。この場合には、０.３のカットオフを用いて、８８％の感度および５１％の特異性を達成することができた。対照的に、正常な群とポリープ群の試料からなる５２人の対象の予備解析は、ＦＯＢＴで明らかにされ、９％の感度および１００％の特異性を有した。

【０１１４】

図１９および２０のＲＯＣ曲線は、各々、０.７６７３および０.７０１５のＡＵＣ評点を有した。この結果は、６９種のうち、ＶＩＰ値が１よりも大きい２６種の代謝産物からなる代謝産物プロファイルがまた、６９種の代謝産物からなる代謝産物プロファイルはよ

り正確な査定を提供しうるが、対象が結腸直腸ポリープに罹患しているかどうかを査定するのに使用しうることを示した。表４はまた、より高いＶＩＰ値を有するたとえ５種の代謝産物であっても、対象が結腸直腸ポリープに罹患しているか、発症し易いかどうかを査定するのに使用しうることを説明する。

実施例３　腺腫様ポリープ群の正常な群に対する査定

【０１１５】

正常な群と腺腫群の対象が、ＣＲＣの家族歴または個々の結腸直腸ポリープの病歴に基づいて、ＣＲＣの平均的または高い危険に曝されていると考えられる１２００人の無症候性対象の研究を基礎とする集団より補充された。

【０１１６】

ＣＲＣおよび／または結腸直腸ポリープでない４４４人の健康な対象を選択し、正常な群として分類した。腺腫群は腺腫様ポリープの１６２人の対象からなる。臨床情報は研究用アンケートから得、医療用アンケートで補完した対象をＦＯＢＴ、ＦＩＴおよび結腸内視鏡検査に付し、分類を決定した。

【０１１７】

尿試料の収集、試料の処理、ＮＭＲデータ取得および得られたデータの解析について、「癌群の正常な群に対する査定」にて上記される方法に従った。

【０１１８】

２４０種以上の代謝産物が考慮され、７２種が有意であることが判明し、すなわち、化合物ライブラリーのうち７２種の代謝産物のスペクトルのピークが研究用試料のスペクトルで同定された：１,６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコース、１－メチルニコチンアミド、２－ヒドロキシイソブチレート、２－オキソグルタレート、３－アミノイソブチレート、３－ヒドロキシブチレート、３－ヒドロキシイソバレレート、３－ヒドロキシマンデレート、３－ヒドロキシフェニルアセテート、３－インドキシルサルフェート、４－ヒドロキシフェニルアセテート、アセテート、アセトン、アジペート、アラニン、アスコルベート、アスパラギン、ベンゾエート、ベタイン、ブチレート、カルニチン、シトレート、クレアチン、クレアチニン、ＤＳＳ（Chemical Shape Indicator）、ジメチルアミン、エタノール、ホルメート、ガラクトース、グルコース、グルタミン、グリセロール、グリシン、グリコレート、グアニドアセテート、ヒップレート、ヒスチジン、ヒポキサンチン、イブプロフェン、イソロイシン、ラクテート、ロイシン、リシン、マンニトール、メタノール、メチルグアニジン、Ｎ,Ｎ－ジメチルグリシン、Ｏ－アセチルカルニチン、パントテネート、プロピレングリコール、ピログルタメート、ピルベート、サリチルレート、セリン、スクシネート、シュークロース、タートレート、タウリン、トレオニン、トリゴネリン、トリメチルアミン、トリメチルアミンＮ－オキシド、チロシン、ウラシル、ウレア、バリン、キシロース、シス－アコニテート、トランス－アコニテート、β－アラニン、Π－メチルヒスチジン、Ｔ－メチルヒスチジン。

【０１１９】

代謝産物の濃度を対数変換し、該濃度を正規化した。正常なヒト代謝作用の産生物でないそれらの代謝産物、すなわち、イブプロフェンおよびサリチルレートなどの生体異物を排除した。内部標体ＤＳＳも解析にて排除し、６９種の代謝産物を基準となる代謝産物プロファイルとして得た。

【０１２０】

ＶＩＰ評点が１より大きいと同定された代謝産物は、ブチレート、セリン、アスパラギン、Π－メチルヒスチジン、３－ヒドロキシブチレート、メタノール、３－ヒドロキシマンデレート、チロシン、トリゴネリン、β－アラニン、ヒスチジン、ジメチルアミン、ウレア、１,６－アンヒドロ－β－Ｄ－グルコース、グルコース、エタノール、ベンゾエート、アセトン、スレオニン、２－ヒドロキシイソブチレート、クレアチニン、３－ヒドロキシフェニルアセテート、３－インドキシルサルフェート、ヒップレート、アスコルベート、４－ヒドロキシフェニルアセテートである。結果を６９種の代謝産物の一覧と一緒に

表５にて要約した。

【０１２１】

以下の解析を２つの異なる代謝産物プロファイル、一方は６９種のすべてが重要な代謝産物であり、他方は１７種の代謝産物が１より大きなＶＩＰ値を有する、プロファイルで行った。

【０１２２】

どの代謝産物が正常な群と腺腫群との間の区別に最も寄与しているかを説明するのにＶＩＰプロットを作成した（図２１および２２）。その結果としてのＯＰＬＳ（図２３）、ＰＬＳ散布プロット（図示せず）、観察の推定に対するプロット（図２４および２５）、ＲＯＣ曲線（図２６および２７）および感度＆特異性データ（表６）を生成した。

【０１２３】

ＯＰＬＳ散布プロットにて、正常な群を灰色四角で、ポリープ群を黒色菱形で示した。図２３は、たとえ２つの群の間で重なりがあったとしても、ポリープ群は集まってクラスターを形成し、正常な群もまた集まってクラスターを形成することを示し、それらはプロットの異なる（右および左）側に見られた。ＶＩＰ値が１よりも大きい１７種の代謝産物についてのＯＰＬＣ散布プロットは示されていない。

【０１２４】

ＰＬＳ－ＤＡ散布プロットにて、正常な群を灰色四角で、ポリープ群を黒色菱形で示した。たとえ２つの群の間で重なりがあったとしても、ＯＰＬＳ散布プロットと同様に、ポリープ群はプロットの頂側に集まってクラスターを形成し、正常な群は底側に集まってクラスターを形成する。

【０１２５】

表６から、６５.５５－５.８８％の感度範囲および５０.７１－９８.５８％の特異性範囲は、ＶＩＰ評点が１よりも大きな代謝産物について、０.３２９７９１－０.５７７３９７のカットオフ範囲で得られるであろう。スクリーニング試験のセッティングでは、低いＦＮ割合が低いＦＰ割合よりも重要である。というのも、高感度は低特異性の犠牲の下に達成され得るからである。この場合には、０.３２９７９１のカットオフを用いて、６５.５５％の感度および５０.７１％の特異性を達成することができた。対照的に、５２人の正常なおよび結腸直腸ポリープの試料の予備解析は、ＦＯＢＴで明らかにされ、９％の感度および１００％の特異性を有した。

【０１２６】

図２６および２７のＲＯＣ曲線は、各々、０.７５２４および０.６９３７のＡＵＣ評点を有した。この結果は、６９種のうち、ＶＩＰ値が１よりも大きい１７種の代謝産物からなる代謝産物プロファイルがまた、６９種の代謝産物からなる代謝産物プロファイルはより正確な査定を提供しうるが、対象が腺腫様ポリープに罹患しているかどうかを査定するのに使用しうることを示した。表６はまた、より高いＶＩＰ値を有するたとえ５種の代謝産物であっても、対象が腺腫様ポリープに罹患しているか、発症し易いかどうかを査定するのに使用しうることを説明する。

実施例４　腺腫ポリープ群の過形成性ポリープ群に対する査定

【０１２７】

過形成性ポリープの対象から由来の合計１１０の尿試料を、盲目的に、実施例３に記載の正常な群に対する腺腫モデルに導入した。解析結果は、過形成性ポリープの代謝産物プロファイルが正常な群のプロファイルよりも腺腫様群のプロファイルとより類似していることを示した（図２９）。このことはさらにＯＰＬＳモデルを過形成性ポリープと腺腫様ポリープの間で確立する試みにより確認された。その二群を分ける有意義なモデルは構成され得なかった（R^2Y＝０.１２６、Q^2＝－０.０７７１）。

【０１２８】

この結果は過形成性ポリープが腺癌様ポリープのような前癌状態かもしれず、前癌メタロボミクスのはっきりした特徴を表すことを示唆する。

実施例５　解析方法およびその適用
解析方法
【０１２９】
ＰＬＳ（従来法）：従来のＰＬＳを２ブロック（Ｘ／Ｙ）回帰プログラムに適用する。それはＹのモデルを構築するのにＸを用いており、その目的は新しい試料を予測セットにて前者から後者を予測することである。その意味で、ＰＬＳは一方向、すなわち、Ｘ→Ｙであるが、その逆は成立しない。
【０１３０】
Ｘが、例えば分光分析データ、工程のリーディングまたは生物分析プラットフォームからの測定結果からなる場合、Ｙと一次的に関連付けられない体系的変化がＸに存在するかもしれない。Ｘのかかる可変性は、一般に、Ｙ－直交変化と言われる。ＸのＹ－直交変化はＰＬＳモデルの予測能に影響を及ぼさないが、モデルの読み取りに負の影響を与えるかもしれない。評点とローディングの一致がＸのＹ－直交変化の存在で乱される。
【０１３１】
ＯＰＬＳ：ＯＰＬＳ法はＰＬＳ法の変法であり、Ｙに対して直交するＸの変化を処理するように設計されている。それは統合された直交シグナル修正（ＯＳＣ）フィルターで管理されたＰＬＳ回帰法への拡張であり、無関係のシグナルを除去し、クラス内にある変化の情報をもたらすものである。ＯＰＬＳはＸの体系的変化を２つの部分、Ｙと一次的に関連付けられる部分（したがって、予測可能な部分）と、Ｙと直交する部分に分ける。ＸにおけるＹの予測変化は予測成分でモデル化される。Ｙに直交するＸにおける変化は直交成分によりモデル化される。Ｘ－データのこの区分化はモデルの透明性および読み取りの改善をもたらすが、予測能を変えるものではない。ＰＬＳと同様に、ＯＰＬＳは、そのスコープがＸ→Ｙの関係にある、一方向的方法である。
【０１３２】
ＯＰＬＳ散布プロット：該散布プロットはＯＰＬＳモデルのものである。
【０１３３】
Ｏ２ＰＬＳ：Ｏ２ＰＬＳはＯＰＬＳを一般化したものである。ＰＬＳおよびＯＰＬＳと異なり、Ｏ２ＰＬＳは双方向性、すなわち、Ｘ←→Ｙであり、かくしてＸはＹを予測するのに用いることができ、ＹはＸを予測するのに使用され得る。加えて、Ｏ２ＰＬＳを用いて、ＸおよびＹにおける体系的変化を３つの部分：（ｉ）Ｘ／Ｙ共有の予測変化、（ｉｉ）ＸにおけるＹ－直交変化、および（ｉｉｉ）ＹにおけるＸ－無関係変化に区分化することも可能である。
【０１３４】
図３０は２つのデータ表を相互に関連付けるＯ２ＰＬＳの概略図である。ＸにおけるＹ－直交変化（図の左側）は、Ｙにて対応する構造に対して直交的に変化している、Ｘにおける観察の変化を表す。この変化はＸに独特である。Ｘ／Ｙ共有の予測変化（図の中央）はＸおよびＹの間の予測変化を記載し、その情報は重なっている。ＹにおけるＸ－無関係変化（図の右側）は、Ｘにて対応する構造に対して直交的に変化している、Ｙにおける観察の変化に対応する。この変化はＹに対して独特である。
【０１３５】
無関係の変化と区別されるＸ／Ｙ共有の予測変化を読み取る能力は、モデルの読み取りが精緻化かつ簡易化されていることを暗示する。さらには、シングル－ｙのケースでは、ＯＰＬＳおよびＯ２ＰＬＳは同一であることに注意すべきである。そのようなモデルでは、共有Ｘ／Ｙ予測変化を表す一の予測成分があるに過ぎない。
【０１３６】
ＰＬＳ－ＤＡ散布プロット：この散布プロットは部分最小二乗判別解析（ＰＬＳ－ＤＡ）モデルのものである。従来のＰＬＳは、２つのデータ表、ＸおよびＹの間に量的関係がある場合に使用される；それを用いてＹのモデルを構築するものであり、その目的は新しい試料を予測セットにてＸからＹを予測することである。それは、多次元で、複雑なデー

タセットをより扱いやすいデータセットに圧縮するのに使用されるもう一つ別の統計的方法でもある。

【０１３７】

観察の予測に対するプロット：観察の予測に対するプロットは、選択された応答について、適合または予測された値に対する観察された値を表示する。観察の予測に対するプロットは、（癌、腺腫またはポリープに対して正常である）Ｙ可変の予測値に対する散布プロットである。観察の、予測に対するプロットは、その観察される（正常または癌／腺腫／ポリープ）値と共に、各試料についての、そのモデルにより割り当てられる、Ｙ予測値を提供する。次に、これらの値を利用してＲＯＣ曲線を生成する。観察の予測に対するプロットはまた、真性陽性、誤認陽性、真性陰性および誤認陰性を決定し、感度および特異性を一の範囲のカットオフで計算し、２つの群の間にある重複を考察することを可能とする。

【０１３８】

ＲＯＣ曲線：受信体操作特性（ＲＯＣ）曲線は、種々のカットオフを用い、感度をｙ軸に、１－特異性をｘ軸に用いて作成される、感度と特異性のスペクトルのグラフである。ＲＯＣ曲線下面積（ＡＵＣ）は試験の精度を反映し、プロットの左下隅に表示される。０.９～１のＡＵＣは優れた診断試験を表すのに対して、０.８－０.９のＡＵＣは良好な試験を表し、０.７～０.８のＡＵＣは有望な試験を表す。

【０１３９】

ＶＩＰプロット：予測における可変的重要性（ＶＩＰ）プロットは、どの代謝産物がモデルにて群を区別するのにより大きな効果があるかを同定することを可能とする。モデルを構成するのに使用される代謝産物は、各々、ＶＩＰ評点を付与する；この評点は各モデルの影響力を計算するのに使用される統計式を介して与えられる。ＶＩＰ評点が高いほど、その評点の代謝産物の、モデルを成形することに対する影響力は大きくなる。ＶＩＰはまた、一の代謝産物ともう一つ別の代謝産物との比較を可能とする。（１より大きい）ラージＶＩＰを有する語は、「Ｙ」を説明するのに最適であると言われている。

使用される解析方法

【０１４０】

ＯＰＬＳおよびＰＬＳ－ＤＡ散布プロット：Ｏ２ＰＬＳと称される直交ＰＬＳはＳＩＭＣＡ－Ｐ＋１２で実装される。Ｏ２ＰＬＳは双方向性、すなわち、Ｘ←→Ｙであり、したがってＸはＹを予測するのに使用され、Ｙを用いてＸを予測することができる。シングル－ｙのケースでは、ＯＰＬＳおよびＯ２ＰＬＳ法は同一である。

【０１４１】

Ｏ２ＰＬＳモデルは次の式で示されうる：

（１）$X = T_P P'_P + T_O P'_O + E$（Ｘのモデル）

（２）$Y = I_P Q'_P + U_O Q'_O + F$（Ｙのモデル）

式中、T_PとU_Pの間では直線関係が存在する。ここで、T_PとT_Oの評点ベクトルは相互に直交する。成分の各セットにおける成分の数はクロス確認を用いて決定される。

【０１４２】

ＯＰＬＳ／Ｏ２ＰＬＳモデルのどのような部分であっても、説明かつ予測される相違の割合は、ソフトウェアにてプロットし、リストすることで得ることができる。表７に列挙されるベクトルはＯＰＬＳ／Ｏ２ＰＬＳについて独特である。ＰＬＳについて列挙されるベクトルに加えて、これらのベクトルは各成分についてコンピュータ処理される。

【０１４３】

ＲＯＣ曲線（受信体操作特性）：ＲＯＣ曲線をＳＴＡＴＡ１０.０（College Station、Texas）を用いて作成し、ＲＯＣ曲線と一緒に、感度および特異性の完全な報告書も作成した。ＲＯＣ曲線は診断試験を評価するための基本ツールである。ＲＯＣ曲線にて、真性陽性率（感度）を、パラメータである異なるカットオフ点について、誤認陽性率（１００－特異性）の関数としてプロットする。ＲＯＣ曲線上の各点は特定の決定閾値に相当する

感度／特異性対を表す。ＲＯＣ曲線下面積は、一のパラメータが２つの診断群（疾患／正常）の間をどれくらい区別しうるかの尺度である。

【０１４４】

疾患のケースと正常なケースとを判別するための試験の診断的実施またはその試験の精度は受信体操作特性（ＲＯＣ）曲線解析を用いて評価される。ＲＯＣ曲線はまた、２またはそれ以上の臨床または診断試験の診断的実施を比較するのに使用され得る。

【０１４５】

２つの集団、例えば、疾患のある一の集団と、疾患のないもう一つ別の集団を比較し、２つの群を完全に区別する試験結果が観察されることはほとんどない。実際には、試験結果の分布は、以下の図に示されるように、重なっているであろう。したがって、２つの集団を判別するためのカットオフ点または基準値が選択され、かつ適用される場合、陽性と正確に分類される疾患（ＴＰ＝真性陽性フラクション）のケースもあるであろうが、その疾患のあるケースは陰性と分類される（ＦＮ＝誤認陰性フラクション）であろう。他方で、疾患でないケースは陰性と正しく分類（ＴＮ＝真性陰性フラクション）されるであろうが、疾患でないあるケースでは陽性と分類（ＦＰ＝誤認陽性フラクション）されるであろう。受信体操作特性（ＲＯＣ）曲線にて、真性陽性率（感度）を異なるカットオフ点について誤認陽性率（１００－特異性）の関数としてプロットする。ＲＯＣ曲線上の各点は特定の決定閾値に相当する感度／特異性対を表す。完全に判別される（２つの分布が全く重ならない）試験は、左上隅（１００％感度、１００％特異性）を通るＲＯＣ曲線を有する。したがって、ＲＯＣ曲線が上左隅に近いほど、試験の全体としての制度は高い。

【０１４６】

ＶＩＰプロット：ＳＩＭＣＡ－Ｐ＋は、ＶＩＰ（予測における可変的重要性）と称される、モデルにおけるすべてのターム（ＸＫ）のＹに対する影響をコンピュータ処理に付す。ＶＩＰは寄与ＶＩＮ（可変影響）のすべてのモデル次元の合計である。所定のＰＬＳ次元では、（ＶＩＮ）ａｋ２はそのタームの二乗したＰＬＳ重さ（Ｗａｋ）２に等しく、そのＰＬＳ次元の説明されているＳＳを掛ける。蓄積された（ＰＬＳ全体の次元）値は次のとおりである：

【数１】

$$VIP_{ak}^{2} = \Sigma\,(VIN)_{k}^{2}$$

ここで、その合計は１ないしＡとなる。次に、この値をＰＬＳモデルでは説明されている全体ＳＳで割り、該モデルでのタームの数を掛ける。最終のＶＩＰはその数の平方根である。該式はまた次のように表される：

【数２】

$$VIP_{Ak} = \sqrt{\sum_{a=1}^{A} (w_{ak}^{2} * (SSY_{a-1} - SSY_{a})) * \frac{K}{(SSY_{a} - SSY_{A})}}$$

【０１４７】

すべてのＶＩＰの二乗の合計が該モデルのタームの数に等しい。というのも、平均ＶＩＰは１に等しいからである。一のタームのＶＩＰを他のタームのＶＩＰと比べることができる。１より大きな、ラージＶＩＰのタームが、Ｙを説明するのに最適である。ＶＩＰプロットはモデルの中で全体としてどれが最も重要であるかを示す。

【０１４８】

ＶＩＰプロットは類似する情報を係数プロットに伝え、実用的タームにて、２つのプロットは極めて類似して見えることが多い。主な違いは、ＶＩＰプロットがどのＸ可変値がＸブロックウェルを特徴付け、どの可変数がＹと相関付けられるかを記載していることである。ＰＬＳは二元的方法であり、それはその両方がＸウェルを特徴付け、Ｙと関連付けられる、Ｘにおける方向性を見出そうとしている方法である。極端なケースでは、Ｘ可変数が高ＶＩＰを有するが、Ｙと全く関係しないことも可能である。

【０１４９】

ＶＩＰ値は、すべての成分を合計し、各成分によって説明されるＹ変化にしたがって重み付けされた、各Ｘ－可変数のＰＬＳモデルへの全体としての寄与を要約しており、したがってこれまでモデルに付き一つのＶＩＰプロットを得ていたに過ぎない。

【０１５０】

サポートベクトルマシン（ＳＶＭ）：分類器はサポートベクトルマシン（ＳＶＭ）を用いて組み立てられた。ＳＶＭは、区別のマージンが最大となるように、ポリープ　対　正常のデータ点をｎ－次元空間（ｎは特徴の数である）にて区別する。本願発明者らは線形ＳＶＭを組み立て、それは次の線形式が創作されたことを意味する：

【数３】

$$prediction(x) = w_1 * x_1 + w_2 * x_2 + \cdots + w_n * x_n - b$$

【０１５１】

ｘｉ値は（「分類化」セクションで記載されるような）対象についての個々の特徴ベクトルの値である。ｗｉ値は、該式をデータセットと適合させる助けとなるｂパラメータと一緒に、ＳＶＭアルゴリズムにより見出される重みの値である。

【表１】

表１　濃度解析（濃度：μＭ）でのＶＩＰ評点（正常な群　対　ＣＲＣ群）

Var ID（プライマリー）	VIP 標点	正常				癌				正常にてより高い	癌にてより高い
		min	max	mean	median	min	max	mean	median		
Adipate	3.93	0.0	103.9	1.3	0.0	0.0	8645.5	218.1	0.0		x
3-Hydroxybutyrate	2.25	0.0	498.4	11.7	0.0	0.0	3075.7	157.0	0.0		x
Creatine	1.96	0.0	15102.4	2099.7	1563.5	0.0	13477.6	2280.7	1339.0		x
Guanidoacetate	1.95	0.0	1781.0	204.0	143.0	0.0	2857.9	232.0	148.9		x
Dimethylamine	1.82	193.0	24617.4	5643.3	4234.9	716.0	35527.5	8175.9	6212.0		x
Hypoxanthine	1.66	0.0	2108.5	208.4	106.5	0.0	1240.1	188.4	144.1	x	
Benzoate	1.64	0.0	567.3	3.5	0.0	0.0	1130.9	35.0	0.0		x
O-Acetylcarnitine	1.60	0.0	131.3	24.7	17.5	0.0	168.2	30.0	21.3		x
Pyruvate	1.56	0.0	539.8	35.4	10.0	0.0	341.2	28.4	8.0	x	
Methanol	1.52	0.0	4738.5	224.5	0.0	0.0	2783.6	215.9	0.0	x	
Lactate	1.28	0.0	31.5	4.1	0.0	0.0	90.0	8.2	0.0		x
Creatinine	1.26	0.0	10201.1	331.0	58.1	0.0	1245.5	109.8	0.0	x	
Xylose	1.22	7.1	8301.4	308.6	163.1	9.9	1554.7	364.0	237.0		x
3-Indoxylsulfate	1.19	0.0	1317.6	120.5	82.5	0.0	1207.0	209.1	135.5		x
Trigonelline	1.13	0.0	474.7	78.5	48.7	0.0	450.6	99.6	60.2		x
Taurine	1.06	0.0	536.6	39.0	22.5	0.0	416.3	43.3	18.7		x
Threonine	1.04	0.0	888.3	45.5	13.4	0.0	715.5	79.1	35.0		x
p-Methylhistidine	1.04	0.0	113.8	20.3	14.2	0.0	164.9	25.7	18.0		x
Glucose	1.03	0.0	614.8	12.8	0.0	0.0	460.6	7.4	0.0	x	
4-Hydroxyphenylacetate	1.01	0.0	1401.1	72.6	48.8	0.0	856.0	102.7	57.9		x
1,6-Anhydro-β-D-glucose	0.98	0.0	2763.6	35.7	13.8	0.0	140.4	27.8	18.1	x	
Sucrose	0.91	0.0	982.2	87.7	0.0	0.0	1419.5	96.3	0.0		x
β-Alanine	0.87	6976.6	441697.0	127007.5	111896.6	8573.4	324813.3	115212.8	99859.9	x	
Formate	0.86	0.0	27789.2	250.7	0.0	0.0	261.1	9.7	0.0	x	
3-Hydroxymandelate	0.81	0.0	2539.3	60.0	0.0	0.0	750.9	37.4	0.0	x	
Trimethylamine N-oxide	0.78	0.0	5028.3	283.2	132.2	0.0	2465.1	450.2	283.1		x
Carnitine	0.76	0.0	907.1	47.8	22.7	0.0	972.1	85.5	36.4		x
Isoleucine	0.76	0.0	1022.5	21.4	9.3	0.0	401.7	55.4	17.8		x
Valine	0.72	0.0	66.4	9.5	6.5	0.0	217.1	12.8	5.4		x
Pantothenate	0.69	0.0	321.3	20.3	11.6	0.0	752.2	57.6	19.5		x
Galactose	0.66	5.1	772.6	121.1	96.0	13.8	3227.7	207.6	105.8		x
3-Hydroxyphenylacetate	0.66	0.0	188.6	11.9	0.0	0.0	249.2	10.7	0.0	x	
Succinate	0.62	0.0	282.0	17.9	10.7	0.0	481.1	34.8	19.4		x
Citrate	0.58	0.0	864.8	140.3	79.4	0.0	1071.5	200.4	108.6		x
Leucine	0.57	0.0	2897.0	97.8	52.0	3.8	2710.6	208.9	60.8		x
Trimethylamine	0.54	0.0	4024.6	104.7	12.2	0.0	1883.9	119.2	5.7		x
2-Oxoglutarate	0.53	0.0	1256.7	56.2	27.0	0.0	409.9	53.9	12.8	x	
N,N-Dimethylglycine	0.52	0.0	415.5	29.4	17.3	0.0	188.3	27.7	18.0	x	
Glycerol	0.51	0.0	2004.7	149.7	81.6	0.0	1181.5	172.0	98.4		x
Lysine	0.47	0.0	112.4	12.6	9.7	0.0	136.9	17.4	12.2		x
1-Methylnicotinamide	0.44	0.0	603.3	64.5	26.9	0.0	410.6	36.8	0.0	x	
Ethanol	0.42	8.2	1494.3	194.3	135.0	21.7	1317.2	329.7	247.2		x
Acetate	0.41	0.0	12892.6	85.6	33.1	0.0	8769.3	268.5	45.9		x
Ascorbate	0.39	0.0	12949.8	276.2	29.8	0.0	4539.5	237.3	0.0	x	
Tyrosine	0.39	0.0	976.3	71.2	48.9	0.0	298.4	64.4	36.4	x	
τ-Methylhistidine	0.38	0.0	3078.9	77.0	0.0	0.0	2022.0	162.4	61.0		x
Urea	0.37	0.0	4771.9	246.5	128.6	0.0	1125.0	173.9	90.5	x	
Glycolate	0.35	27.8	4976.9	699.3	506.0	0.0	2767.5	736.0	602.0		x
cis-Aconitate	0.34	0.0	551.8	62.9	42.6	0.0	236.2	68.8	53.0		x
Propylene glycol	0.30	0.0	3745.6	227.6	60.4	0.0	5091.3	190.0	0.0	x	
Tartrate	0.28	0.0	442.9	9.3	0.0	0.0	63.4	1.6	0.0	x	
Pyroglutamate	0.26	0.0	536.1	21.7	13.2	0.0	195.9	19.9	8.5	x	
Alanine	0.25	0.0	1431.3	169.3	110.5	0.0	786.7	179.6	138.8		x
Acetone	0.25	0.0	115.1	10.0	6.8	0.0	1788.4	57.2	7.7		x
Hippurate	0.23	0.0	1057.1	147.3	98.3	0.0	813.4	95.6	53.8	x	
2-Hydroxyisobutyrate	0.22	0.0	643.1	30.9	21.6	0.0	148.5	33.4	24.8		x
Serine	0.21	0.0	917.4	126.6	92.8	0.0	965.2	148.8	99.5		x
Histidine	0.20	19.0	45262.7	1675.2	862.7	51.2	7274.5	1461.1	849.1	x	
3-Aminoisobutyrate	0.20	0.0	1605.2	83.4	36.2	0.0	3350.0	160.5	57.5		x
Betaine	0.18	0.0	2675.7	90.9	51.9	0.0	457.9	81.5	51.5	x	
Glycine	0.18	0.0	1337.0	7.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	x	
Butyrate	0.14	0.0	96.4	3.0	0.0	0.0	57.4	3.9	0.0		x
trans-Aconitate	0.07	0.0	530.1	12.3	0.0	0.0	351.2	17.1	0.0		x
3-Hydroxyisovalerate	0.07	0.0	243.3	31.3	21.9	0.0	140.1	33.3	20.6		x
Methylguanidine	0.07	0.0	1054.6	57.3	21.7	0.0	490.8	33.5	17.0	x	
Uracil	0.06	0.0	456.2	29.1	18.4	0.0	238.1	28.3	19.3	x	
Mannitol	0.06	0.0	1877.4	43.5	0.0	0.0	1533.8	65.1	0.0		x
Asparagine	0.02	0.0	670.6	40.2	0.0	0.0	292.0	41.1	0.0		x
Glutamine	0.00	0.0	13433.0	293.2	114.4	0.0	1747.8	293.3	162.8		x

【表２】

表２　感度および特異性データ（正常な群　対　ＣＲＣ群）

	トレイニングセット						テスティングセット	
モデル	カットオフ	感度	特異性	ROC 曲線	R2Y	Q2	感度	特異性
Main Model	0.0885604	97.40%	50.00%	0.9178	0.408	0.333	94.87%	56.40%
	0.170391	90.91%	73.22%				76.92%	74.41%
	0.226651	83.12%	82.94%				64.10%	85.78%
	0.412168	50.65%	97.16%				20.51%	98.10%
Top 15	0.120717	88.31%	57.35%	0.8281	0.231	0.195	79.49%	34.12%
	0.136656	79.22%	66.59%				74.36%	82.94%
	0.148472	71.43%	71.33%				66.67%	91.47%
	0.326168	37.66%	97.16%				20.51%	99.53%
Top 14	0.126112	88.31%	59.48%	0.8218	0.226	0.186	84.62%	63.51%
	0.133453	81.82%	64.22%				82.05%	68.72%
	0.153027	74.03%	72.75%				69.23%	79.15%
	0.306811	44.16%	97.16%				20.15%	98.58%
Top 13	0.129639	85.71%	59.48%	0.8117	0.213	0.174	84.62%	63.98%
	0.14178	79.22%	66.82%				71.79%	71.56%
	0.150067	71.43%	71.33%				69.23%	75.36%
	0.305146	38.96%	97.16%				17.95%	99.05%
Top 12	0.129682	85.71%	58.77%	0.8069	0.209	0.17	84.62%	64.93%
	0.142588	79.22%	66.82%				71.79%	72.99%
	0.153333	72.73%	72.04%				69.23%	78.20%
	0.304388	37.66%	97.16%				17.95%	99.53%
Top 11	0.132533	85.71%	60.19%	0.8129	0.212	0.173	82.05%	65.88%
	0.144688	79.22%	68.01%				71.79%	75.36%
	0.153709	72.73%	72.51%				69.23%	78.20%
	0.302045	37.66%	97.16%				17.95%	99.53%
Top 10	0.133508	85.71%	60.43%	0.8143	0.212	0.181	84.62%	67.30%
	0.147835	79.22%	69.91%				71.79%	74.88%
	0.155504	72.73%	72.51%				69.23%	77.73%
	0.298765	36.36%	97.16%				20.51%	98.58%
Top 9	0.131493	85.71%	60.19%	0.805	0.199	0.166	79.49%	65.40%
	0.138175	77.92%	64.93%				76.92%	70.14%
	0.148832	72.73%	72.27%				64.10%	76.30%
	0.282037	36.36%	97.16%				17.95%	97.63%
Top 8	0.131493	85.71%	60.43%	0.805	0.196	0.162	84.62%	63.03%
	0.144356	77.92%	69.43%				71.79%	73.93%
	0.149313	71.43%	72.27%				64.10%	75.83%
	0.282037	36.36%	97.16%				17.95%	98.10%
Top 7	0.127899	85.71%	54.74%	0.8033	0.196	0.169	82.05%	61.14%
	0.141203	77.92%	68.01%				76.92%	74.41%
	0.147994	71.43%	71.33%				69.23%	76.78%
	0.282972	36.36%	97.16%				17.95%	98.58%
Top 6	0.108354	84.42%	50.00%	0.7653	0.167	0.152	84.62%	56.40%
	0.118968	75.32%	57.11%				82.05%	63.98%
	0.138547	67.53%	67.30%				71.79%	72.99%
	0.312037	32.47%	97.16%				23.08%	98.10%
Top 5	0.117829	84.42%	51.18%	0.7794	0.17	0.164	89.74%	56.87%
	0.134735	76.62%	63.74%				74.36%	70.14%
	0.145389	68.83%	68.72%				69.23%	73.93%
	0.302779	28.57%	97.16%				20.51%	98.58%
VIP > 1	0.114184	92.21%	50.47%	0.8465	0.25	0.211	87.18%	54.03%
	0.132386	83.12%	64.22%				76.92%	70.14%
	0.152742	75.32%	75.12%				69.23%	78.20%
	0.302331	48.05%	97.16%				25.64%	98.10%

** VIP＞1で命名されたモデルは20種の代謝産物を有する

【表３】

表３　濃度解析（濃度：μＭ）でのＶＩＰ評点（正常群　対　ポリープ群）

Var ID (プライマリー)	VIP 得点	正常				ポリープ				正常にてより高い	ポリープにてより高い
		min	max	mean	median	min	max	mean	median		
Butyrate	2.85	0.0	96.4	3.0	0.0	0.0	15.3	0.1	0.0	x	
Serine	2.70	0.0	982.2	87.7	0.0	0.0	851.5	45.7	0.0	x	
Asparagine	1.73	0.0	670.6	40.2	0.0	0.0	402.0	47.5	34.5		x
p-Methylhistidine	1.65	0.0	3745.6	227.6	60.4	0.0	2919.3	275.5	118.9		x
3-Hydroxybutyrate	1.65	0.0	498.4	11.7	0.0	0.0	3392.5	19.1	0.0		x
Methanol	1.59	0.0	1054.6	57.3	21.7	0.0	1019.6	39.7	17.4	x	
3-Hydroxymandelate	1.57	0.0	2539.3	60.0	0.0	0.0	947.6	82.2	0.7		x
Tyrosine	1.52	0.0	551.8	62.9	42.6	0.0	1196.3	80.6	61.2		x
Trigonelline	1.51	0.0	4771.9	246.5	128.6	0.0	1789.8	287.8	204.6		x
ß-Alanine	1.45	0.0	442.9	9.3	0.0	0.0	189.5	3.1	0.0	x	
Histidine	1.38	0.0	2108.5	208.4	106.5	0.0	3400.1	267.0	153.6		x
Dimethylamine	1.36	8.2	1494.3	194.3	135.0	17.3	1146.5	225.3	177.2		x
Urea	1.28	6976.6	441697.0	127007.5	111896.6	16667.4	376686.7	141754.5	129086.3		x
1,6-Anhydro-β-D-glucose	1.25	0.0	603.3	64.5	26.9	0.0	1012.1	80.3	40.1		x
Glucose	1.22	0.0	13433.0	293.2	114.4	0.0	63614.4	863.9	130.8		x
Ethanol	1.14	0.0	27789.2	250.7	0.0	0.0	6405.3	88.9	0.0	x	
Benzoate	1.13	0.0	567.3	3.5	0.0	0.0	6282.2	33.9	0.0		x
Acetone	1.09	0.0	115.1	10.0	6.8	0.0	778.8	11.7	6.6		x
Threonine	1.06	0.0	976.3	71.2	48.9	0.0	441.7	79.3	60.2		x
2-Hydroxyisobutyrate	1.05	0.0	643.1	30.9	21.6	0.0	162.4	33.9	27.3		x
Creatinine	1.04	193.0	24617.4	5643.3	4234.9	0.0	31595.9	6528.6	5403.3		x
3-Hydroxyphenylacetate	1.04	0.0	188.6	11.9	0.0	0.0	152.3	15.1	0.0		x
3-Indoxylsulfate	1.02	0.0	1317.6	120.5	82.5	0.0	585.8	130.3	100.2		x
Hippurate	1.02	19.0	45262.7	1675.2	862.7	0.0	21449.0	1947.0	1078.2		x
Ascorbate	1.01	0.0	12949.8	276.2	29.8	0.0	10663.2	236.8	0.0	x	
4-Hydroxyphenylacetate	1.01	0.0	1401.1	72.6	48.8	0.0	1354.3	84.8	57.8		x
N,N-Dimethylglycine	0.95	0.0	131.3	24.7	17.5	0.0	387.6	29.2	19.8		x
Adipate	0.95	0.0	103.9	1.3	0.0	0.0	837.7	6.8	0.0		x
Alanine	0.95	0.0	1431.3	169.3	110.5	0.0	1621.6	185.5	137.9		x
Hypoxanthine	0.95	0.0	1022.5	21.4	9.3	0.0	555.6	23.7	14.3		x
3-Aminoisobutyrate	0.85	0.0	1605.2	83.4	36.2	0.0	2222.4	89.8	34.5		x
cis-Aconitate	0.83	0.0	864.8	140.3	79.4	0.0	1289.9	169.7	105.1		x
Trimethylamine N-oxide	0.80	7.1	8301.4	308.6	163.1	0.0	5752.9	324.8	215.7		x
3-Hydroxyisovalerate	0.79	0.0	243.3	31.3	21.9	0.0	141.5	32.8	26.9		x
Mannitol	0.79	0.0	4738.5	224.5	0.0	0.0	6932.3	321.5	0.0		x
trans-Aconitate	0.75	0.0	456.2	29.1	18.4	0.0	515.1	33.1	20.8		x
Valine	0.72	0.0	113.8	20.3	14.2	0.0	151.2	22.8	18.4		x
Trimethylamine	0.62	0.0	66.4	9.5	6.5	0.0	270.7	11.3	7.5		x
t-Methylhistidine	0.61	0.0	474.7	78.5	48.7	0.0	706.5	92.6	75.8		x
Glycine	0.61	27.8	4976.9	699.3	506.0	0.0	8600.5	815.7	504.6		x
Lactate	0.58	0.0	2897.0	97.8	52.0	0.0	3269.3	109.3	52.7		x
Tartrate	0.55	0.0	4024.6	104.7	12.2	0.0	2263.2	104.9	16.3		x
O-Acetylcarnitine	0.55	0.0	321.3	20.3	11.6	0.0	349.9	19.1	12.2	x	
Propylene glycol	0.53	0.0	539.8	35.4	10.0	0.0	594.3	38.5	4.9		x
Citrate	0.52	0.0	15102.4	2099.7	1563.5	0.0	8519.8	2126.3	1566.6		x
Pyruvate	0.51	0.0	282.0	17.9	10.7	0.0	109.7	19.7	13.0		x
Betaine	0.47	0.0	2675.7	90.9	51.9	0.0	740.3	84.9	59.7	x	
Taurine	0.47	0.0	5028.3	283.2	132.2	0.0	2142.7	302.2	182.8		x
Pyroglutamate	0.43	0.0	917.4	126.6	92.8	0.0	587.5	134.4	111.9		x
Creatine	0.38	0.0	10201.1	331.0	58.1	0.0	4663.5	273.1	61.7	x	
Carnitine	0.34	0.0	907.1	47.8	22.7	0.0	359.8	48.1	30.6		x
Methylguanidine	0.34	0.0	415.5	29.4	17.3	0.0	250.0	28.7	20.8	x	
Isoleucine	0.32	0.0	31.5	4.1	0.0	0.0	69.6	4.6	0.0		x
Galactose	0.29	0.0	614.8	12.8	0.0	0.0	248.0	6.6	0.0	x	
Formate	0.29	5.1	772.6	121.1	96.0	0.0	1424.0	128.3	101.4		x
Uracil	0.28	0.0	530.1	12.3	0.0	0.0	107.0	10.5	0.0	x	
Glycerol	0.28	0.0	1337.0	7.3	0.0	0.0	2004.9	11.3	0.0		x
Lysine	0.26	0.0	1877.4	43.5	0.0	0.0	604.4	42.6	0.0	x	
Leucine	0.24	0.0	112.4	12.6	9.7	0.0	81.7	13.9	11.5		x
Sucrose	0.22	0.0	888.3	45.5	13.4	0.0	5926.7	68.3	14.6		x
Xylose	0.22	0.0	3078.9	77.0	0.0	0.0	1870.0	84.2	0.0		x
Acetate	0.21	0.0	12892.6	85.6	33.1	0.0	6645.0	84.8	36.8	x	
Guanidoacetate	0.20	0.0	1057.1	147.3	98.3	0.0	1145.0	162.8	118.6		x
Glycolate	0.20	0.0	1781.0	204.0	143.0	0.0	2980.5	228.6	162.6		x
Pantothenate	0.19	0.0	536.1	21.7	13.2	0.0	177.5	17.9	11.6	x	
Succinate	0.16	0.0	536.6	39.0	22.5	0.0	269.3	33.7	24.2	x	
Glutamine	0.13	0.0	2004.7	149.7	81.6	0.0	1121.2	176.9	125.8		x
1-Methylnicotinamide	0.08	0.0	2763.6	35.7	13.8	0.0	381.5	21.7	14.3	x	
2-Oxoglutarate	0.00	0.0	1256.7	56.2	27.0	0.0	488.8	56.2	30.0		x

【表４】

表４　感度および特異性データ（正常な群　ｖｓ　ポリープ群）

	トレイニングセット						テスティングセット	
モデル	カットオフ	感度	特異性	ROC 曲線	R2Y	Q2	感度	特異性
main model	0.297766	88.56%	50.24%	0.7673	0.194	0.115	74.79%	51.66%
	0.358217	78.39%	62.32%				67.23%	59.24%
	0.398023	68.22%	68.01%				57.98%	68.25%
	0.639182	15.68%	97.16%				6.72%	96.21%
top 15	0.301863	74.58%	50.00%	0.6763	0.0749	0.0564	64.71%	42.18%
	0.319843	68.64%	55.45%				57.98%	52.61%
	0.339898	63.14%	62.80%				51.26%	62.09%
	0.621478	8.47%	97.16%				3.36%	98.10%
top 14	0.304827	74.58%	50.47%	0.675	0.0716	0.0541	63.87%	43.13%
	0.320823	68.22%	55.45%				58.82%	52.61%
	0.340114	62.71%	62.56%				51.26%	62.09%
	0.621743	7.63%	97.16%				3.36%	98.58%
top 13	0.305219	75.85%	50.47%	0.6802	0.0735	0.0564	67.23%	44.55%
	0.323129	68.22%	56.64%				58.82%	54.50%
	0.342031	61.86%	61.85%				51.26%	63.51%
	0.59798	8.90%	97.16%				5.04%	98.10%
top 12	0.316487	75.85%	51.66%	0.6894	0.0783	0.0595	68.91%	48.82%
	0.32912	69.92%	59.48%				62.18%	56.40%
	0.34476	63.14%	62.80%				52.94%	66.35%
	0.589455	9.32%	97.16%				4.20%	98.58%
top 11	0.326944	77.97%	50.71%	0.6995	0.0813	0.0589	78.15%	48.82%
	0.34317	70.34%	60.66%				63.87%	59.24%
	0.352496	64.83%	64.45%				55.46%	65.88%
	0.564702	8.90%	97.16%				5.88%	97.16%
top 10	0.341829	79.66%	50.24%	0.7036	0.0798	0.0537	82.35%	47.39%
	0.351485	73.31%	59.24%				69.75%	58.29%
	0.36358	66.10%	65.88%				55.46%	65.40%
	0.521618	10.17%	97.16%				4.20%	95.73%
top 9	0.333275	80.08%	50.00%	0.7037	0.0803	0.0538	78.99%	45.02%
	0.348153	72.03%	59.72%				62.18%	58.29%
	0.358523	64.83%	64.45%				55.46%	64.93%
	0.544911	9.75%	97.16%				4.20%	97.63%
top 8	0.347543	78.81%	52.84%	0.7071	0.0799	0.0552	71.43%	50.24%
	0.358489	72.03%	62.56%				59.66%	59.72%
	0.364861	66.53%	66.35%				55.46%	64.45%
	0.537677	7.20%	97.16%				5.04%	97.63%
top 7	0.378897	78.81%	51.66%	0.6997	0.0641	0.0442	73.95%	50.71%
	0.382814	71.19%	59.95%				66.39%	58.29%
	0.384873	65.68%	65.40%				59.66%	63.51%
	0.471671	11.02%	97.16%				3.36%	97.63%
top 6	0.385209	77.97%	50.95%	0.6958	0.0574	0.0413	74.79%	50.71%
	0.391155	71.19%	61.14%				60.50%	58.77%
	0.392868	66.95%	66.35%				55.46%	64.45%
	0.460474	6.36%	97.16%				4.20%	98.10%
top 5	0.379823	71.61%	62.80%	0.6895	0.0552	0.039	53.78%	59.24%
	0.381874	69.07%	65.17%				51.26%	62.09%
	0.383028	66.95%	66.82%				50.42%	63.98%
	0.472361	5.93%	97.16%				1.68%	96.68%
VIP>1	0.329791	76.69%	51.90%	0.7015	0.0976	0.0507	65.55%	50.71%
	0.339597	70.36%	57.82%				58.82%	56.40%
	0.352619	64.83%	64.69%				56.30%	64.45%
	0.577397	11.44%	97.16%				5.88%	98.58%

** VIP＞1で命名されたモデルは26種の代謝産物を有する

【表５】

表５　濃度解析（濃度：μＭ）でのＶＩＰ評点（正常な群　対　腺腫群）

Var ID (プライマリー)	VIP 標点	正常				腺腫				正常にてより高い	腺腫にてより高い
		min	max	mean	median	min	max	mean	median		
Butyrate	3.41	0.0	96.4	3.0	0.0	0.0	10.1	0.1	0.0	x	
Serine	2.65	0.0	982.2	87.7	0.0	0.0	664.1	50.5	0.0	x	
Methanol	2.29	0.0	1054.6	57.3	21.7	0.0	1019.6	39.8	17.7	x	
ß-Alanine	2.03	0.0	442.9	9.3	0.0	0.0	142.7	2.0	0.0	x	
p-Methylhistidine	1.91	0.0	3745.6	227.6	60.4	0.0	3262.4	271.9	124.6		x
3-Hydroxybutyrate	1.56	0.0	498.4	11.7	0.0	0.0	3392.5	29.4	0.0		x
Asparagine	1.56	0.0	670.6	40.2	0.0	0.0	402.0	45.9	26.9		x
Trigonelline	1.52	0.0	4771.9	246.5	128.6	0.0	2427.3	295.1	169.6		x
3-Hydroxyphenylacetate	1.39	0.0	188.6	11.9	0.0	0.0	152.3	14.1	0.0		x
Histidine	1.37	0.0	2108.5	208.4	106.5	0.0	3400.1	261.0	155.5		x
Acetone	1.34	0.0	115.1	10.0	6.8	0.0	778.8	14.1	6.0		x
2-Oxoglutarate	1.25	0.0	1256.7	56.2	27.0	0.0	553.6	48.1	12.0	x	
Ethanol	1.24	0.0	27789.2	250.7	0.0	0.0	4594.5	53.7	0.0	x	
Adipate	1.23	0.0	103.9	1.3	0.0	0.0	837.7	9.0	0.0		x
3-Hydroxymandelate	1.22	0.0	2539.3	60.0	0.0	0.0	1065.4	75.7	0.0		x
Tyrosine	1.20	0.0	551.8	62.9	42.6	0.0	606.8	73.4	53.4		x
Benzoate	1.16	0.0	567.3	3.5	0.0	0.0	6282.2	46.0	0.0		x
Propylene glycol	0.98	0.0	539.8	35.4	10.0	0.0	451.1	33.5	0.0	x	
t-Methylhistidine	0.98	0.0	474.7	78.5	48.7	0.0	706.5	95.2	65.5		x
O-Acetylcarnitine	0.97	0.0	321.3	20.3	11.6	0.0	349.9	18.2	10.5	x	
Creatine	0.96	0.0	10201.1	331.0	58.1	0.0	5572.1	319.9	72.5	x	
1,6-Anhydro-β-D-glucose	0.94	0.0	603.3	64.5	26.9	0.0	1764.1	87.5	35.9		x
Creatinine	0.90	193.0	24617.4	5643.3	4234.9	465.5	31595.9	6397.5	4691.9		x
Alanine	0.89	0.0	1431.3	169.3	110.5	6.2	1995.2	182.5	125.7		x
3-Aminoisobutyrate	0.82	0.0	1605.2	83.4	36.2	0.0	2222.4	93.3	33.5		x
Hypoxanthine	0.82	0.0	1022.5	21.4	9.3	0.0	199.9	21.4	12.7	x	
Dimethylamine	0.76	8.2	1494.3	194.3	135.0	17.9	1146.5	211.5	156.1		x
Uracil	0.74	0.0	530.1	12.3	0.0	0.0	107.0	9.1	0.0	x	
Glycerol	0.72	0.0	1337.0	7.3	0.0	0.0	635.5	3.9	0.0	x	
4-Hydroxyphenylacetate	0.71	0.0	1401.1	72.6	48.8	0.0	1354.3	83.4	55.4		x
2-Hydroxyisobutyrate	0.71	0.0	643.1	30.9	21.6	2.2	154.8	31.2	24.0		x
Threonine	0.66	0.0	976.3	71.2	48.9	0.0	430.8	70.3	53.6	x	
Ascorbate	0.65	0.0	12949.8	276.2	29.8	0.0	10663.2	284.3	0.0		x
3-Indoxylsulfate	0.62	0.0	1317.6	120.5	82.5	0.0	845.6	121.0	89.9		x
Urea	0.62	6976.6	441697.0	127007.5	111896.6	19467.8	410148.3	130697.5	123744.3		x
Isoleucine	0.58	0.0	31.5	4.1	0.0	0.0	69.6	4.0	0.0	x	
Pantothenate	0.55	0.0	536.1	21.7	13.2	0.0	468.1	21.6	10.8	x	
cis-Aconitate	0.52	0.0	864.8	140.3	79.4	0.0	1275.6	170.8	103.9		x
Sucrose	0.51	0.0	888.3	45.5	13.4	0.0	1091.4	48.3	0.0		x
Citrate	0.50	0.0	15102.4	2099.7	1563.5	0.0	8519.8	1928.5	1180.5	x	
Hippurate	0.46	19.0	45262.7	1675.2	862.7	0.0	10889.5	1802.3	935.4		x
Trimethylamine	0.45	0.0	66.4	9.5	6.5	0.0	270.7	10.9	6.9		x
1-Methylnicotinamide	0.45	0.0	2763.6	35.7	13.8	0.0	942.8	26.5	13.7	x	
Glucose	0.43	0.0	13433.0	293.2	114.4	0.0	39542.0	711.4	119.3		x
3-Hydroxyisovalerate	0.40	0.0	243.3	31.3	21.9	0.0	141.5	30.9	24.7	x	
Leucine	0.39	0.0	112.4	12.6	9.7	0.0	81.7	13.3	9.8		x
N,N-Dimethylglycine	0.39	0.0	131.3	24.7	17.5	0.0	387.6	28.2	17.0		x
Succinate	0.38	0.0	536.6	39.0	22.5	0.0	291.3	34.3	20.5	x	
Formate	0.38	5.1	772.6	121.1	96.0	0.0	1424.0	131.4	101.0		x
trans-Aconitate	0.35	0.0	456.2	29.1	18.4	0.0	449.7	33.6	18.3		x
Tartrate	0.33	0.0	4024.6	104.7	12.2	0.0	2263.2	116.3	11.2		x
Carnitine	0.33	0.0	907.1	47.8	22.7	0.0	347.3	46.1	29.7	x	
Guanidoacetate	0.23	0.0	1057.1	147.3	98.3	0.0	1145.0	142.3	95.8	x	
Glycolate	0.22	0.0	1781.0	204.0	143.0	0.0	1017.4	208.6	153.6		x
Taurine	0.21	0.0	5028.3	283.2	132.2	0.0	1715.0	285.6	159.2		x
Pyruvate	0.20	0.0	282.0	17.9	10.7	0.0	390.5	20.8	11.4		x
Acetate	0.20	0.0	12892.6	85.6	33.1	0.0	6645.0	103.4	36.3		x
Xylose	0.18	0.0	3078.9	77.0	0.0	0.0	1914.4	82.5	0.0		x
Mannitol	0.15	0.0	4738.5	224.5	0.0	0.0	4200.6	221.9	0.0	x	
Methylguanidine	0.15	0.0	415.5	29.4	17.3	0.0	250.0	28.5	20.6	x	
Lysine	0.14	0.0	1877.4	43.5	0.0	0.0	604.4	40.7	0.0	x	
Betaine	0.13	0.0	2675.7	90.9	51.9	0.0	969.5	82.8	52.2	x	
Valine	0.13	0.0	113.8	20.3	14.2	0.0	151.2	22.0	16.4		x
Lactate	0.12	0.0	2897.0	97.8	52.0	0.0	5581.3	144.2	50.9		x
Glycine	0.07	27.8	4976.9	699.3	506.0	42.9	8600.5	768.0	480.4		x
Trimethylamine N-oxide	0.06	7.1	8301.4	308.6	163.1	0.0	1478.1	265.2	194.8	x	
Pyroglutamate	0.04	0.0	917.4	126.6	92.8	0.0	587.5	133.2	100.6		x
Galactose	0.03	0.0	614.8	12.8	0.0	0.0	487.3	9.7	0.0	x	
Glutamine	0.00	0.0	2004.7	149.7	81.6	0.0	1121.2	169.8	116.0		x

【表６】

表６　感度および特異性データ（正常な群　対　腺腫群）

	トレイニングセット							バリデーションセット	
モデル	カットオフ	感度	特異性	ROC 曲線	R2Y	Q2		Sensitivity	Specificity
Main Model	0.25947	88.89%	50.24%	0.7524	0.142	0.0463		82.72%	51.18%
	0.294233	77.78%	60.19%					75.31%	59.24%
	0.322602	66.67%	66.59%					67.90%	67.77%
	0.527314	11.11%	97.16%					2.47%	97.16%
Top 15	0.274543	77.78%	50.95%	0.6966	0.0737	0.0398		76.54%	49.76%
	0.28085	70.37%	57.82%					69.14%	59.72%
	0.285875	62.35%	62.32%					59.26%	64.45%
	0.405516	12.35%	97.16%					2.47%	96.68%
Top 14	0.278997	77.78%	52.37%	0.6977	0.0738	0.0426		75.31%	49.29%
	0.284213	70.37%	57.82%					69.14%	56.87%
	0.288594	62.35%	61.85%					59.26%	63.03%
	0.411351	9.88%	96.92%					1.23%	97.63%
Top 13	0.281655	77.78%	50.95%	0.6966	0.0676	0.039		74.07%	48.82%
	0.287454	70.37%	57.82%					67.90%	56.87%
	0.29164	62.35%	62.32%					59.26%	62.56%
	0.419266	7.41%	97.16%					1.23%	97.63%
Top 12	0.279368	78.40%	50.71%	0.6978	0.0679	0.0366		77.78%	48.82%
	0.285647	70.37%	58.53%					71.60%	56.87%
	0.29013	62.35%	62.32%					61.73%	63.03%
	0.422674	7.41%	97.16%					1.23%	97.63%
Top 11	0.273899	79.01%	50.24%	0.6909	0.0657	0.0377		81.48%	51.18%
	0.27869	71.60%	56.64%					76.54%	54.98%
	0.286068	63.58%	63.03%					59.26%	63.51%
	0.419749	7.41%	97.16%					1.23%	97.63%
Top 10	0.277371	78.40%	50.47%	0.6929	0.0655	0.0386		79.01%	51.66%
	0.28425	70.99%	60.43%					71.60%	57.82%
	0.289461	63.58%	63.27%					61.73%	62.56%
	0.431667	7.41%	97.16%					1.23%	98.10%
Top 9	0.292693	75.31%	50.95%	0.681	0.056	0.0311		74.07%	49.29%
	0.295476	68.52%	56.64%					66.67%	53.55%
	0.298941	63.58%	62.80%					61.73%	61.61%
	0.387558	7.41%	97.16%					1.23%	97.63%
Top 8	0.296909	73.46%	50.24%	0.6757	0.0534	0.0317		74.07%	53.55%
	0.300521	66.05%	58.06%					67.90%	58.77%
	0.302474	62.96%	62.80%					59.26%	61.14%
	0.37303	9.26%	97.16%					0.00%	97.63%
Top 7	0.304543	74.69%	50.24%	0.6747	0.0465	0.0313		71.60%	51.66%
	0.308861	68.52%	58.77%					65.43%	57.35%
	0.310255	63.58%	63.51%					60.49%	60.19%
	0.353752	6.79%	97.16%					1.23%	97.63%
Top 6	0.30621	73.46%	50.47%	0.6614	0.0404	0.027		71.60%	52.13%
	0.310248	67.28%	54.27%					67.90%	55.45%
	0.312955	60.49%	60.43%					60.49%	61.14%
	0.342299	4.94%	97.16%					2.47%	96.21%
Top 5	0.304164	73.46%	50.00%	0.6581	0.0362	0.029		72.84%	51.66%
	0.309997	66.67%	54.50%					69.14%	55.45%
	0.312623	61.11%	60.90%					60.49%	60.19%
	0.33285	7.41%	97.16%					2.47%	96.68%
VIP > 1	0.258307	77.78%	50.47%	0.6937	0.0801	0.0408		82.72%	49.76%
	0.26743	69.14%	56.87%					72.84%	59.24%
	0.274993	61.73%	61.61%					61.73%	64.93%
	0.444394	11.73%	97.16%					3.70%	97.16%

** VIP>1で命名されたモデルは17種の代謝産物を有する

【表７－１】

表７　ＯＰＬＳ／Ｏ２ＰＬＳに独特なベクトル

ベクトル	説明
To	Ｙに対して直交なＸ変化を要約する評点のマトリックス
Tocv	公差検証された直交評点Ｔｏのマトリックス
ToPS	予測セットについてＹについて直交なＸ変化を要約する評点のマトリックス
ToPScv	予測セットについてＹについて公差検証された予測評点ＴｏＰＳのマトリックス
Uo	Ｘに対して直交なＹ変化を要約する評点のマトリックス
Po	モデルのＸ－部分の直交ローディング Ｐｏは、選択された成分において、Ｙに直交するＸ変化に近似する可変数の重要性を表す
Po(corr)	選択された成分にて、ＸとＴｏの間の修正係数として評価された直交ローディングＰｏ
Pocv	選択されたモデル次元について、選択された公差検証ラウンドより計算された、モデルのＸ部分からの直交ローディングＰｏ

【表８－２】

Wo	Ｘ可変数（一次元）またはＸ残渣（その後の次元）を合わせ、評点Ｔｏを形成する、重み これらの重みはＴｏとＵの間の修正を最小限とし、それにより間接的にＴｏとＹの間の修正を最小限とするように選択される
Wocv	選択されたモデル次元について、選択された公差検証ラウンドより計算された、モデルのＸ部分からの直交重みＷｏ
Qo	モデルのＹ－部分の直交ローディング Ｑｏは、選択された成分において、Ｘに直交するＹ変化に近似する可変数の重要性を表す
Qocv	選択されたモデル次元について、選択された公差検証ラウンドより計算された、モデルのＹ部分からの直交ローディングＱｏ
Co	Ｙ可変数（一次元）またはＹ残渣（その後の次元）を合わせ、評点Ｕｏを形成する、重み これらの重みはＵｏとＴの間の修正を最小限とし、それにより間接的にＵｏとＸの間の修正を最小限とするように選択される
Cocv	選択されたモデル次元について、選択された公差検証ラウンドより計算された、モデルのＹ部分からの直交重みＰｏ
Q	モデルのＹ－部分のローディング Ｑは、選択された成分において、Ｘに直交するＸ変化に近似する可変数の重要性を表す ラージＱ（陽性または陰性）のＹ可変数はＴ（およびＸ）と高度に相関する
Qcv	選択されたモデル次元について、選択された公差検証ラウンドより計算された、モデルのＹ部分からのローディングＱ
R	ＲはＵｏのＸ上の予測である Ｒは評点マトリックスＵｏがＸに完全に直交していない場合にゼロでない実体を含有しする このマトリックスの基準は、通常、極めて小さいが、Ｘの予測を強化するのに使用される
S	ＳはＴｏのＹ上の予測である Ｓは評点マトリックスＴｏがＹに完全に直交していない場合にゼロでない実体を含有しする このマトリックスの基準は、通常、極めて小さいが、Ｙの予測を強化するのに使用される
Ｙ関連のプロファイル	付加的なＹ可変数の仮定の下、Ｘの基本的構成の推測される純粋なプロファイルを示す 推測は係数マトリックス、$B_p(B_p^T B_p)^{-1}$の一次変換を含み、ここでB_pは予測成分だけで計算される係数マトリックである（すなわち、Ｙに直交する成分はB_pの計算に含まれない）

【０１５２】

本願明細書中の刊行物の引用は出願日前の開示についてであるが、一の承認として、本願発明は、先行発明を理由として、かかる刊行物に先行するとの権利がないと解釈されるべきではない。

【０１５３】

特記しない限り、本願明細書に使用される技術的および科学的用語はすべて、その発明

の属する分野における当業者が一般に理解する用語と同じ意義を有する。本願明細書および添付の特許請求の範囲に使用される場合、「ａ」、「ａｎ」および「ｔｈｅ」の単数形は、文脈にて明言されない限り、複数に言及することを包含する。

【０１５４】

本願発明は理解の明確化の観点から説明および例示の手段を用いてある程度詳細に記載されているが、当業者であれば、本願発明の教示を考慮して、特定の変形および修飾が添付の特許請求の範囲の精神または範囲を逸脱することなくなされてもよいことを容易に理解するであろう。

【図１】

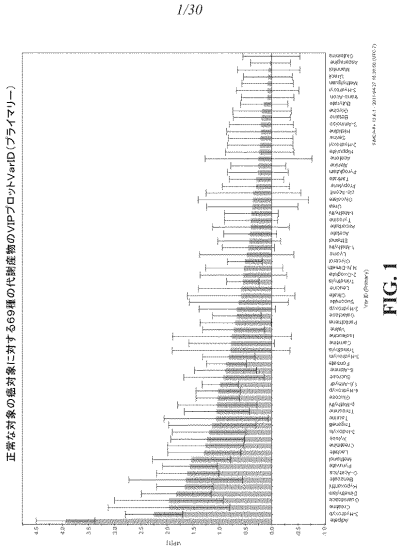

FIG. 1

【図２】

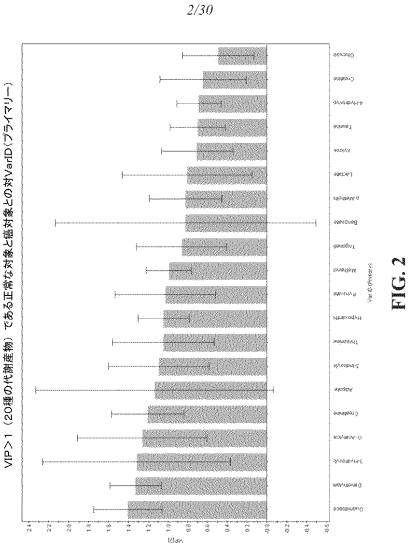

FIG. 2

【図３】

3/30

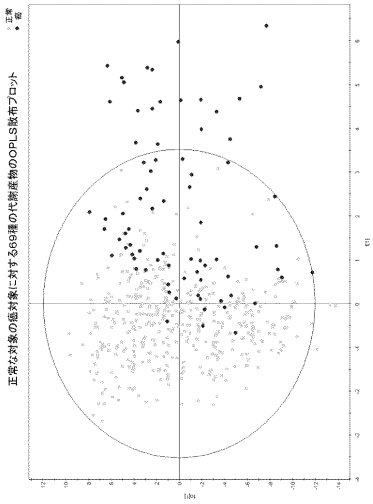

FIG. 3

【図４】

4/30

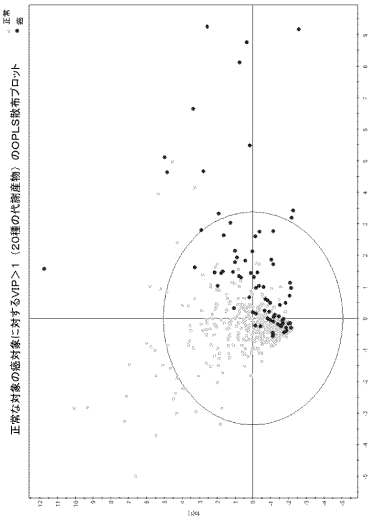

FIG. 4

【図５】

5/30

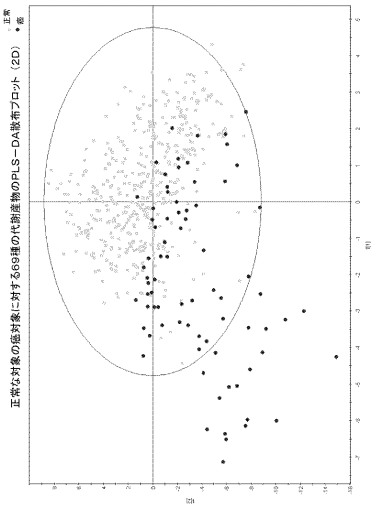

FIG. 5

【図６】

6/30

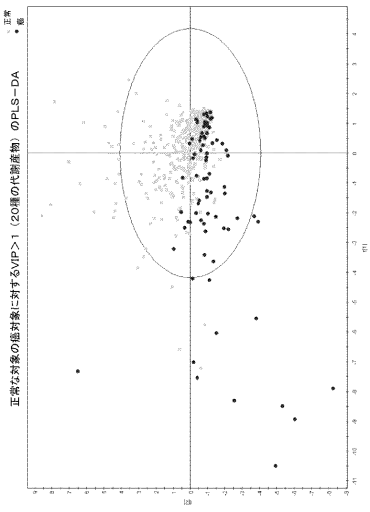

FIG. 6

【図７】

7/30

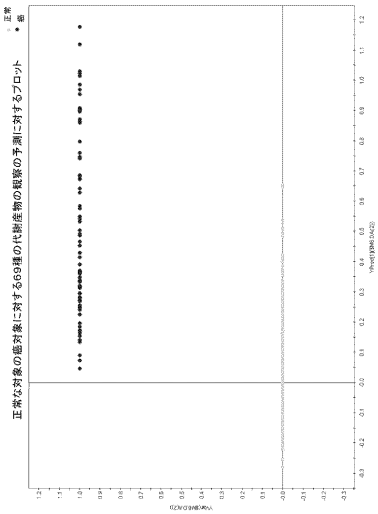

FIG. 7

【図８】

8/30

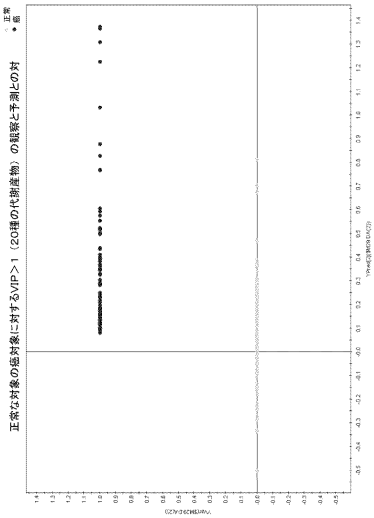

FIG. 8

【図９】

9/30

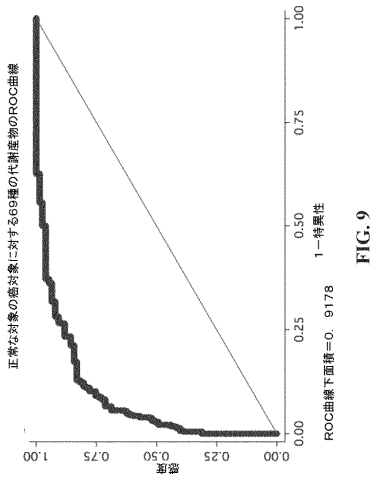

FIG. 9

【図１０】

10/30

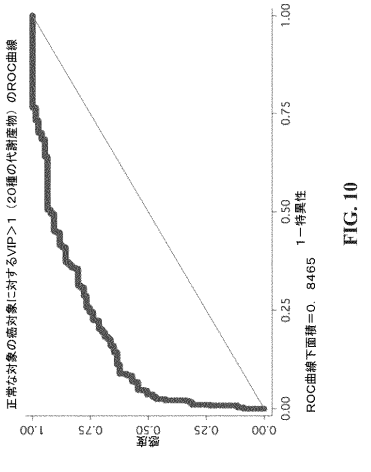

FIG. 10

【図１１】

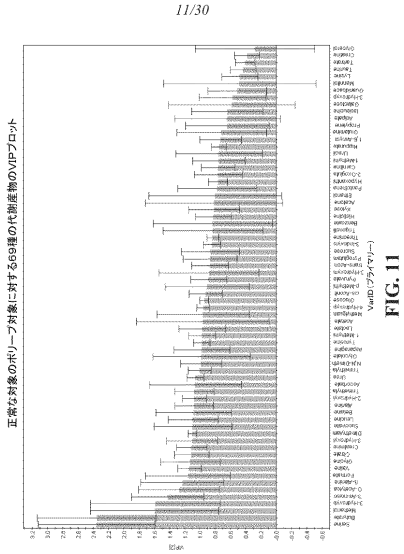

FIG. 11

【図１２】

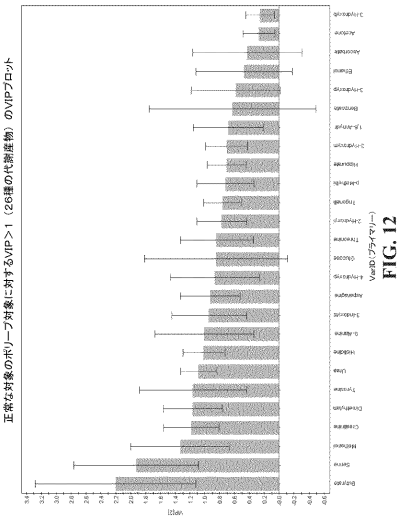

FIG. 12

【図１３】

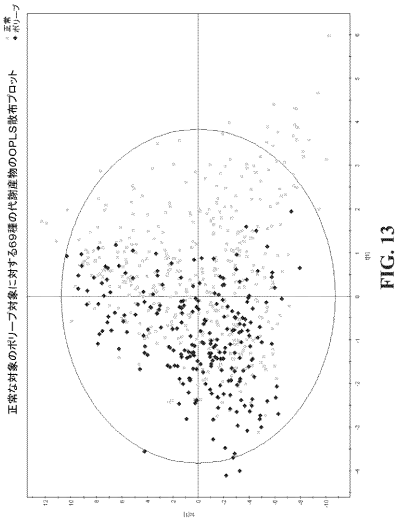

FIG. 13

【図１４】

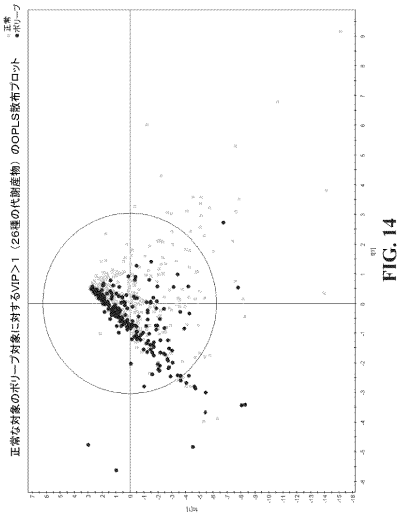

FIG. 14

【図１５】

15/30

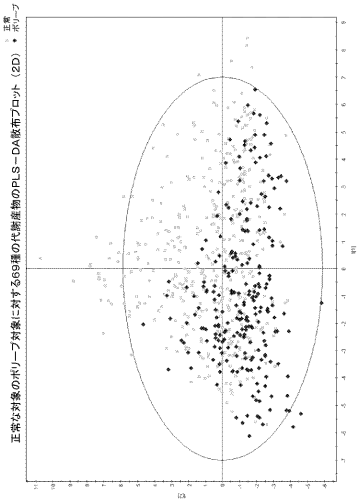

FIG. 15

【図１６】

16/30

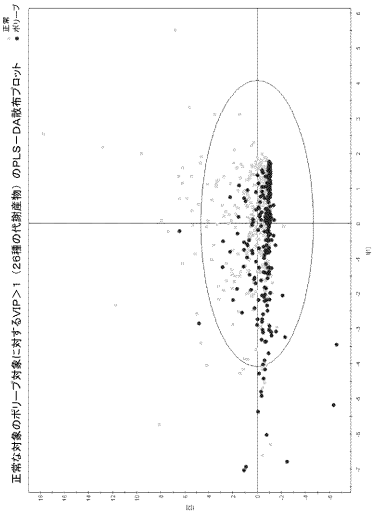

FIG. 16

【図１７】

17/30

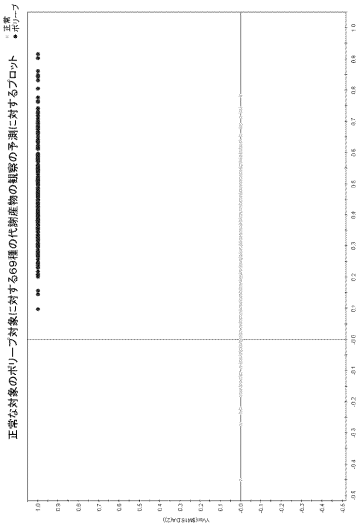

FIG. 17

【図１８】

18/30

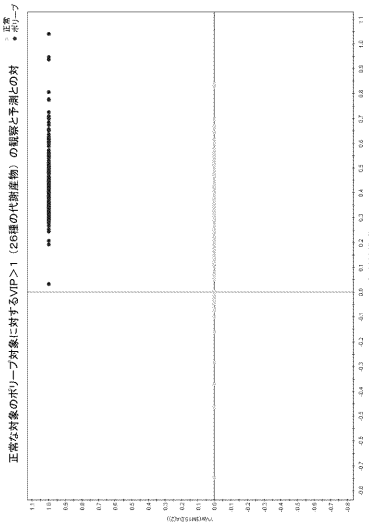

FIG. 18

【図１９】

19/30

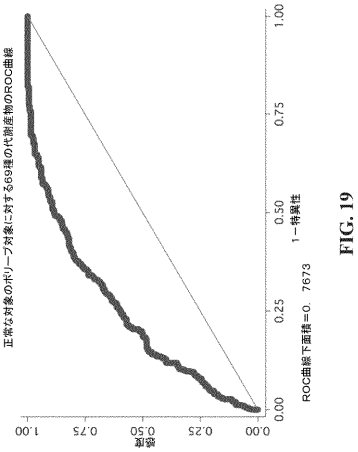

FIG. 19

【図２０】

20/30

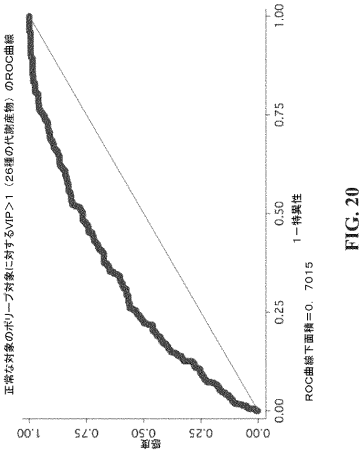

FIG. 20

【図２１】

21/30

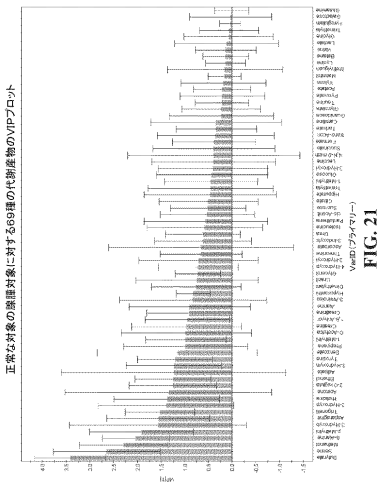

FIG. 21

【図２２】

22/30

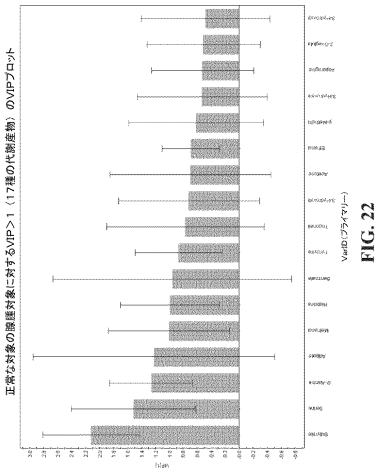

FIG. 22

【図２３】

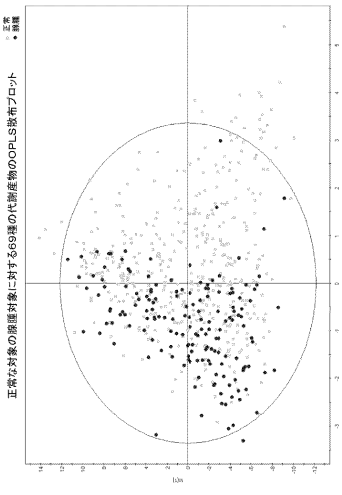

FIG. 23

【図２４】

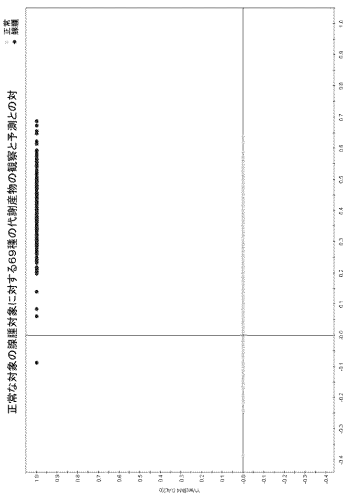

FIG. 24

【図２５】

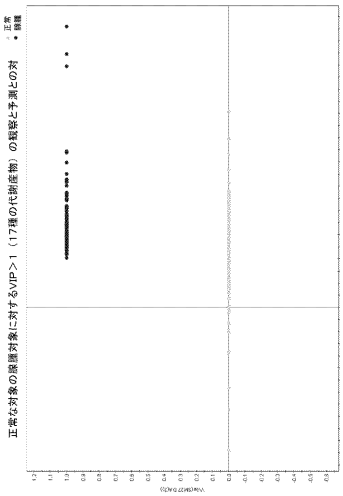

FIG. 25

【図２６】

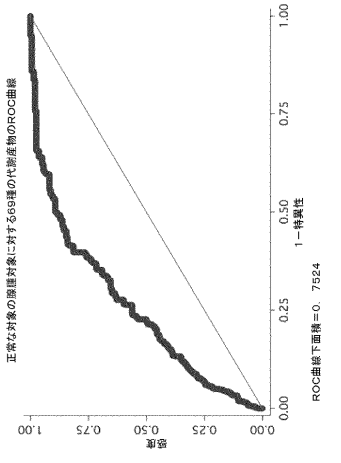

FIG. 26

【図２７】

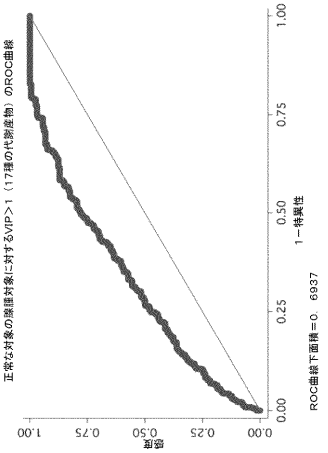

FIG. 27

【図２８】

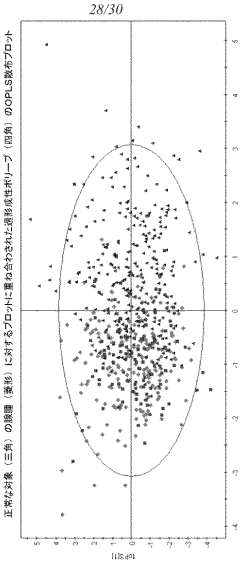

FIG. 28

【図２９】

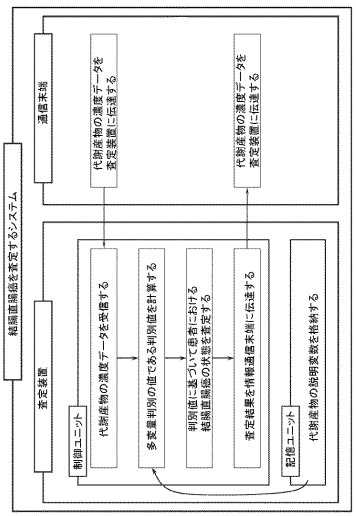

FIG. 29

【図３０】

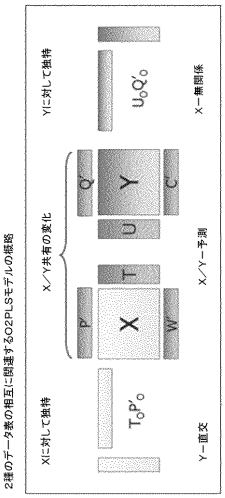

FIG. 30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
G01N 33/574 (2006.01) G01N 33/574 Z

(74)代理人 100156100
弁理士 西野 満
(72)発明者 リチャード・ニール・フェドラック
カナダ、ティ６エイチ・５エム３、アルバータ、エドモントン、ホワイトマッド・ロード４９０４番
(72)発明者 ハイリ・ワン
カナダ、ティ６エイチ・４エム３、アルバータ、エドモントン、マルモ・ロード１１４１９番

審査官 藤田 都志行

(56)参考文献 国際公開第２００９／０３７５７２（WO, A2）
国際公開第２００８／０７５６６３（WO, A1）
特表２００９－５０８０９１（JP, A）
Yunping Qiu et al., "Urinary Metabonomic Study on Colorectal Cancer", Journal of Proteome Research, American Chemical Society, ２０１０年 3月 5日, Vol.9, No.3, pp. 1627-1634
Carsten Denkert et al., "Metabolite profiling of human colon carcinoma - deregulation of TCA cycle and amino acid turnover", Molecular Cancer, BioMed Central Ltd., ２００８年 9月１８日, Vol.7, No.1, 15 pages

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
G01N 33／48－33／98
JSTPlus／JMEDPlus／JST7580（JDreamIII）
医中誌WEB