

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6185464号
(P6185464)

(45) 発行日 平成29年8月23日 (2017. 8. 23)

(24) 登録日 平成29年8月4日 (2017. 8. 4)

(51) Int. Cl.

F I

GO 1 N 33/68 (2006. 01)

GO 1 N 33/68

GO 1 N 33/50 (2006. 01)

GO 1 N 33/50 A

GO 1 N 33/92 (2006. 01)

GO 1 N 33/50 D

GO 1 N 33/92 A

GO 1 N 33/92 Z

請求項の数 10 (全 83 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-522114 (P2014-522114)
 (86) (22) 出願日 平成24年7月27日 (2012. 7. 27)
 (65) 公表番号 特表2014-521949 (P2014-521949A)
 (43) 公表日 平成26年8月28日 (2014. 8. 28)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/064823
 (87) 国際公開番号 W02013/014286
 (87) 国際公開日 平成25年1月31日 (2013. 1. 31)
 審査請求日 平成27年7月23日 (2015. 7. 23)
 (31) 優先権主張番号 11175879.3
 (32) 優先日 平成23年7月28日 (2011. 7. 28)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 61/512, 500
 (32) 優先日 平成23年7月28日 (2011. 7. 28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 507030645
 メタノミクス ゲーエムペーハー
 ドイツ連邦共和国 10589 ベルリン
 , テゲラー ヴェーク 33
 (73) 特許権者 512127143
 ルプレヒト・カールス・ユニベルジテート
 ハイデルベルク
 ドイツ連邦共和国 69117 ハイデル
 ベルク, グラーベンガッセ 1
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100118773
 弁理士 藤田 節
 (74) 代理人 100122389
 弁理士 新井 栄一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 被験体における心不全を診断及びモニタリングするための手段及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被験体における心不全の診断を補助するための方法であって、

a) 心不全に罹患していることが疑われる被験体のサンプルにおける、リボン酸の量を測定するステップ；及び(b) 前記リボン酸の量を参照と比較するステップ

を含む、方法。

【請求項 2】

前記被験体が無症候性心不全に罹患している、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記無症候性心不全が、NYHAクラスIの心不全である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記無症候性心不全がDCMPである、請求項 2 又は 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記無症候性心不全がHCMPである、請求項 2 又は 3 に記載の方法。

【請求項 6】

前記被験体が症候性心不全に罹患している、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記症候性心不全が、NYHAクラスII及び/又はIIIの心不全である、請求項 6 に記載の方法。

10

20

【請求項 8】

前記症候性心不全がDCMPである、請求項 6 又は 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記症候性心不全がICMPである、請求項 6 又は 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記症候性心不全がHCMPである、請求項 6 又は 7 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、診断方法の分野に関する。具体的には、本発明は、被験体における心不全の診断方法、及び被験体における心不全の進行又は回復をモニタリングする方法を意図する。本発明はまた、上記方法を実施するためのツール、例えば診断デバイスに関する。

10

【背景技術】

【0002】

心不全は近代医学において重篤な問題である。心臓の機能障害は、生命に関わる状態を生じ、心不全を患う患者にとって不快症状をもたらす。心不全は、右心又は左心のそれぞれに影響を及ぼす可能性があり、強度も異なりうる。ニューヨーク心臓協会 (New York Heart association: NYHA) によって最初に分類システムが開発された。この分類システムによると、軽症の心不全はクラスIの症例として分類される。これらの患者は、過度の運動時にのみ症候を示す。中程度の症例は、より少ない運動時にさえより顕著な症候を示す (クラスII及びIII) が、クラスIVは、安静時にさえ症候を示す (New York Heart Association. Diseases of the heart and blood vessels. Nomenclature and criteria for diagnosis, 6th ed. Boston: Little, Brown and co, 1964;114)。

20

【0003】

心不全の有病率は、過去数年にわたって、欧米先進国の集団において着実に増加している。この増加の理由の1つは、近代医学による平均余命の上昇にあるとみられている。しかしながら、心不全による死亡率は、診断及び治療方法の改善によってさらに低下している。いわゆる「フライミンガム (Framingham)」研究は、1950～1969年と1990～1999年の時間枠で比較した場合に、5年死亡率が男性では70%から59%に、女性では57%から45%に低下したことを報告している。「メイヨー (Mayo)」研究は、1979～1984年と比較して1996～2000年の時間枠では、男性では65%から50%に、女性では51%から46%に低下したことを示している。このような死亡率の低下にもかかわらず、心不全による全体的な死亡率は依然として主要な社会的負担である。ACE阻害剤治療を受けたNYHAクラスII～III患者の1年死亡率は依然として9～12% (SOLVD) であり、ACE阻害剤治療を受けていないNYHAクラスIVの場合には52% (Consensus) である。

30

【0004】

心エコー検査などの診断技術は、検査者個人の経験に依存し、それゆえ常に信頼性があるわけではない。さらに、これらの技術は心不全の初期発症では診断を誤ることがある。心臓ホルモン、例えば脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) などに基づく生化学アッセイもまた、他の疾患及び障害 (腎不全など) の影響を受けたり、又は患者の全体的な健康状態によって異なる。それでもなお、脳性ナトリウム利尿ペプチドは、心不全を生化学的に評価するための現在の代表的基準である。心不全の診断におけるBNPとN-末端pro-BNP (NT-proBNP) とを比較する最近の研究では、BNPが、心不全及び左心室収縮機能障害についてNT-proBNPよりも良好な指標となっている。症候を示す患者群において、BNPの診断オッズ比27を、心不全の検出における感度85%及び特異度84%と比較している (Ewald 2008, Intern Med J 38 (2):101-13.)。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

しかしながら、近代医学の目的は、心不全を有する患者を信頼性をもって特定及び治療

50

すること、特に心不全の初期発症時、すなわち初期のNYHAステージI~III、特にNYHAステージIの時点で心不全患者を特定することである。従って、心不全を信頼性をもって診断するための手段及び方法が高く望まれているが、まだ利用可能ではない。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、被験体において心不全を診断する方法であって、

(a) 心不全に罹患していることが疑われる被験体のサンプルにおける、表1A1、1A2、1B1、1B2、2A1、2A2、2B1、2B2、3A1、3A2、3B1、3B2、4A1、4A2、4B1、4B2、5A1、5A2、5B1、5B2、6A1、6A2、6B1、6B2、7A1、7A2、7B1、7B2、8A1、8A2、8B1又は8B2に記載されたバイオマーカーから選択される少なくとも1つのバイオマーカーの量を測定するステップ

10

、及び
(b) 前記少なくとも1つのバイオマーカーの量を参照と比較するステップであって、それにより心不全が診断されることになるステップ

を含む方法に関する。

【発明を実施するための形態】

【0007】

本発明により言及される方法は、本質的に上述のステップよりなる方法又はさらなるステップを含む方法を包含する。しかしながら、本方法は、好ましい実施形態では、*ex vivo*で行われる方法、すなわち、人体又は動物体に対して実施されない方法であることを理解されたい。本方法は、好ましくは自動化により支援することができる。

20

【0008】

本明細書において用いられる「診断する」という用語は、被験体が心不全に罹患しているか否かを評価することを指す。当業者であればわかるであろうが、そのような評価は、検査される被験体の100%に対して正しいことが好ましいが、通常はそうでない可能性がある。しかしながら、この用語は、統計学的に有意な一部の被験体を正確に評価でき、従って診断できることを必要とする。当業者であれば、労苦もなく、種々の周知の統計学的評価ツールを用いて、例えば、信頼区間の決定、p値の決定、スチューデントのt検定、マン・ホイットニー検定などを行って、その一部が統計学的に有意であるかどうかを判定することが可能である。詳細は、Dowdy and Wearden, *Statistics for Research*, John Wiley & Sons, New York 1983に見いだされる。好ましい信頼区間は、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、又は少なくとも95%である。p値は、好ましくは、0.2、0.1、又は0.05である。

30

【0009】

この用語は、心不全又はその症候の個々の診断、並びに患者の継続的なモニタリングを含む。モニタリング、すなわち種々の時点における心不全又はそれに付随する症候の存在又は不在の診断には、心不全に罹患していることがわかっている患者のモニタリング、並びに心不全を発症するリスクを有することがわかっている被験体のモニタリングが含まれる。さらに、モニタリングは、患者の治療が成功したかどうか、又は少なくとも心不全の症候が特定の治療によって徐々に改善しうるかどうかを判定するためにも用いられる。さらにこの用語は、心不全に関するニューヨーク心臓協会(NYHA)クラスに従って被験体を分類することを含む。この分類に従って、心不全を4つのクラスに細分類することができる。クラスIを示す被験体は、激しい運動時を除いて活動に制限がない。クラスIIを示す被験体は、運動にわずかで軽度の制限を示すが、安静時又は軽度の動作時には苦痛がない。クラスIIIを示す被験体は、どのような動作にも顕著な制限があるが、安静時にのみ苦痛がない。クラスIVを示す被験体は、安静時にさえ苦痛があり、症候を示す。好ましくは、本発明に従って判定する心不全は、無症候性心不全、すなわちNYHAクラスIの心不全、又は症候性心不全、すなわち少なくともNYHAクラスII及び/若しくはIIIの心不全である。

40

【0010】

本発明の方法の好ましい実施形態において、該被験体は、無症候性心不全に罹患してお

50

り、少なくとも1つのバイオマーカーが、表1A1、1A2、1B1、1B2、2A1、2A2、2B1、2B2、3A1、3A2、3B1、3B2、4A1、4A2、4B1又は4B2に記載されたバイオマーカーから選択されるバイオマーカーである。さらに好ましくは、該被験体における無症候性心不全は、NYHAクラスIの心不全である。

【0011】

本発明の方法の別の好ましい実施形態において、該被験体は、症候性心不全に罹患しており、少なくとも1つのバイオマーカーが、表5A1、5A2、5B1、5B2、6A1、6A2、6B1、6B2、7A1、7A2、7B1、7B2、8A1、8A2、8B1又は8B2に記載されたバイオマーカーから選択されるバイオマーカーである。さらに好ましくは、被験体における該症候性心不全は、NYHAクラスII及び/又はIIIの心不全である。

10

【0012】

米国心臓協会 (American Heart Association) によって別のステージ決定システムが提供されている。心不全が4つのステージに細分類されている。ステージA：将来的にHFを発症するリスクが高いが、機能的又は器質的心疾患がない患者。ステージB：器質的心疾患があるが、いずれのステージの症候もない患者。ステージC：原因となっている器質的心臓の問題に関連して心不全の以前の又は現在の症候を示すが、治療により抑えられている。ステージD：病院での支援、心臓移植又は緩和ケアが必要な進行疾患である。本発明の方法はまたこのシステムによる心不全のステージ決定のために用いることも可能であり、好ましくは、同定されたバイオマーカーによって、ステージA～Cの心不全を診断し、また無症候性ステージA及びBとより重症なステージC (すなわち症候性心不全) とを区別することが可能となることが理解されよう。

20

【0013】

本明細書において用いられる「心不全」という用語は、心臓の機能障害に関する。この障害は、心臓からの血液の駆出率が有意に低下し、このため血流が低下する収縮機能障害でありうる。具体的には、収縮期心不全は、有意に低下した左心室駆出分画率 (LEVF)、好ましくは55%未満の駆出分画率を特徴とする。あるいは、この障害は、拡張機能障害、すなわち適切に弛緩する心室の不全でありうる。後者は通常、心室壁の硬化を伴う。拡張機能障害は、心室の不十分な充満を引き起こし、それゆえ一般的には血流に対する影響を生じる。従って、拡張機能障害はまた拡張終期圧の上昇を生じ、結末は収縮機能障害の場合と同等である (左心不全における肺水腫、右心不全における末梢浮腫)。従って、心不全は、右心 (肺循環)、左心 (体循環)、又は両方に影響を及ぼしうる。心機能の障害、すなわち心不全を測定するための技術は当技術分野で周知であり、心エコー検査、電気生理学、血管造影、及び血中のペプチドバイオマーカー (脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 又はそのプロペプチドのN-末端断片など) の測定などが含まれる。心臓の機能障害は、永続的に生じることもあるし、又は特定のストレス若しくは運動条件下でのみ生じることもあることが理解されよう。症候の強度に応じて、心不全は本明細書の他の部分で記載したように分類することができる。心不全の典型的な症候としては、呼吸困難、胸痛、めまい、錯乱、肺及び/又は末梢浮腫が挙げられる。症候の発生並びにその重度は、心不全の重度、心不全の特徴及び原因、収縮期又は拡張期又は限定的な (すなわち右心若しくは左心に位置している) 心不全に応じて異なることが理解されよう。心不全のさらなる症候は当技術分野で周知であり、医学の標準的なテキスト、例えばStedman又はBrunnwaldなどに記載されている。

30

40

【0014】

好ましくは、本明細書において用いられる心不全は、拡張型心筋症 (DCMP)、虚血性心筋症 (ICMP) 又は肥大型心筋症 (HCMP) に関する。

【0015】

好ましくは、前記無症候性心不全はDCMPであり、前記少なくとも1つのバイオマーカーは、表2A1、2A2、2B1又は2B2に記載されたバイオマーカーから選択される。好ましくは、前記無症候性心不全はICMPであり、前記少なくとも1つのバイオマーカーは、表3A1、3A2、3B1又は3B2に記載されたバイオマーカーから選択される。好ましくは、前記無症候性心

50

不全はHCMPであり、前記少なくとも1つのバイオマーカーは、表4A1、4A2、4B1又は4B2に記載されたバイオマーカーから選択される。

【0016】

さらに好ましくは、前記症候性心不全はDCMPであり、前記少なくとも1つのバイオマーカーは、表6A1、6A2、6B1又は6B2に記載されたバイオマーカーから選択される。好ましくは、前記症候性心不全はICMPであり、前記少なくとも1つのバイオマーカーは、表7A1、7A2、7B1又は7B2に記載されたバイオマーカーから選択される。好ましくは、前記症候性心不全はHCMPであり、前記少なくとも1つのバイオマーカーは、表8A1、8A2、8B1又は8B2に記載されたバイオマーカーから選択される。

【0017】

本明細書において用いられる「バイオマーカー」という用語は、本明細書において言及され疾患又は効果の指標として機能する分子種を意味する。該分子種は、被験体のサンプル中に見いだされる代謝物質自体であってもよい。さらに、バイオマーカーはまた、該代謝物質に由来する分子種であってもよい。そのような場合、実際の代謝物質は、サンプル中で又は測定方法の過程で化学的に修飾され、その修飾の結果として、化学的に異なる分子種、すなわちアナライト、が測定される。そのような場合、アナライトは実際の代謝物質を表し、各医学的状態の指標と同じ可能性を有することが理解されよう。

【0018】

本発明に係る方法において、上述のバイオマーカー群の少なくとも1つの代謝物質が測定される。しかし、より好ましくは、評価の特異性及び/又は感度を強化するために一群のバイオマーカーが測定される。そのような群は、好ましくは、各表に記載されたバイオマーカーの、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも10又は最大全てを含む。本明細書に記載される具体的なバイオマーカーに加えて、他のバイオマーカーを、好ましくは、本発明の方法において同様に測定することもできる。

【0019】

本明細書において用いられる代謝物質とは、特定の代謝物質の少なくとも1つの分子から該特定の代謝物質の複数の分子までを指す。さらに、代謝物質の群とは、各代謝物質について少なくとも1分子～複数分子が存在しうる、複数の化学的に異なる分子を意味することが理解されよう。本発明による代謝物質は、生物学的材料（生物など）に含まれるもののなどのすべてのクラスの有機又は無機の化学化合物を包含する。好ましくは、本発明による代謝物質は小分子化合物である。より好ましくは、複数の代謝物質が想定される場合、該複数の代謝物質とは、メタボローム、すなわち、特定の時間に特定の条件下で生物、器官、組織、体液又は細胞に含まれる代謝物質の集合を意味する。

【0020】

代謝物質とは、代謝経路の酵素の基質、そのような経路の中間体、又は代謝経路により得られる産物などの小分子化合物である。代謝経路は当技術分野で周知であり、種間で異なりうる。好ましくは、該経路としては、少なくとも、クエン酸回路、呼吸鎖、解糖、糖新生、ヘキソースリン酸経路、酸化的ペントースリン酸経路、脂肪酸の産生及びβ酸化、尿素回路、アミノ酸生合成経路、タンパク質分解経路（例えばプロテアソームによる分解）、アミノ酸分解経路、以下の物質の生合成又は分解が挙げられる：脂質、ポリケチド（例えば、フラボノイド及びイソフラボノイドなど）、イソプレノイド（例えば、テルペン、ステロール、ステロイド、カロテノイド、キサントフィルなど）、炭水化物、フェニルプロパノイド及びその誘導体、アルカロイド、ベンゼノイド、インドール、インドール硫黄化合物、ポルフィリン、アントシアン、ホルモン、ビタミン、補因子（例えば補欠分子族又は電子伝達体）、リグニン、グルコシノレート、プリン、ピリミジン、ヌクレオシド、ヌクレオチド、及び関連分子、例えば、tRNA、マイクロRNA（miRNA）、又はmRNA。したがって、小分子化合物代謝物質は、好ましくは、以下のクラスの化合物を包含する：アルコール、アルカン、アルケン、アルキン、芳香族化合物、ケトン、アルデヒド、カルボン酸、エステル、アミン、イミン、アミド、シアニド、アミノ酸、ペプチド、チオール、チオエステル、リン酸エステル、硫酸エステル、チオエーテル、スルホキシド、エーテル

10

20

30

40

50

、又は上述の化合物の組合せ若しくは誘導体。代謝物質のうちの小分子は、正常な細胞機能、器官機能、又は動物の成長、発達若しくは健康に必要なとされる一次代謝物質でありうる。さらに、小分子代謝物質は、不可欠な生態学的機能を有する二次代謝物質、例えば、生物をその環境に適応できるようにする代謝物質をさらに包含する。そのうえさらに、代謝物質は、一次代謝物質及び二次代謝物質に限定されるものではなく、人工小分子化合物をさらに包含する。該人工小分子化合物は、投与されるか又は生物により摂取されるが上で定義したような一次代謝物質でも二次代謝物質でもない外因的に供給される小分子に由来する。例えば、人工小分子化合物は、動物の代謝経路により薬物から得られる代謝産物でありうる。さらに、代謝物質は、ペプチド、オリゴペプチド、ポリペプチド、オリゴヌクレオチド、及びポリヌクレオチド（例えば、RNA又はDNA）をさらに包含する。より好ましくは、代謝物質は、50Da（ダルトン）～30,000Da、最も好ましくは30,000Da未満、20,000Da未満、15,000Da未満、10,000Da未満、8,000Da未満、7,000Da未満、6,000Da未満、5,000Da未満、4,000Da未満、3,000Da未満、2,000Da未満、1,000Da未満、500Da未満、300Da未満、200Da未満、100Da未満の分子量を有する。しかしながら、好ましくは、代謝物質は少なくとも50Daの分子量を有する。最も好ましくは、本発明による代謝物質は50Da～1,500Daの分子量を有する。

【0021】

本明細書において用いられる「サンプル」という用語は、体液、好ましくは、血液、血漿、血清、唾液、若しくは尿、又は生検などにより細胞、組織、若しくは器官、特に心臓から得られるサンプルを指す。より好ましくは、サンプルは、血液、血漿又は血清サンプルであり、最も好ましくは血漿サンプルである。このような血液、血漿又は血清サンプルの場合、好ましくは、本発明の方法により測定される少なくとも1つのバイオマーカーは、表1A1、1A2、2A1、2A2、3A1、3A2、4A1、4A2、5A1、5A2、6A1、6A2、7A1、7A2、8A1又は8A2のいずれか1つに記載されたバイオマーカーである。さらに好ましくは、このサンプルは尿サンプルである。このような尿サンプルの場合、好ましくは、本発明の方法により測定される少なくとも1つのバイオマーカーは、表1B1、1B2、2B1、2B2、3B1、3B2、4B1、4B2、5B1、5B2、6B1、6B2、7B1、7B2、8B1又は8B2のいずれか1つに記載されたバイオマーカーである。生物学的サンプルは、本明細書の他の箇所にて特定される被験体由来し得る。上述のさまざまなタイプの生物学的サンプルを取得するための技術は、当技術分野で周知である。例えば、血液サンプルは、血液採取により取得することができるが、組織又は器官のサンプルは、例えば生検により取得される。

【0022】

上述のサンプルは、好ましくは、本発明の方法に使用される前に前処理される。以下にさらに詳細に記載されるとおり、この前処理としては、化合物を放出若しくは分離し、又は過剰の材料若しくは廃物を除去するために必要とされる処理が挙げられる。好適な技術には、化合物の遠心分離、抽出、分画、限外濾過、タンパク質沈殿とそれに続く濾過及び精製、並びに/又は濃縮が含まれる。さらに、化合物の分析に好適な形態又は濃度で化合物を提供するために、他の前処理が行われる。例えば、本発明の方法においてガスクロマトグラフィー-連結質量分析を使用する場合、該ガスクロマトグラフィーを行う前に化合物を誘導体化する必要がある。好適な所要の前処理は、本発明の方法を実施するために使用される手段に応じて異なり、当業者に周知である。上に記載したように前処理されたサンプルもまた、本発明により用いられる「サンプル」という用語に包含される。

【0023】

本明細書において用いられる「被験体」という用語は、動物、好ましくは哺乳動物に関する。より好ましくは、被験体は霊長類であり、最も好ましくはヒトである。好ましくは、被験体は、心不全に罹患していることが疑われるもの、より好ましくは、該疾患に伴う症候の一部又は全てを既に示しているものであり得る。しかしながら、心不全に罹患していることが疑われる被験体として、リスク群に属する被験体又は疾患スクリーニングプロジェクト又は疾患スクリーニング方法に含まれる被験体も包含される。より好ましくは、被験体は、NYHAクラスIの症候を示す無症候性被験体又はNYHAクラスII及び/又はIIIの症

10

20

30

40

50

候を示す症候性被験体である。さらに、被験体はまた、好ましくは、収縮不全、例えば拡張型心筋症などによる鬱血性収縮期心不全を示すであろう。しかしながら被験体は、好ましくは、上記疾患及び障害以外は一見したところ健康である。特に、被験体は、NYHAクラスIV患者の症候を示さないか、又はサンプル取得前の最後の4ヶ月以内に卒中、心筋梗塞に罹患していないか、又は急性若しくは慢性炎症疾患及び悪性腫瘍に罹患していないことが好ましい。さらに被験体は、サンプル取得前の最後の4週間以内に安定した薬物治療を受けていることが好ましい。

【0024】

本明細書において用いられる「量を測定する」という用語は、サンプル中の本発明の方法によって測定すべきバイオマーカーの少なくとも1つの特徴的特性を測定することを指す。本発明による特徴的特性とは、バイオマーカーの物理的性質及び/又は化学的性質(生化学的性質を含む)を特徴付ける特性のことである。このような性質としては、例えば、分子量、粘度、密度、電荷、スピン、光学活性、色、蛍光、化学発光、元素組成、化学構造、他の化合物と反応する能力、生物学的読取り系で応答を引き起こす能力(例えば、レポーター遺伝子の誘導)などが挙げられる。該性質の値は、特徴的特性としての役割を果たすことが可能であり、当技術分野で周知の技術によって測定することができる。さらに、特徴的特性は、標準的操作、例えば、乗算、除算、又は対数計算のような数学的計算により、バイオマーカーの物理的性質及び/又は化学的性質の値から導かれる任意の特性でありうる。最も好ましくは、少なくとも1つの特徴的特性は、該少なくとも1つのバイオマーカー及びその量の測定及び/又は化学的同定を可能にする。従って、特性値はまた、好ましくは、その特性値が導かれるバイオマーカーの存在量に関する情報も含む。例えば、バイオマーカーの特性値は、質量スペクトルにおけるピークでありうる。かかるピークは、バイオマーカーの特徴的な情報、すなわちm/z情報、並びにサンプル中の当該バイオマーカーの存在量(すなわちその量)に関する強度値を含む。

【0025】

上述したように、サンプルに含まれる各バイオマーカーは、好ましくは、本発明に従って定量的又は半定量的に測定することができる。定量的測定では、本明細書において上記に言及される特徴的特性(複数可)に関して測定される値に基づいて、バイオマーカーの絶対量若しくは正確な量が測定されるか又はバイオマーカーの相対量が測定されるかのいずれかであろう。バイオマーカーの正確な量を測定できないか又は測定しない場合、相対量を測定しうる。この場合、バイオマーカーの存在量が、該バイオマーカーを第2の量で含む第2のサンプルに対して増加又は減少しているかどうかを、測定することが可能である。好ましい実施形態において、該バイオマーカーを含む第2のサンプルは、本明細書の他の箇所に記載されるように計算参照であるべきである。従って、バイオマーカーの定量的分析は、バイオマーカーの半定量的分析と呼ばれることもある分析も包含する。

【0026】

さらに、本発明の方法に使用される測定は、好ましくは、上で言及される分析ステップの前に化合物分離ステップを使用することを含む。好ましくは、該化合物分離ステップでは、サンプルに含まれる代謝物質の時間分解分離が得られる。したがって、本発明により好ましく使用される分離に好適な技術としては、すべてのクロマトグラフィ分離技術、例えば、液体クロマトグラフィ(LC)、高速液体クロマトグラフィ(HPLC)、ガスクロマトグラフィ(GC)、薄層クロマトグラフィ、サイズ排除クロマトグラフィ、又はアフィニティークロマトグラフィが挙げられる。これらの技術は、当技術分野で周知であり、当業者であれば労苦もなく適用可能である。最も好ましくは、LC及び/又はGCが、本発明の方法で想定されるクロマトグラフィ技術である。バイオマーカーのそのような測定に好適なデバイスは、当技術分野で周知である。好ましくは、質量分析、特に、ガスクロマトグラフィ質量分析(GC-MS)、液体クロマトグラフィ質量分析(LC-MS)、直接注入質量分析若しくはフーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴質量分析(FT-ICR-MS)、キャピラリー電気泳動質量分析(CE-MS)、高速液体クロマトグラフィ連結質量分析(HPLC-MS)、四重極質量分析、任意の逐次連結質量分析、例えばMS-MS若しくはMS-MS-MSなど、誘導結合プラ

10

20

30

40

50

ズマ質量分析 (ICP-MS)、熱分解質量分析 (Py-MS)、イオン移動度質量分析、又は飛行時間質量分析 (TOF) が使用される。最も好ましくは、以下に詳細に記載されるように LC-MS 及び / 又は GC-MS が使用される。これらの技術については、例えば、Nissen、1995、Journal of Chromatography A、703:37-57、米国特許第4、540、884号、又は米国特許第5、397、894号 (その開示内容は参照により本明細書に組み入れられるものとする) に開示されている。質量分析技術の他の選択肢として又はそれに追加して、以下の技術を化合物測定に使用可能である: 核磁気共鳴 (NMR)、磁気共鳴イメージング (MRI)、フーリエ変換赤外分析 (FT-IR)、紫外 (UV) 分光、屈折率 (RI)、蛍光検出、放射化学的検出、電気化学的検出、光散乱 (LS)、分散ラマン分光、又はフレイムイオン化検出 (FID)。これらの技術は、当業者に周知であり、労苦もなく適用可能である。本発明の方法は、好ましくは、自動化により支援されるだろう。例えば、サンプルの処理又は前処理をロボット工学により自動化することが可能である。データの処理及び比較は、好ましくは、好適なコンピュータプログラム及びデータベースにより支援される。本明細書において前に記載される自動化を行えば、本発明の方法をハイスループット方式で使用することが可能である。

10

【0027】

さらに、少なくとも1つのバイオマーカーはまた、特定の化学的アッセイ又は生物学的アッセイにより測定することもできる。該アッセイは、サンプル中の少なくとも1つのバイオマーカーを特異的に検出することを可能とする手段を含むだろう。好ましくは、該手段は、バイオマーカーの化学構造を特異的に認識することができるか、又は他の化合物と反応する能力若しくは生物学的読取り系で応答を引き起こす能力 (例えば、レポーター遺伝子の誘導) に基づいてバイオマーカーを特異的に同定することができる。バイオマーカーの化学構造を特異的に認識することができる手段は、好ましくは、化学構造 (例えば、レセプター若しくは酵素) と特異的に相互作用する抗体又は他のタンパク質である。例えば、特異的抗体は、当技術分野で周知の方法によりバイオマーカーを抗原として用いて得ることができる。本明細書中で言及される抗体は、ポリクロナール抗体及びモノクロナール抗体の両方、並びにそれらのフラグメント、例えば、抗原又はハプテンに結合し得る Fv、Fab、及び F(ab)₂ フラグメントを包含する。本発明はまた、所望の抗原特異性を示す非ヒトドナー抗体のアミノ酸配列とヒトアクセプター抗体の配列とが組み合わされたヒト化ハイブリッド抗体も包含する。さらに、一本鎖抗体も包含される。ドナー配列は、通常、ドナーの少なくとも抗原結合性アミノ酸残基を含むであろうが、ドナー抗体の他の構造上及び / 又は機能上関連するアミノ酸残基をも含むうる。そのようなハイブリッドは、当技術分野で周知のいくつかの方法により調製することができる。バイオマーカーを特異的に認識することができる好適なタンパク質は、好ましくは、該バイオマーカーの代謝変換に関与する酵素である。該酵素は、バイオマーカーを基質として使用することができるか又は基質をバイオマーカーに変換することができる。さらに、該抗体は、バイオマーカーを特異的に認識するオリゴペプチドを生成する基礎として使用することができる。これらのオリゴペプチドは、例えば、該バイオマーカーに対する酵素の結合ドメイン又は結合ポケットを含むだろう。好適な抗体及び / 又は酵素に基づくアッセイは、RIA (ラジオイムノアッセイ)、ELISA (酵素結合免疫吸着アッセイ)、サンドイッチ酵素免疫検査、電気化学発光サンドイッチイムノアッセイ (ECLIA)、解離増強ランタニド蛍光イムノアッセイ (DELFI A)、又は固相免疫検査でありうる。さらに、他の化合物と反応する能力に基づいて、すなわち、特異的な化学反応により、バイオマーカーを測定することもできる。さらに、生物学的読取り系で応答を引き起こす能力により、サンプル中のバイオマーカーを測定することが可能である。生物学的応答は、サンプルに含まれるバイオマーカーの存在及び / 又は量を示す読取り値として検出されるだろう。生物学的応答は、例えば、遺伝子発現の誘導又は細胞若しくは生物の表現型応答でありうる。好ましい実施形態において、少なくとも1つのバイオマーカーの測定は、定量的方法、例えばサンプル中の少なくとも1つのバイオマーカーの量の測定も可能とする方法である。

20

30

40

【0028】

50

上記のとおり、少なくとも1つのバイオマーカーの測定は、好ましくは、質量分析（MS）を含む。本明細書において用いられる質量分析は、本発明により測定しようとする化合物（すなわちバイオマーカー）に対応する分子量（すなわち質量）又は質量変数の測定を可能にする全ての技術を包含する。好ましくは、本明細書において用いられる質量分析は、GC-MS、LC-MS、直接注入質量分析、FT-ICR-MS、CE-MS、HPLC-MS、四重極質量分析、任意の逐次連結質量分析、例えばMS-MS若しくはMS-MS-MS、ICP-MS、Py-MS、TOF、又は上記技術を用いた任意の併用手法に関する。これらの技術を適用する方法は当業者に周知である。さらに、好適なデバイスは市販されている。より好ましくは、本明細書において用いられる質量分析はLC-MS及び／又はGC-MS、すなわち、前のクロマトグラフィー分離ステップと動作可能に連結された質量分析に関する。より好ましくは、本明細書において用いられる質量分析には四重極MSが含まれる。最も好ましくは、四重極MSは以下のように実施する：（a）質量分析器の最初の分析四重極におけるイオン化により生じるイオンの質量／電荷比（ m/z ）の選択、（b）衝突ガスで満たされ、衝突室として機能する、追加の後続四重極に加速電圧を印加することによる、ステップ（a）で選択されたイオンのフラグメンテーション、（c）追加の後続四重極における、ステップ（b）のフラグメンテーションプロセスにより生じるイオンの質量／電荷比の選択であって、これにより上記方法のステップ（a）～（c）は、イオン化プロセスの結果として物質の混合物中に存在する全てのイオンの質量／電荷比の分析を少なくとも1回行い、それにより四重極が衝突ガスで満たされるが、加速電圧は分析中には印加されない。本発明において用いるべき最も好ましい質量分析についての詳細はWO 03/073464号に見出すことができる。

【0029】

より好ましくは、質量分析は、液体クロマトグラフィー（LC）MS及び／又はガスクロマトグラフィー（GC）MSである。本明細書において用いられる液体クロマトグラフィーとは、液相又は超臨界相における化合物（すなわち代謝物質）の分離を可能にする全ての技術を意味する。液体クロマトグラフィーは、移動相中の化合物が固定相を通過することを特徴とする。化合物が異なる速度で固定相を通過する場合には、これらは、個々の化合物の各々がその特異的な保持時間（すなわち、化合物がシステムを通過するのに必要な時間）を有するため、所定時間で分離される。本明細書において用いられる液体クロマトグラフィーにはHPLCも含まれる。液体クロマトグラフィー用の装置は市販されており、例えばAgilent Technologies、USAから入手可能である。本発明により利用されるガスクロマトグラフィーは、原理上、液体クロマトグラフィーと同等に動作する。しかし、液体移動相中の化合物（すなわち代謝物質）を固定相に通過させるのではなく、化合物は気体容積中に存在する。化合物は、固定相として固体支持体材料を含むカラム、又は固定相として機能する若しくは固定相でコーティングされた壁を通過する。同様に、各化合物は、カラムを通過するのに要する特定の時間を有する。さらにガスクロマトグラフィーの場合には、好ましくは、ガスクロマトグラフィーの前に化合物を誘導体化することが想定される。誘導体化の好適な技術は当技術分野で周知である。好ましくは、本発明による誘導体化は、好ましくは極性化合物のメトキシ化（methoxylation）及びトリメチルシリル化、並びに、好ましくは非極性（すなわち親油性）化合物のメチル基転移、メトキシ化（methoxylation）及びトリメチルシリル化に関する。

【0030】

「参照」という用語は、本明細書において言及される医学的症状、すなわち疾患の有無、疾患の状態又は効果に相関付けることのできる、各バイオマーカーの特徴的特性の値を指す。好ましくは、参照は、バイオマーカーの閾値（例えば、量又は量の比）であって、検査対象のサンプル中に見られる、閾値より高い値又は本質的に同じ値は医学的状态の存在を示し、一方、閾値より低い値は医学的状态の不在を示す、上記の閾値である。また好ましくは、参照は、バイオマーカーの閾値であって、検査対象のサンプル中に見られる、閾値より低い値又は同じ値が医学的状态の存在を示し、一方、閾値より高い値は医学的状态の不在を示す、上記の閾値であってもよいことが理解されよう。

【0031】

上述の本発明の方法において、参照は、好ましくは、心不全に罹患していることがわかっていられる被験体又は被験体群由来のサンプルから得られる参照である。このような場合、試験サンプル中に見いだされる少なくとも1つのバイオマーカーの本質的に同じ値は、疾患の存在を示す。さらに、参照は、好ましくは、心不全に罹患していないことがわかっていられる被験体又は被験体群、好ましくは一見して健康な被験体からも得られる。このような場合、試験サンプル中に見られる少なくとも1つのバイオマーカーの、参照と比較して変化した値は、疾患の存在を示す。同じことは、計算参照、最も好ましくは、検査対象の被験体を含む個体集団の少なくとも1つのバイオマーカーの相対値又は絶対値の平均値又は中央値にも、必要な変更を加えて当てはまる。該集団の個体の少なくとも1つのバイオマーカーの絶対値又は相対値は、本明細書中の他の箇所に明記されるように測定することができる。好適な参照値、好ましくは平均値又は中央値の計算方法は、当技術分野で周知である。上で言及される被験体集団は、複数の被験体、好ましくは、少なくとも5、10、50、100、1,000、又は10,000の被験体を含むだろう。本発明の方法により診断される被験体と該複数の被験体とは、同一生物種であることが理解されよう。

【0032】

特徴的特性の値、及び定量的測定の場合は強度値が、本質的に同一であれば、試験サンプルの少なくとも1つのバイオマーカーの値と参照値とは本質的に同一である。本質的に同一とは、2つの値の差が、好ましくは、有意ではないことを意味し、強度の値が参照値に基づいて少なくとも1～99パーセンタイル、5～95パーセンタイル、10～90パーセンタイル、20～80パーセンタイル、30～70パーセンタイル、40～60パーセンタイルの間隔の範囲内、好ましくは参照値に基づいて50、60、70、80、90、若しくは95パーセンタイルの間隔であることを特徴とする。2つの量が本質的に同じであるかどうかを決定するための統計学的検定は当技術分野で周知であり、また本明細書の他の箇所において記載されている。

【0033】

一方、2つの値について観察される差は統計学的に有意であるべきである。相対値又は絶対値の差は、好ましくは、参照値に基づいて、45～55パーセンタイル、40～60パーセンタイル、30～70パーセンタイル、20～80パーセンタイル、10～90パーセンタイル、5～95パーセンタイル、1～99パーセンタイルの間隔からかなり外側にある。中央値の好ましい変化及び比は、添付の表並びに実施例に記載されている。

【0034】

好ましくは、参照、すなわち少なくとも1つのバイオマーカーの少なくとも1つの特徴的特性の値又はその比は、データベースなどの好適なデータ記憶媒体中に記憶され、このため将来の評価にも利用することができる。

【0035】

「比較する」という用語は、バイオマーカーの測定値が、参照と本質的に同一であるか、又は参照と差がある（異なっている）かを判定することを指す。好ましくは、バイオマーカーの値は、観察される差が本明細書の他の箇所で記載する統計学的手法により決定することが可能であり、統計学的に有意である場合に、参照と差がある（異なる）とみなされる。差が統計学的に有意ではない場合には、バイオマーカーの値と参照とは本質的に同一である。上に記載した比較に基づいて、被験体は、疾患に罹患しているか又は罹患していないと評価することができる。

【0036】

本明細書中で言及される特定のバイオマーカーについて、相対量若しくは比の変化（すなわち、平均値の比として表される変化）の好ましい値、又は調節の種類（すなわち、より高い若しくはより低い相対量若しくは比及び／若しくは絶対量若しくは比をもたらす「上方」調節若しくは「下方」調節又は増加若しくは減少）は、以下の表及び実施例に示される。平均値の比は、増加又は減少の度合いを示す。例えば、値2は、量が、参照と比較してバイオマーカーの量の2倍であることを意味する。さらに、「上方調節」又は「下方調節」が存在するかどうかも明らかである。「上方調節」の場合には、平均値は1.0を超えるのに対し、「下方調節」の場合には1.0以下となるだろう。従って、調節の方向も同

様に表から導くことができる。平均値の代わりに、中央値も使用し得ることが理解されよう。

【0037】

好ましくは、本発明により、被験体のサンプル中で測定される値又は比は、年齢、BMI、性別又は他の既存の疾患(例えば、参照と比較する前の、糖尿病の存在又は不存在)に応じて調整される。あるいは、参照は、年齢、BMI、性別又は他の疾患(例えば、参照と比較する前の糖尿病の存在又は不存在)に応じて同様に調整された値又は比から導くことができる。このような調整は、参照及び潜在値又は比を、個々の被験体がこれらのパラメーターに関して検査対象の被験体と本質的に同一である被験体の群から導くことによって行うことができる。他の選択肢として、この調整は、統計的計算によって行うことができる。

10

【0038】

好ましくは、心不全に罹患していないことがわかっている被験体又は被験体群から得られた参照を用いる場合、表1A1、1B1、2A1、2B1、3A1、3B1、4A1、4B1、5A1、5B1、6A1、6B1、7A1、7B1、8A1又は8B1のいずれか1つに記載されたバイオマーカーから選択されるバイオマーカーについての少なくとも1つのバイオマーカーの量の増加は、心不全を示す。好ましくは、心不全に罹患していないことがわかっている被験体又は被験体群から得られた参照を用いる場合、表1A2、1B2、2A2、2B2、3A2、3B2、4A2、4B2、5A2、5B2、6A2、6B2、7A2、7B2、8A2、又は8B2のいずれか1つに記載されたバイオマーカーから選択されるバイオマーカーについての少なくとも1つのバイオマーカーの量の減少は、心不全を示す。

【0039】

20

比較は、好ましくは、自動化により支援される。例えば、2つの異なるデータセット(例えば、特徴的特性(複数可)の値を含むデータセット)を比較するためのアルゴリズムを含む好適なコンピュータプログラムを使用することが可能である。そのようなコンピュータプログラム及びアルゴリズムは、当技術分野で周知である。上に述べたとおりであるが、手動で比較を行うことも可能である。

【0040】

有利なことに、本発明の基礎となる研究において、前述した具体的バイオマーカーの量は、心不全の指標であることが見いだされた。従って、原理上、サンプル中の前記に特定されるバイオマーカーの少なくとも1つを用いて、被験体が心不全に罹患しているかどうかを評価することができる。これは、特に、疾患の効率的な診断、並びに心不全の前臨床及び臨床管理の改善、並びに患者の効率的なモニタリングに役立つ。さらに、本発明の基礎となる知見はまた、以下に詳しく記載するように、心不全に対するさらに効果的な薬物療法又は他の介入処置(栄養食事を含む)の開発も促進する。

30

【0041】

前文に記載した用語の定義及び説明は、以下に別途記載しない限り、必要な変更を加えて、以下に示す本発明の実施形態に準用する。

【0042】

本発明はまた、被験体が心不全の治療又は治療の変更を必要とするかどうかを特定する方法であって、本発明の方法のステップと、心不全が診断された場合に被験体をその必要があると特定するさらなるステップを含む、前記方法にも関する。

40

【0043】

本明細書において用いられる「心不全の治療を必要とする」という表現は、被験体における疾患が、心不全又はそれに付随する症候の改善又は治療のために治療的介入が必要である又は有益である状態にあることを意味する。従って、本発明の基礎となる研究の知見は、被験体における心不全の診断を可能とするだけでなく、心不全治療によって処置すべき又はその心不全治療に調整を要する被験体の特定をも可能とする。その被験体が特定された場合には、本方法は、心不全の治療について推奨するステップをさらに含む。

【0044】

本発明に従って使用される心不全の治療は、好ましくは、以下：ACE阻害剤(ACEI)、ベータブロッカー、AT1阻害剤、アルドステロンアンタゴニスト、レニンアンタゴニスト

50

、利尿薬、Ca増感剤、ジギタリス配糖体、タンパク質S100ファミリーのポリペプチド（DE000003922873A1、DE000019815128A1又はDE000019915485A1により開示されているようなもの、参照により本明細書に組み入れる）、ナトリウム利尿ペプチド、例えばBNP（ネシリチド（Nesiritide）ヒト組換え脳性ナトリウム利尿ペプチド- BNP）若しくはANPからなる群より選択される少なくとも1つの薬剤の投与を含む又はその投与からなる治療に関する。

【0045】

さらに本発明は、被験体において心不全に対する治療が成功したかどうかを判定する方法であって、本発明の方法のステップと、心不全が診断されない場合に治療が成功したかどうかを判定するさらなるステップを含む、前記方法に関する。

10

【0046】

心不全又は少なくともその一部の症候が、非処置被験体と比較して治療又は改善することができた場合に、心不全治療は成功していると理解されうる。さらに、本明細書では、疾患の進行が阻止されるか又は非処置被験体と比較して少なくとも減速している場合にも治療は成功していると意味される。

【0047】

本発明は、被験体における心不全の進行又は回復をモニタリングする方法であって：

a) 該被験体の第1のサンプル及び第2のサンプルにおいて、表9A1、9A2、9B1、9B2、10A1、10A2、10B1、10B2、11A1、11A2、11B1、11B2、12A1、12A2、12B1、12B2、13A1、13A2、13B1又は13B2に記載されたバイオマーカーから選択される少なくとも1つのバイオマーカーの量を測定するステップであって、ここで該第1のサンプルが、該第2のサンプルに先立って得られたものである、前記ステップ；及び

20

c) 第1のサンプルにおいて測定された量と第2のサンプルにおいて測定された量とを比較し、これにより心不全の進行又は回復が診断されることになるステップを含む、前記方法にも関する。

【0048】

本明細書において用いられる「モニタリングする」という用語は、第1のサンプルが採取された時点から第2のサンプルが採取された時点までの間の心不全の進行又は心不全の回復を測定することを指す。モニタリングは、患者が成功裏に治療されたか否か又は少なくとも心不全の症状が、特定の治療によって時間とともに改善され得たか否かを判定するために使用することもできる。

30

【0049】

本明細書において用いられる「進行」という用語は、心不全又はそれに伴う症状の悪化を指す。好ましくは、本明細書において言及される進行は、無症候性心不全から症候性心不全への進行、より好ましくは、NYHAクラスIからNYHAクラスIIIへの進行を指す。同様に、本明細書において用いられる「回復」という用語は、心不全又はそれに伴う症状の改善を指す。好ましくは、本明細書において言及される「回復」は、症候性心不全から無症候性心不全への回復及び、より好ましくは、NYHAクラスIIIからNYHAクラスI又はさらに健康な状態への回復をも指す。心不全の回復は、好ましくは、本明細書中の他の箇所に特定される心不全の治療の適用の後に生じることが理解されよう。従って、上記の方法は、好ましくは、心不全に対する治療が被験体において成功したか否かを判定するために適用することもできる。

40

【0050】

好ましくは、心不全はDCMPであり、該少なくとも1つのバイオマーカーは、表10A1、10A2、10B1又は10B2に記載されたバイオマーカーから選択される。また好ましくは、該心不全はICMPであり、該少なくとも1つのバイオマーカーは、表11A1、11A2、11B1又は11B2に記載されたバイオマーカーから選択される。さらに好ましくは、該心不全はHCMPであり、該少なくとも1つのバイオマーカーは、表12A1、12A2、12B1又は12B2に記載されたバイオマーカーから選択される。

【0051】

50

さらに好ましくは、血漿又は血清サンプルを用いる場合、少なくとも1つのバイオマーカーは、表9A1、9A2、10A1、10A2、11A1、11A2、12A1、12A2、13A1又は13A2のいずれか1つに記載されたバイオマーカーから選択される。さらに好ましくは、尿サンプルを用いる場合、少なくとも1つのバイオマーカーは、表9B1、9B2、10B1、10B2、11B1、11B2、12B1、12B2、13B1又は13B2のいずれか1つに記載されたバイオマーカーから選択される。

【0052】

好ましくは、第2のサンプルにおいて第1のサンプルと比較して測定される少なくとも1つのバイオマーカーの量の増加は、表9A1、9B1、10A1、10B1、11A1、11B1、12A1又は12B1のいずれか1つに記載されたバイオマーカーから選択されるバイオマーカーについて、心不全を示す。好ましくは、第2のサンプルにおいて第1のサンプルと比較して測定される少なくとも1つのバイオマーカーの量の減少は、表9A2、9B2、10A2、10B2、11A2、11B2、12A2又は12B2のいずれか1つに記載されたバイオマーカーから選択されるバイオマーカーについて、心不全を示す。

10

【0053】

また好ましくは、前記モニタリングしている心不全の進行又は回復は、表13A1、13A2、13B1、又は13B2に記載されたバイオマーカーから選択される少なくとも1つのバイオマーカーの量が上記のモニタリング方法において測定される場合、左室駆出率低下の進行又は回復を伴う。

【0054】

上記の方法により言及されるLVEFの低下は、好ましくは、本明細書中の他の箇所に特定される著しく低下したLVEFである。

20

【0055】

好ましくは、上記の方法によって検査される被験体は、DCMP及び/又はICMPに罹患しているか、又は罹患していることが疑われる被験体である。

【0056】

さらに好ましくは、血漿又は血清サンプルを用いる場合、少なくとも1つのバイオマーカーは、表13A1又は13A2のいずれか1つに記載されたバイオマーカーから選択される。さらに好ましくは、尿サンプルを用いる場合、少なくとも1つのバイオマーカーは、表13B1又は13B2のいずれか1つに記載されたバイオマーカーから選択される。

【0057】

30

好ましくは、第2のサンプルを第1のサンプルと比較して測定される少なくとも1つのバイオマーカーの量の増加は、表13A2又は13B2のいずれか1つに記載されたバイオマーカーから選択されるバイオマーカーについて、心不全の進行を示す。好ましくは、第2のサンプルを第1のサンプルと比較して測定される少なくとも1つのバイオマーカーの量の減少は、表13A1又は13B1のいずれか1つに記載されたバイオマーカーから選択されるバイオマーカーについて、心不全の進行を示す。

【0058】

好ましくは、上記の方法により言及される第1のサンプルと第2のサンプルとの比較は、所与のバイオマーカーの調節の強度及び方向の指標としての平均の比を計算することによって実施される。平均の比は、心不全群におけるバイオマーカーの量の平均を、参照平均（すなわち、被験体の参照群におけるバイオマーカーの平均量）で割ることによって計算された。代謝物質レベルとLVEFとの相関関係に関する結果は、相関関係についてのp値及び、各代謝物質の標準偏差ユニットにおいて表される回帰線の傾きを示す推定値などの統計的パラメーターによって説明される。

40

【0059】

少なくとも1つのバイオマーカーを測定するための前述の方法は、デバイスに組み込むことができる。本明細書において用いられるデバイスは、少なくとも前述の手段を含むものである。さらにこのデバイスは、好ましくは、少なくとも1つのバイオマーカーの検出された特徴的特性及び、また好ましくは測定されたシグナル強度の比較及び評価のための手段をも含む。デバイスの手段は、好ましくは、互いに動作可能に連結されている。これ

50

らの手段を動作可能に連結する方法は、デバイスに組み込まれる手段の種類に応じて異なる。例えば、自動で定性的又は定量的にバイオマーカーを測定する手段を適用する場合には、評価を容易にするため、該自動動作手段により得られるデータを例えばコンピュータプログラムによって処理することが可能である。好ましくは、そのような場合、上記手段は単一のデバイスに組み込まれる。従って、上記デバイスは、バイオマーカーの分析ユニットと、得られたデータを評価のために処理するコンピュータユニットとを備えていてもよい。好ましいデバイスは、専門臨床医の特別な知識がなくても適用可能なデバイス、例えば単にサンプルをロードするだけでよい電子デバイスである。

【0060】

他の選択肢として、少なくとも1つのバイオマーカーの測定方法は、好ましくは互いに動作可能に連結されたいくつかのデバイスを含むシステムに組み込むことが可能である。具体的には、上記の手段は、上に詳細に記載したように本発明の方法を実施できるように連結されていなければならない。したがって、本明細書において用いられる「動作可能に連結された (operatively linked)」とは、好ましくは、機能的に連結された (functionally linked) ことを意味する。本発明のシステムに使用される手段に応じて、該手段間のデータ伝送を可能にする手段、例えば、ガラスファイバーケーブル及びハイスループットデータ伝送用の他のケーブルを用いて各手段を他の手段と接続することにより、該手段を機能的に連結することができる。それにもかかわらず、本発明では、例えばLAN (無線LAN、W-LAN) を介する手段間の無線データ転送も想定される。好ましいシステムは、バイオマーカーを測定する手段を含む。本明細書において用いられるバイオマーカーを測定する手段は、バイオマーカーの分離手段 (例えばクロマトグラフィデバイス)、及び代謝物質の測定手段 (例えば質量分析デバイス) を包含する。好適なデバイスについては、上に詳細に記載されている。本発明のシステムに使用される好ましい化合物分離手段としては、クロマトグラフィデバイス、より好ましくは液体クロマトグラフィ用、HPLC用、及び/又はガスクロマトグラフィ用のデバイスが挙げられる。好ましい化合物測定デバイスは、質量分析デバイス、より好ましくはGC-MS、LC-MS、直接注入質量分析器、FT-ICR-MS、CE-MS、HPLC-MS、四重極質量分析器、逐次連結質量分析器 (例えばMS-MS若しくはMS-MS-MS)、ICP-MS、Py-MS又はTOFを含む。分離手段及び測定手段は、好ましくは互いに連結している。最も好ましくは、本明細書中の他の箇所に詳細に記載されるように、LC-MS及び/又はGC-MSを本発明のシステムに使用する。さらに、バイオマーカーの測定手段から得られた結果の比較手段及び/又は分析手段も含まれるだろう。結果の比較手段及び/又は分析手段は、少なくとも1つのデータベース、及び結果を比較するために実装されたコンピュータプログラムを含みうる。また、上述のシステム及びデバイスの好ましい実施形態についても、以下に詳細に記載される。

【0061】

従って、本発明は、以下：

(a) 表1A1、1A2、1B1、1B2、2A1、2A2、2B1、2B2、3A1、3A2、3B1、3B2、4A1、4A2、4B1、4B2、5A1、5A2、5B1、5B2、6A1、6A2、6B1、6B2、7A1、7A2、7B1、7B2、8A1、8A2、8B1、8B2、9A1、9A2、9B1、9B2、10A1、10A2、10B1、10B2、11A1、11A2、11B1、11B2、12A1、12A2、12B1、12B2、13A1、13A2、13B1又は13B2のいずれかに記載された少なくとも1つのバイオマーカーについての検出器を含む分析ユニットであって、該検出器により検出される該バイオマーカーの量を測定するために適合されている分析ユニット及び、これに動作可能に連結された、

(b) 少なくとも1つのバイオマーカーの測定量と参照量との比較を実施するための実体的に埋め込まれたコンピュータプログラムコード、及び該バイオマーカーに関する該参照量を含むデータベースを備えたコンピュータを含む評価ユニットであって、それにより、被験体が心不全を罹患しているかどうかを診断されることになる評価ユニットを含む診断デバイスに関する。

【0062】

好ましくは、上記のコンピュータプログラムコードは、本明細書中の他の箇所において

詳細に特定される本発明の方法のステップを実施することができる。

【0063】

好ましい実施形態において、上記デバイスは、表1A1、1A2、1B1、1B2、2A1、2A2、2B1、2B2、3A1、3A2、3B1、3B2、4A1、4A2、4B1、4B2、5A1、5A2、5B1、5B2、6A1、6A2、6B1、6B2、7A1、7A2、7B1、7B2、8A1、8A2、8B1、8B2、9A1、9A2、9B1、9B2、10A1、10A2、10B1、10B2、11A1、11A2、11B1、11B2、12A1、12A2、12B1、12B2、13A1、13A2、13B1又は13B2のいずれかにおける少なくとも1つのバイオマーカーそれぞれについて示された調節の種類及び/又は調節倍率の値を含む追加のデータベース、並びに測定された調節の種類及び/又は調節倍率の値と上記データベースに含まれるものとの比較を実施するための追加の実体的に埋め込まれたコンピュータプログラムコードを備える。

10

【0064】

さらに本発明は、上に記載の医学的状态又は効果を示す(すなわち、被験体における心不全を診断する)少なくとも1つのバイオマーカーの特性値を含むデータ集合に関する。

【0065】

「データ集合」という用語は、物理的及び/又は論理的にグループ化しうるデータの集合を指す。したがって、データ集合は、単一のデータ記憶媒体又は互いに動作可能に連結された物理的に分離されたデータ記憶媒体に組込むことができる。好ましくは、データ集合は、データベースを利用して実装される。したがって、本明細書において用いられるデータベースとは、好適な記憶媒体上のデータ集合を包含するものである。さらにデータベースは、好ましくは、データベース管理システムをも含む。データベース管理システムは、好ましくは、ネットワーク型、階層型、又はオブジェクト指向型のデータベース管理システムである。そのうえさらに、データベースは、連邦データベース又は統合データベースでありうる。より好ましくは、データベースは、分散型(連邦)システムとして、例えばクライアントサーバシステムとして実装されるであろう。より好ましくは、データベースは、検索アルゴリズムにより試験データセットをデータ集合に含まれるデータセットと比較できるように構築される。具体的には、そのようなアルゴリズムを用いて、上に記載した医学的状态又は効果を示す類似又は同一のデータセットが得られるように、データベースを検索することが可能である(例えば、クエリー検索)。したがって、データ集合で同一又は類似のデータセットを同定できれば、試験データセットは、該医学的状态又は効果と関連付けられるであろう。その結果として、データ集合から得られた情報を、例えば

20

30

【0066】

上記を考慮して、本発明は、上述のデータ集合を含むデータ記憶媒体を包含する。

【0067】

本明細書において用いられる「データ記憶媒体」という用語は、単一の物理的エンティティに基づくデータ記憶媒体、例えば、CD、CD-ROM、ハードディスク、光記憶媒体、又はディスクセットを包含する。さらに、この用語は、好ましくはクエリー検索に好適な方式で、上述のデータ集合を提供するように互いに動作可能に連結された物理的に分離されたエンティティよりなるデータ記憶媒体をも包含する。

40

【0068】

本発明はまた、

(a) サンプルの少なくとも1つのバイオマーカーの特性値を比較するための手段と、それと動作可能に連結された

(b) 上記のデータ記憶媒体

とを含むシステムにも関する。

【0069】

本明細書において用いられる「システム」という用語は、互いに動作可能に連結された異なる手段に関する。該手段は、単一のデバイスに組み込みうるか、又は互いに動作可能

50

に連結された物理的に分離されたデバイスでありうる。バイオマーカーの特性値を比較するための手段は、好ましくは、上で述べたような比較用のアルゴリズムに基づく。データ記憶媒体は、好ましくは、それぞれの記憶されたデータセットが上で記載した医学的状态又は効果を示す上述のデータ集合又はデータベースを含む。したがって、本発明のシステムを用いれば、データ記憶媒体に記憶されたデータ集合に試験データセットが含まれるかどうかを同定することが可能である。その結果として、本発明の方法は、本発明のシステムにより実施することができる。

【0070】

システムの好ましい実施形態では、サンプルのバイオマーカーの特性値を測定する手段が含まれる。「バイオマーカーの特性値を測定する手段」という用語は、好ましくは、代謝物質を測定するための上述のデバイス、例えば、質量分析デバイス、NMRデバイス、又はバイオマーカーの化学的アッセイ若しくは生物学的アッセイを行うためのデバイスに関する。

10

【0071】

さらに本発明は、上に言及される群のいずれかから選択される少なくとも1つのバイオマーカーの測定を含む診断用手段に関する。

【0072】

「診断用手段」という用語は、好ましくは、本明細書中の他の箇所に詳細に特定されるような診断用デバイス、システム、又は生物学的アッセイ若しくは化学的アッセイに関する。

20

【0073】

「少なくとも1つのバイオマーカーの測定手段」という表現は、バイオマーカーを特異的に認識することができるデバイス又は作用剤を指す。好適なデバイスは、分光測定デバイス（例えば質量分析デバイス）、NMRデバイス、又はバイオマーカーの化学的アッセイ若しくは生物学的アッセイを行うためのデバイスでありうる。好適な作用剤は、バイオマーカーを特異的に検出する化合物でありうる。本明細書において用いられる検出とは、二工程プロセスであってもよい。すなわち、最初に、化合物を検出対象のバイオマーカーに特異的に結合させ、続いて、検出可能なシグナル（例えば、蛍光シグナル、化学発光シグナル、放射性シグナルなど）を発生させることが可能である。検出可能なシグナルを発生させるために、さらなる化合物が必要になる可能性がある。こうした化合物はすべて、「少なくとも1つのバイオマーカーの測定手段」という用語に包含される。バイオマーカーに特異的に結合する化合物は、本明細書中の他の箇所に詳細に記載されており、好ましくは、酵素、抗体、リガンド、レセプター、又はバイオマーカーに特異的に結合する他の生物学的分子若しくは化学物質などである。

30

【0074】

さらに本発明は、上に言及される群のいずれかから選択される少なくとも1つのバイオマーカーを含む診断用組成物に関する。

【0075】

上述した群のいずれかから選択される少なくとも1つのバイオマーカーは、バイオマーカー、すなわち本明細書の他の箇所に記載したように被験体の医学的状态又は効果についての指標分子としての役割を果たすだろう。従って、バイオマーカー分子自体は、診断用組成物として、好ましくは本明細書において言及される手段によって可視化又は検出する際の診断用組成物としての役割を果たしうる。従って、本発明によるバイオマーカーの存在を示す診断用組成物はまた、該バイオマーカー（物理的には例えば抗体の複合体）を含んでもよく、検出対象のバイオマーカーは診断用組成物としての役割を果たしうる。そのため、診断用組成物はさらに、本明細書の他の箇所に記載される代謝物質の検出用手段を含んでもよい。あるいは、検出手段、例えばMS又はNMRに基づく技術を使用する場合には、リスク状態の指標としての役割を果たす分子種は、検査対象の試験サンプルに含まれる少なくとも1つのバイオマーカーであろう。従って、本発明により言及される少なくとも1つのバイオマーカーは、バイオマーカーとしての識別性のために、それ自体が診断用組成

40

50

物としての役割を果たす。

【0076】

一般的に、本発明は、心不全を診断するための、被験体のサンプルにおける、表1A1、1A2、1B1、1B2、2A1、2A2、2B1、2B2、3A1、3A2、3B1、3B2、4A1、4A2、4B1、4B2、5A1、5A2、5B1、5B2、6A1、6A2、6B1、6B2、7A1、7A2、7B1、7B2、8A1、8A2、8B1又は8B2のいずれかに記載されたバイオマーカーから選択される少なくとも1つのバイオマーカーの使用を意図する。

【0077】

好ましくは、前記被験体は、無症候性心不全（好ましくはNYHAクラスIの無症候性心不全）に罹患しており、少なくとも1つのバイオマーカーは、表1A1、1A2、1B1、1B2、2A1、2A2、2B1、2B2、3A1、3A2、3B1、3B2、4A1、4A2、4B1又は4B2に記載されたバイオマーカーから選択されるバイオマーカーである。特に、本発明の使用において、無症候性心不全は、(i) DCMPであって、該少なくとも1つのバイオマーカーが表2A1、2A2、2B1又は2B2に記載されたバイオマーカーから選択されるか、(ii) ICMPであって、該少なくとも1つのバイオマーカーが表3A1、3A2、3B1又は3B2に記載されたバイオマーカーから選択されるか、あるいは(iii) HCMPであって、該少なくとも1つのバイオマーカーが表4A1、4A2、4B1又は4B2に記載されたバイオマーカーから選択される。

【0078】

さらに、本発明の使用により好ましく想定されるのは、前記心不全が症候性心不全（好ましくはNYHAクラスII及び/又はIIIの心不全）であり、少なくとも1つのバイオマーカーは、表5A1、5A2、5B1、5B2、6A1、6A2、6B1、6B2、7A1、7A2、7B1、7B2、8A1、8A2、8B1又は8B2に記載されたバイオマーカーから選択されるバイオマーカーである。特に、本発明の使用において、症候性心不全は、(i) DCMPであって、該少なくとも1つのバイオマーカーが表6A1、6A2、6B1又は6B2に記載されたバイオマーカーから選択されるか、(ii) ICMPであって、該少なくとも1つのバイオマーカーが表7A1、7A2、7B1又は7B2に記載されたバイオマーカーから選択されるか、あるいは(iii) HCMPであって、該少なくとも1つのバイオマーカーが表8A1、8A2、8B1又は8B2に記載されたバイオマーカーから選択される。

【0079】

最終的に、本発明は、心不全の進行又は回復をモニタリングするための、被験体のサンプルにおける表9A1、9A2、9B1、9B2、10A1、10A2、10B1、10B2、11A1、11A2、11B1、11B2、12A1、12A2、12B1、12B2、13A1、13A2、13B1又は13B2に記載されたバイオマーカーから選択される少なくとも1つのバイオマーカーの使用を意図する。

【0080】

好ましくは、本発明の被験体は、DCMP及び/又はICMPに罹患している。また好ましくは、該被験体のサンプルにおける、表13A1、13A2、13B1又は13B2に記載されたバイオマーカーから選択される少なくとも1つのバイオマーカーは、被験体におけるLVEFの低下の進行又は回復を判定するために使用することができる。

【0081】

本明細書において引用したすべての参考文献は、その開示内容全般に関して又は上に示した具体的な開示内容に関して、本明細書に参照として組み込むものとする。

【実施例】

【0082】

以下の実施例により、本発明を説明するが、該実施例によって本発明の範囲を制限又は限定する意図はない。

【0083】

実施例1：健常対照からCHFのサブタイプであるDCMP（拡張型心筋症）、ICMP（虚血性心筋症）及びHCMP（肥大型心筋症）を区別するための研究設計

81名の男性及び女性DCMP患者と、81名の男性及び女性ICMP患者と、80名の男性及び女性HCMP患者と、83名の男性及び女性健常対照（年齢が35～75歳の範囲、BMIが20～35kg/m²の範囲）を研究に含めた。患者のNYHA（ニューヨーク心臓協会）スコアは1～3の範囲であっ

10

20

30

40

50

た。患者及び対照は、年齢、性別及びBMIが一致していた。全ての患者及び対照について、血液及び尿サンプルを採取した。遠心により血漿を調製し、測定を実施するまでサンプルを - 80 で保存した。

【 0 0 8 4 】

CHFの3つのサブグループ（DCMP、ICMP及びHCMP）を、心エコー検査及び血行動態基準に基づいて定義した：

（a）DCMPサブグループ：心肥大を有する収縮ポンプ不全として血行動態的に定義される（心エコーによる55mmを超える左心室拡張末期径の増大、及び50%未満の左心室駆出分画率（LVEF）の制限）

（b）ICMPサブグループ：冠不全による収縮ポンプ不全として血行動態的に定義される（50%を超える冠動脈狭窄、及びストレス誘発性心内膜運動不全、並びに50%未満のLVEF）

（c）HCMPサブグループ：求心性心肥大（心エコー検査で11mmを超える中隔、11mmを超える後壁心筋）及び拡張期CHF（50%以上のLVEFを示す、ポンプ機能の機能障害なし又は軽度の機能障害）。

【 0 0 8 5 】

NYHA IV患者、並びに卒中に罹患している患者、試験前の最後の4ヶ月以内に心筋梗塞を有した患者、試験前の最後の4週間以内に薬物治療を変更した患者、及び急性若しくは慢性炎症疾患及び悪性腫瘍に罹患した患者を除外した。

【 0 0 8 6 】

実施例 2：代謝物質の測定

ヒト血漿サンプルを、以下に記載するように調製し、LC-MS/MS及びGC-MS又はSPE-LC-MS/MS（ホルモン）分析に供した。

【 0 0 8 7 】

タンパク質を血漿から沈降により分離した。水、及びエタノールとジクロロメタンの混合物を加えた後、残留サンプルを極性の水相と親油性の有機相に分画した。

【 0 0 8 8 】

脂質抽出物のトランスメタノリシスのために、140 µlのクロロホルム、37 µlの塩酸（37重量% HCl水溶液）、320 µlのメタノール及び20 µlのトルエンの混合物を、蒸発させた抽出物に加えた。その容器を密封し、100 にて振とうしながら2時間加熱した。次いで溶液を蒸発乾固させた。残留物を完全に乾燥した。

【 0 0 8 9 】

カルボニル基のメトキシ化を、密封した容器中でメトキシアミン塩酸塩（ピリジン中の20mg/ml、100 µl、1.5時間、60 にて）との反応によって行った。奇数炭素数の直鎖脂肪酸の溶液20 µl（3/7(v/v)ピリジン/トルエン中の、7~25個の炭素原子の脂肪酸それぞれ0.3mg/mLと27、29及び31個の炭素原子の脂肪酸それぞれ0.6mg/mLの溶液）を時間標準として加えた。最後に、100 µlのN-メチル-N-(トリメチルシリル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド（MSTFA）による誘導体化を60 にて30分間、密封した容器中で再び行った。GC中への注入前の最終体積は220 µlであった。

【 0 0 9 0 】

極性相については、以下の手順で誘導体化を実施した。カルボニル基のメトキシ化を、密封した容器中でメトキシアミン塩酸塩（ピリジン中の20mg/ml、50 µl、1.5時間、60 にて）との反応によって行った。奇数炭素数の直鎖脂肪酸の溶液10 µl（3/7(v/v)ピリジン/トルエン中の、7~25個の炭素原子の脂肪酸それぞれ0.3mg/mLと27、29及び31個の炭素原子の脂肪酸それぞれ0.6mg/mLの溶液）を時間標準として加えた。最後に、50 µlのN-メチル-N-(トリメチルシリル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド（MSTFA）による誘導体化を60 にて30分間、密封した容器中で再び行った。GC中への注入前の最終体積は110 µlであった。

【 0 0 9 1 】

GC-MSシステムはAgilent 5973 MSDと連結したAgilent 6890 GCからなる。オートサンプラーはCTCからのCompiPal又はGCPalである。

【 0 0 9 2 】

分析については、分析サンプル材料と相分離ステップからの画分に応じて0%～35%の芳香族部分を含有する様々なポリメチルシロキサン固定相を有する通常の市販のキャピラリー分離カラム(30m x 0.25mm x 0.25 μ m)を使用した(例えば: DB-1ms、HP-5ms、DB-XLB、DB-35ms、Agilent Technologies)。1 μ Lまでの最終体積を分割せずに注入し、オープン温度プログラムを70 にてスタートし、十分なクロマトグラフィ分離と各アナライトピークの走査数を達成するために、サンプル材料と相分離ステップからの画分に応じて異なる昇温速度で340 にて終了した。さらにRTL(Retention Time Locking(保持時間ロッキング)、Agilent Technologies)を分析に使用し、通常のGC-MS標準条件、例えば名目上1～1.7ml/分の定常流、及び移動相ガスとしてヘリウム、イオン化を70eVの電子衝突で

10

【 0 0 9 3 】

HPLC-MSシステムはAPI 4000質量分析計(Applied Biosystem/MDS SCIEX、Toronto、Canada)と連結したAgilent 1100 LCシステム(Agilent Technologies、Waldbronn、Germany)から構成された。HPLC分析は、C18固定相(例えば: GROM ODS 7 pH、Thermo Betasil C18)を備えた市販の逆相分離カラムで実施した。10 μ Lまでの最終サンプル体積の、蒸発させかつ再構成した極性及び親油性相を注入し、分離はメタノール/水/ギ酸又はアセトニトリル/水/ギ酸勾配を用いて200 μ L/分の流量にて勾配溶出により実施した。

【 0 0 9 4 】

質量分析は、エレクトロスプレーイオン化により非極性画分についてはポジティブモードでそして極性画分についてはネガティブ又はポジティブモードで、多重反応モニタリング(MRM)モード及び100～1000amuのフル走査を用いて行った。

20

【 0 0 9 5 】

ステロイドとそれらの代謝物質はオンラインSPE-LC-MS(固相抽出-LC-MS)により測定した。カテコールアミンとそれらの代謝物質はYamada et al.(J. Anal. Toxicol. (26)、2002、17-22)に記載されているオンラインSPE-LC-MSにより測定した。カテコールアミン及び関連する代謝物質、並びにステロイド及び関連する代謝物質の両方について、安定同位体標識標準を用いて定量を行い、絶対濃度を算出した。

【 0 0 9 6 】

血漿サンプル中の複合脂質の分析:

クロロホルム/メタノールを用いる液/液抽出によって、血漿から総脂質を抽出した。続いて、Christie(Journal of Lipid Research (26)、1985、507-512)に従って、順相液体クロマトグラフィ(NPLC)によって脂質抽出物を11の異なる脂質群へと分画した。

30

【 0 0 9 7 】

コレステロールエステル(CE)、遊離ステロール(FS)、スフィンゴミエリン(SM)及びセラミド(CER)についてそれぞれ特異的な多重反応モニタリング(MRM)遷移の検出を有するエレクトロスプレーイオン化(ESI)及び大気圧化学イオン化(APCI)を用いて、画分をLC-MS/MSにより分析した。スフィンゴシン及びスフィンゴシン-1-リン酸(SP)を、Schmidt H et.al., Prostaglandins & other Lipid Mediators 81(2006)、162-170に記載されているように、特異的な多重反応モニタリング(MRM)遷移の検出を有するエレクトロスプレーイオン化(ESI)を用いてLC-MS/MSにより分析した。以下の表中の代謝物質はこれらの画分の1つに由来し、それらの名称中にそれぞれの略称を含む。

40

【 0 0 9 8 】

脂質クラスとして、モノアクリルグリセリド(MAG)、トリアシルグリセリド(TAG)、ホスファチジルコリン(PC)、ホスファチジルセリン(PS)、ホスファチジイルノシトール(PI)、リソホスファチジルコリン(LPC)、ジアシルグリセロール(DAG)、遊離脂肪酸(FFA)をGC-MSによって測定した。

【 0 0 9 9 】

TMSH(トリメチルスルホニウムヒドロキシド)を用いて誘導体化し、クラス分離した脂質

50

のアシル部分に対応する脂肪酸メチルエステル(FAME)を生じた後、上記の画分をGC-MSによって分析した。C14～C24のFAMEの濃度は、各画分中で測定される。

【0100】

以下の表中の代謝物質は、これらの画分の1つから誘導され、それらの名称の前にそれぞれの略称を含み、下線によって分けられる。

【0101】

エイコサノイド及び関連物質は、オフライン及びオンラインSPE LC-MS/MS (固相抽出-LC-MS/MS) により血漿から測定した (Masoodi M and Nicolaou A: Rapid Commun Mass Spectrom. 2006 ; 20(20): 3023-3029)。絶対的定量は、安定同位体標識標準を用いて実施した。

10

【0102】

全患者から得たサンプルを、代謝物質プロファイリングのフルスペクトル法に供して上述のように分析したが、対照、DCMP NYHA I、DCMP NYHA III、HCMP NYHA II及びICMP NYHA III患者を含む75サンプルのサブセットに適用された、陽極エレクトロスプレーイオン化モードを用いたLC-MS/MSによる血漿の極性相の代謝物質プロファイリングは行わなかった。

【0103】

ヒト尿サンプルを調製し、以下のとおり、LC-MS/MS及びGC-MS又はSPE-LC-MS/MS(ホルモン)分析に供した。

【0104】

20

ウレアーゼとの反応(30 で1時間)により、尿分解を行った。メタノールを添加した後、抽出物を蒸発乾固させた。

【0105】

以下のとおりに誘導体化を行った：密封容器中で、メトキシアミン塩酸塩と反応させる(ピリジン中20 mg/ml、50 l、60 で1.5時間)ことによってカルボニル基のメトキシ化を行った。奇数炭素数の直鎖脂肪酸の溶液10 µl(3/7 (v/v) ピリジン/トルエン中の、7～25個の炭素原子の脂肪酸それぞれ0.3 mg/mLと、27、29及び31個の炭素原子の脂肪酸それぞれ0.6 mg/mLの溶液)を時間標準として加えた。最終的に、同様に密封容器中で、50 µlのN-メチル-N-(トリメチルシリル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(MSTFA)を用いた誘導体化を60 で30分間行った。GCへの注入前の最終容量は110 µlであった。

30

【0106】

本発明のGC-MSシステムは、Agilent 5973 MSDに連結されたAgilent 6890 GCからなる。オートサンプラーは、CTC社製のCompiPal又はGCPalである。

【0107】

本発明の分析のため、相分離ステップから得られる分析対象のサンプル物質及び画分に応じて0%～35%の芳香族部分を含む様々なポリメチルシロキサン固定相を備えた通常の市販のキャピラリー分離カラム(30 m x 0,25 mm x 0,25 µm)を使用した(例えば：DB-1ms, HP-5ms, DB-XLB, DB-35ms, Agilent Technologies)。1 µLまでの最終体積を分割せずに注入し、オープン温度プログラムを70 にてスタートし、十分なクロマトグラフィ分離と各アナライต์ピークの走査数を達成するために、サンプル材料と相分離ステップからの画分に応じて異なる昇温速度で340 にて終了した。さらに、RTL(Retention Time Locking (保持時間ロッキング)、Agilent Technologies社)を分析に使用し、通常のGC-MS標準条件、例えば名目上1～1.7 ml/分の定常流、さらに移動相ガスとしてヘリウム、イオン化を70 eVの電子衝突で行い、m/z範囲15～600内で2.5～3走査/secの走査速度及び標準チューン条件により走査した。

40

【0108】

HPLC-MSシステムは、API 4000質量分析計(Applied Biosystem/MDS SCIEX, Toronto, Canada)と連結したAgilent 1100 LCシステム(Agilent Technologies, Waldbronn, Germany)からなる。HPLC分析は、C18固定相(例えば：GROM ODS 7 pH, Thermo Betasil C18)を備えた市販の逆相分離カラムで実施した。10 µL以下の最終サンプル体積の、蒸発させかつ再

50

構成した極性及び親油性相を注入し、メタノール/水/ギ酸又はアセトニトリル/水/ギ酸勾配を用いて200 μ L/分の流量にて勾配溶出により分離を実施した。

【0109】

質量分析は、エレクトロスプレーイオン化により、ネガティブモード又はポジティブモードで、多重反応モニタリング(MRM)モード及び100~1000 amuのフルスキャンを用いて行った。

【0110】

グルクロニダーゼ/スルファターゼの混合物を用いて、ステロイドの脱抱合を行った。ステロイド及びこれらの代謝物質を、オンラインSPE-LC-MS(固相抽出-LC-MS)によって測定した。カテコールアミン及びこれらの代謝物質を、Yamadaら(J. Anal. Toxicol. (26), 2002, 17-22)により記載されるとおり、オンラインSPE-LC-MSによって測定した。カテコールアミンと関連代謝物質及びステロイドと関連代謝物質の両方について、安定同位体標識標準を用いて定量化を達成した。

【0111】

実施例3：データ分析及び統計学的評価

血漿及び尿サンプルは無作為化分析シーケンス設計で、各サンプルのアリコートから作製したプールサンプル(いわゆる「プール」)を用いて分析した。包括的分析検証ステップの後、各アナライトの生ピークデータを、分析シーケンス当たりのプールの中央値に対して正規化して、プロセスの変動性を説明した(いわゆる「プール正規化比」)。利用可能な場合には、代謝物質の絶対濃度を統計学的分析に用いた。他の全ての場合には、プールの正規化された比を用いた。全てのデータは、log10変換して正規分布を達成した。

【0112】

実施例1に記載の研究は、年齢、BMI、性別(全ての二体相互作用を含む)、診断群及び蓄積時間(任意)の因子を含むANOVAモデルにより分析した。診断群の因子のレベルは、CHFサブタイプ/グレード(DCMP NYHA I、DCMP NYHA II~III、ICMP NYHA I、ICMP NYHA II~III、HCMP NYHA I、HCMP NYHA II~III)、及び対照(参照として設定)であった。対応する結果は、表1~8に示される。

【0113】

NYHA段階によって表されるCHF進行のバイオマーカーを同定するため、診断群の以下のレベル：CHF NYHA I、CHF NYHA II-III、対照(参照として設定)を用いてこの分析を改良した。疾病進行のサブタイプ特異的マーカーに関して、以下の診断群のレベル：DCMP NYHA I、DCMP NYHA II、DCMP NYHA III、HCMP NYHA I、HCMP NYHA II、HCMP NYHA III、ICMP NYHA I、ICMP NYHA II、ICMP NYHA III、対照(参照として設定)を用いて、この分析を改良した。疾患の進行をモニタリングするのに適したバイオマーカーを、NYHA I群において対照と比較して10%以上の増加、及びNYHA I~NYHA IIIまでさらに10%以上の増加、又はNYHA I群において対照と比較して10%超の減少、及びNYHA I~NYHA IIIまで10%超のさらに減少、のいずれかとして定義した。さらに、代謝物質は、以下の3つの比較(NYHA I 対 対照、NYHA II 対 対照、NYHA III 対 対照)のうち少なくとも2つについてp値が< 0.05であった場合のみ、進行モニタリングバイオマーカーとして選択される。

【0114】

左心室駆出分画率(LVEF)によって定義される進行の代謝物質マーカーを同定するため、LVEFの数値を代謝物質データとの相関づけに使用した。LVEF相関は、DCMP患者及びICMP患者並びに対照を含むデータセットについて実施した(注記：この研究の定義によるHCMPは、DCMP及びICMPとは対照的に、LVEFの減少によっては特徴付けられない)。

【0115】

以下の表において、平均の比は、調節の強度及び方向を示す。平均の比は、CHF群における代謝物質レベルの平均を、健常対照群における代謝物質レベルの平均で除することにより算出した。代謝物質レベルとLVEFとの相関に関する結果は、この相関についてのp値、及び各代謝物質の標準偏差のユニット中に表される回帰線の傾きを示す推定値によって表される。

【 0 1 1 6 】

本発明の方法により測定されるバイオマーカーを以下の表に列挙する。その名称で正確に定義されないバイオマーカーは以下のさらなる表においてさらに特徴付けられる。

【表 1 A 1】

表 1A.1 : NYHA I の無症候性 CHF 患者全てと対照との間で血漿中で有意に増加している
(p 値 < 0.05) 代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値	
リボン酸	1.1532	上方	0.003128	
マルトース	1.846	上方	1.72E-09	
セロトニン (5-HT)	1.6463	上方	0.007114	
ソルビトール	1.624	上方	1.83E-05	
フルクトース	1.5213	上方	0.000054	10
12-ヒドロキシエイコサテトラエノン酸 (C20:cis[5, 8, 10, 14]4)	1.4962	上方	0.002721	
TAG (C16:0, C18:1, C18:2)	1.4229	上方	2.68E-05	
TAG (C18:1, C18:2)	1.4001	上方	5.46E-06	
グリセロール、脂質画分	1.3518	上方	0.000456	
TAG (C16:0, C16:1)	1.3469	上方	0.000472	
TAG (C16:0, C18:2)	1.3372	上方	1.22E-05	
スクロース	1.3313	上方	0.018153	
グルタミン酸塩	1.3299	上方	5.61E-05	
ノルアドレナリン(ノルエピネフリン)	1.2923	上方	0.000106	20
ノルメタネフリン	1.282	上方	0.003054	
15-ヒドロキシエイコサテトラエノン酸 (C20:cis[5, 8, 11, 13]4)	1.2805	上方	0.001914	
TAG (C18:2, C18:2)	1.2768	上方	0.001589	
ラウリン酸 (C12:0)	1.2759	上方	0.039117	
スフィンゴシン (d16:1)	1.262	上方	0.001212	
スフィンゴシン (d18:1)	1.2556	上方	0.007386	
タウリン	1.2546	上方	3.79E-06	
スフィンガジエニン (d18:2)	1.2362	上方	0.011055	
スフィンガニン (d18:0)	1.2346	上方	0.002921	
TAG (C16:0, C18:1, C18:3)	1.2262	上方	0.009708	30
8-ヒドロキシエイコサテトラエノン酸 (C20:trans[5]cis[9, 11, 14]4) (8-HETE)	1.2242	上方	0.009653	
エイコセン酸 (C20:cis[11]1)	1.2156	上方	0.000987	
DAG (C18:1, C18:2)	1.1933	上方	0.006155	
3-メトキシチロシン	1.1923	上方	0.002251	
ピルビン酸塩	1.1835	上方	0.016371	
シスチン	1.1776	上方	0.001235	
イソクエン酸塩	1.1608	上方	0.000133	
オレイン酸 (C18:cis[9]1)	1.1584	上方	0.015278	
14, 15-ジヒドロキシエイコサトリエノン酸 (C20:cis[5, 8, 11]3)	1.1535	上方	0.023326	40
エリスロール	1.1357	上方	0.003593	
尿酸	1.1348	上方	0.00076	
グルコサミン	1.1265	上方	0.034382	
アルファ-ケトグルタル酸塩	1.1241	上方	0.010357	
イソロイシン	1.1198	上方	0.000476	
グリセロール-3-リン酸塩、極性画分	1.1076	上方	0.043225	
グルコース-1-リン酸塩	1.1066	上方	0.005294	

ミオイノシトール	1.1062	上方	0.003496
アラニン	1.1026	上方	0.006338
プロリン	1.0985	上方	0.038074
サルコシン	1.0973	上方	0.000248
チロシン	1.0909	上方	0.008773
アルギニン	1.0855	上方	0.040093
システイン	1.085	上方	0.002133
アスパラギン酸塩	1.0844	上方	0.027374
オルニチン	1.0842	上方	0.010899
プソイドウリジン	1.0826	上方	0.011665
グルコース	1.0796	上方	0.001303
フェニルアラニン	1.0619	上方	0.016262
ホスファチジルコリン (C18:0, C18:2)	1.0105	上方	0.005529

【表 1 A 2】

表 1A.2 : NYHA I の無症候性 CHF 患者全てと対照との間で血漿中で有意に減少している
(p 値 < 0.05) 代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値	
コレステリルエステル C18:2	0.7014	下方	4.82E-11	10
ベータ-カロテン	0.7099	下方	3.98E-05	
硫酸デヒドロエピアンドロステロン	0.7248	下方	0.007073	
CE_コレステリルエステル C12:0	0.7325	下方	0.008196	
CE_コレステリルエステル C15:0	0.7417	下方	1.71E-07	
SM_スフィンゴミエリン (d17:1, C23:0)	0.7475	下方	3.11E-06	
コレステリルエステル C18:1	0.7761	下方	3.96E-06	
CE_コレステリルエステル C14:1	0.7944	下方	0.020884	
SM_スフィンゴミエリン (d16:1, C24:0)	0.8038	下方	0.000724	
テストステロン	0.8043	下方	0.000486	
クリプトキサンチン	0.8112	下方	0.022505	20
トリコサン酸 (C23:0)	0.8181	下方	3.34E-06	
1-ヒドロキシ-2-アミノ-(cis, trans)-3, 5-オクタ デカジエン (*1)	0.825	下方	4.63E-05	
SM_スフィンゴミエリン (d16:1, C23:0)	0.8316	下方	0.000209	
CE_コレステリルエステル C20:5	0.8319	下方	0.033306	
SM_スフィンゴミエリン (d17:1, C24:0)	0.8367	下方	2.64E-05	
ウリジン	0.8412	下方	0.001758	
CE_コレステリルエステル C14:0	0.842	下方	0.000177	
CER_セラミド (d17:1, C23:0)	0.846	下方	0.006496	
CE_コレステリルエステル C22:6	0.8469	下方	0.00898	
リグノセリン酸 (C24:0)	0.8494	下方	0.000266	30
SM_スフィンゴミエリン (d17:1, C22:0)	0.8503	下方	7.29E-05	
リソホスファチジルコリン (C17:0)	0.8506	下方	0.000088	
SM_スフィンゴミエリン (d18:1, C14:0)	0.8509	下方	6.05E-06	
CER_セラミド (d18:1, C14:0)	0.8555	下方	0.0011	
スフィンゴシン-1-リン酸塩 (d17:1)	0.8559	下方	0.000609	
SM_スフィンゴミエリン (d18:2, C23:0)	0.8569	下方	1.14E-05	
エリスロ-C16-スフィンゴシン	0.8571	下方	0.004699	
SM_スフィンゴミエリン (d18:1, C22:0)	0.8573	下方	0.003078	
CE_コレステリルエステル C22:4	0.862	下方	0.00321	
CE_コレステリルエステル C22:5	0.8626	下方	0.000744	40
CE_コレステリルエステル C18:3	0.8635	下方	0.029677	
CER_セラミド (d18:2, C14:0)	0.8636	下方	0.006569	
CER_セラミド (d17:1, C24:0)	0.868	下方	0.012557	
SM_スフィンゴミエリン (d18:1, C23:0)	0.8682	下方	1.14E-06	
CE_コレステリルエステル C16:2	0.8705	下方	0.018289	
5-O-メチルスフィンゴシン (*1)	0.8721	下方	0.001713	
SM_スフィンゴミエリン (d17:1, C16:0)	0.8749	下方	0.000247	
3-O-メチルスフィンゴシン (*1)	0.8767	下方	0.003292	
SM_スフィンゴミエリン (d18:2, C24:0)	0.8786	下方	0.000404	
コレステリルエステル C20:4	0.8789	下方	0.010238	

SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C23:1)	0.8793	下方	0.001284	10
ベヘン酸 (C22:0)	0.8794	下方	0.000548	
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C22:0)	0.881	下方	0.006635	
CE_コレステリルエステル C20:1	0.8816	下方	0.042835	
イソパルミチン酸 (C16:0)	0.8832	下方	0.042059	
コレスタ-2, 4-ジエン	0.8859	下方	0.003899	
CE_コレステリルエステル C18:0	0.8864	下方	0.048452	
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C21:0)	0.8875	下方	0.019946	
SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C23:1)	0.8877	下方	0.000701	
CER_セラミド (d17:1, C16:0)	0.8889	下方	0.010878	
スフィンガジエニン-1-リン酸塩 (d18:2)	0.89	下方	0.002201	20
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C24:2)	0.8904	下方	0.001593	
リノレン酸 (C18:cis[9, 12]2)	0.8922	下方	0.016504	
トレオ-スフィンゴシン (*1)	0.893	下方	0.001104	
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C22:0)	0.8939	下方	0.005627	
エリスロ-スフィンゴシン (*1)	0.8942	下方	0.002435	
SM_スフィンゴミエリン(d17:1, C20:0)	0.8946	下方	0.005248	
コレスタ-2, 4, 6-トリエン	0.8959	下方	0.003304	
SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C24:0)	0.9	下方	0.001163	
スフィンゴシン-1-リン酸塩 (d18:1)	0.9	下方	0.009618	
CE_コレステリルエステル C20:2	0.9003	下方	0.01281	30
リソホスファチジルコリン (C18:0)	0.9015	下方	0.005621	
SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C24:2)	0.902	下方	0.00413	
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C21:0)	0.9059	下方	0.011496	
コレステロール、総	0.906	下方	0.000403	
SM_スフィンゴミエリン(d17:1, C24:1)	0.9066	下方	0.003313	
SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C21:0)	0.9083	下方	0.002526	
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C14:0)	0.9137	下方	0.036132	
リソホスファチジルコリン (C18:2)	0.9161	下方	0.029008	
SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C16:0)	0.9172	下方	0.001946	
SM_スフィンゴミエリン(d17:1, C18:0)	0.9186	下方	0.032136	40
CE_コレステリルエステル C16:0	0.9193	下方	0.014685	
ホスファチジルコリン (C16:1, C18:2)	0.9291	下方	0.029842	
SM_スフィンゴミエリン(d18:0, C16:0)	0.9308	下方	0.010735	
ホスファチジルコリン (C16:0, C20:4)	0.9933	下方	0.038201	

【 0 1 1 7 】

【表 2 A 1】

表 2A.1: NYHA I の無症候性 CHF (DCMP) 患者と対照との間で血漿中で有意に増加した (p 値 < 0.05) 代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値
ベタイン	1.345	上方	0.047
1-メチルヒスチジン	1.278	上方	0.024
N, N-ジメチルグリシン	1.264	上方	0.015
TAG (C16:0, C18:1, C18:2)	1.2557	上方	0.048383
プロリン	1.1309	上方	0.038022

【表 2 A 2】

表 2A.2 : NYHA I の無症候性 CHF (DCMP) 患者と対照との間で血漿中で有意に減少した (p 値 < 0.05) 代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値
ビリベルジン	0.562	下方	0.027
エリスロ-C16-スフィンゴシン	0.8592	下方	0.029152
トレオ-スフィンゴシン (*1)	0.8906	下方	0.013527
5-0-メチルスフィンゴシン (*1)	0.8943	下方	0.047886
CE_コレステリルエステル C16:0	0.9077	下方	0.043609

10

【 0 1 1 8】

【表 3 A 1】

表 3A.1 : NYHA I の無症候性 CHF 患者 (ICMP) と対照との間で血漿中で有意に増加した (p 値 < 0.05) 代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値
4-ヒドロキシ-3-メトキシマンデル酸	1.6392	上方	0.011879
TAG (C16:0, C18:1, C18:2)	1.572	上方	4.23E-05
TAG (C18:1, C18:2)	1.5059	上方	2.41E-05
TAG (C16:0, C16:1)	1.4663	上方	0.00067
TAG (C18:2, C18:2)	1.4275	上方	0.000482
15-ヒドロキシエイコサテトラエノン酸 (C20:cis[5, 8, 11, 13]4)	1.3706	上方	0.002652
TAG (C18:2, C18:3)	1.3664	上方	0.020521
TAG (C16:0, C18:1, C18:3)	1.3518	上方	0.003772
8-ヒドロキシエイコサテトラエノン酸 (C20:trans[5]cis[9, 11, 14]4) (8-HETE)	1.3335	上方	0.004867
14, 15-ジヒドロキシエイコサトリエノン酸 (C20:cis[5, 8, 11]3)	1.332	上方	0.000468
DAG (C18:1, C18:2)	1.3115	上方	0.001439
ピルビン酸塩	1.2874	上方	0.005757
trans-4-ヒドロキシプロリン	1.2253	上方	0.029368
SM_スフィンゴミエリン (d18:0, C18:0)	1.187	上方	0.021168
オレイン酸 (C18:cis[9]1)	1.1837	上方	0.035226
アラニン	1.1628	上方	0.001332
プロリン	1.1575	上方	0.013187
CER_セラミド (d18:1, C18:0)	1.1554	上方	0.020581
ホスファチジルコリン (C18:0, C20:4)	1.0451	上方	0.001529
ホスファチジルコリン (C16:0, C18:2)	1.0142	上方	0.017665

20

30

40

【表 3 A 2】

表 3A.2 : NYHA I の無症候性 CHF 患者 (ICMP) と対照との間で血漿中で有意に減少した (p 値 < 0.05) 代謝物質

代謝物質	比	調節	p値
CE_コレステリルエステルC12:0	0.6027	下方	0.00105
CE_コレステリルエステルC20:1	0.7369	下方	0.00017
CE_コレステリルエステルC18:0	0.7737	下方	0.00143
スフィンゴシン-1-リン酸塩 (d17:1)	0.803	下方	0.00025
エリスロ-C16-スフィンゴシン	0.8147	下方	0.00311
SM_スフィンゴミエリン (d18:2, C23:1)	0.8247	下方	0.00017
5-O-メチルスフィンゴシン (*1)	0.8249	下方	0.00065
CE_コレステリルエステルC20:2	0.8323	下方	0.00076
スフィンガジエニン-1-リン酸塩 (d18:2)	0.8333	下方	0.00026
3-O-メチルスフィンゴシン (*1)	0.8364	下方	0.00203
スフィンゴシン-1-リン酸塩 (d18:1)	0.8409	下方	0.00118
トレオ-スフィンゴシン (*1)	0.8433	下方	0.00014
SM_スフィンゴミエリン (d18:2, C24:2)	0.8439	下方	0.00035
SM_スフィンゴミエリン (d18:2, C14:0)	0.8444	下方	0.00223
SM_スフィンゴミエリン (d18:1, C23:1)	0.8516	下方	0.00045
エリスロ-スフィンゴシン (*1)	0.8604	下方	0.0016
SM_スフィンゴミエリン (d18:1, C24:2)	0.8659	下方	0.00206
スフィンガニン-1-リン酸塩 (d18:0)	0.8684	下方	0.01946
フィトスフィンゴシン、総	0.8783	下方	0.01206
SM_スフィンゴミエリン (d18:1, C16:0)	0.8816	下方	0.00039
SM_スフィンゴミエリン (d16:1, C24:1)	0.8836	下方	0.01867
SM_スフィンゴミエリン (d16:1, C16:0)	0.8877	下方	0.01607
CE_コレステリルエステルC16:0	0.8917	下方	0.01189
リノホスファチジルエタノールアミン (C22:5)	0.8927	下方	0.02336
SM_スフィンゴミエリン (d18:2, C21:0)	0.8977	下方	0.0347
FS_コレステロール、遊離	0.8988	下方	0.02029
SM_スフィンゴミエリン (d18:2, C24:1)	0.9026	下方	0.04993
ガラクトース、脂質画分	0.9077	下方	0.02201
SM_スフィンゴミエリン (d18:0, C16:0)	0.9102	下方	0.0106
SM_スフィンゴミエリン (d18:1, C21:0)	0.9157	下方	0.03569
ホスファチジルコリン (C16:0, C20:4)	0.9872	下方	0.00257

【 0 1 1 9 】

10

20

30

40

【表 4 A 1】

表 4A. 1: NYHA I の無症候性 CHF 患者 (HCMP) と対照との間で血漿中で有意に増加した (p 値 < 0.05) 代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値
セロトニン (5-HT)	2.798	上方	2.02E-05
12-ヒドロキシエイコサテトラエノン酸 (C20:cis[5, 8, 10, 14]4)	1.9119	上方	0.000315
スフィンガジエニン (d18:2)	1.5668	上方	4.78E-05
スフィンゴシン (d16:1)	1.5457	上方	4.24E-06
TAG (C18:1, C18:2)	1.468	上方	0.000122
TAG (C16:0, C18:1, C18:2)	1.4301	上方	0.001631
ラウリン酸 (C12:0)	1.4093	上方	0.035036
TAG (C16:0, C16:1)	1.3801	上方	0.005457
15-ヒドロキシエイコサテトラエノン酸 (C20:cis[5, 8, 11, 13]4)	1.3749	上方	0.002774
ピルビン酸塩	1.3282	上方	0.002719
TAG (C18:2, C18:2)	1.3192	上方	0.008317
インドール-3-酢酸	1.2619	上方	0.032701
TAG (C16:0, C18:1, C18:3)	1.2477	上方	0.039006
オレイン酸 (C18:cis[9]1)	1.203	上方	0.025681
DAG (C18:1, C18:2)	1.1925	上方	0.044326
ケトロイシン	1.1858	上方	0.006086
アスパラギン酸塩	1.1185	上方	0.021727

10

20

【表 4 A 2】

表 4A. 2: NYHA I の無症候性 CHF 患者 (HCMP) と対照との間で血漿中で有意に減少した (p 値 < 0.05) 代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値
ヒポキサンチン	0.7523	下方	0.022159
コレステリルエステル C20:4	0.7791	下方	0.000275
スフィンガジエニン-1-リン酸塩 (d18:2)	0.8643	下方	0.004555
スフィンゴシン-1-リン酸塩 (d17:1)	0.8706	下方	0.024222
スフィンゴシン-1-リン酸塩 (d18:1)	0.885	下方	0.026186
SM_スフィンゴミエリン (d18:2, C21:0)	0.8871	下方	0.020913
SM_スフィンゴミエリン (d18:2, C23:1)	0.8935	下方	0.029416
SM_スフィンゴミエリン (d18:1, C21:0)	0.894	下方	0.008521
SM_スフィンゴミエリン (d18:2, C24:2)	0.9029	下方	0.032679
SM_スフィンゴミエリン (d18:1, C23:1)	0.9039	下方	0.028641
グリシン	0.91	下方	0.034846
セリン	0.9157	下方	0.036484

30

40

【表 5 A 1】

表 5A.1 : NYHA II 又は III の症候性 CHF 患者の血漿中で対照に対して有意に増加した
(p 値 < 0.05) 代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値	
マルトース	1.8612	上方	7.26E-09	
スクロース	1.6063	上方	0.000154	
フルクトース	1.585	上方	2.94E-05	
ソルビトール	1.5818	上方	7.64E-05	
TAG (C16:0, C18:1, C18:2)	1.4267	上方	0.000062	10
グルタミン酸塩	1.4127	上方	4.28E-06	
グリセロール、脂質画分	1.4013	上方	0.000211	
4-ヒドロキシ-3-メトキシマンデル酸	1.3955	上方	0.028808	
リコース	1.3804	上方	0.030667	
TAG (C16:0, C18:2)	1.3694	上方	7.76E-06	
ノルアドレナリン (ノルエピネフリン)	1.3635	上方	5.28E-06	
ノルメタネフリン	1.3632	上方	0.000483	
4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルグリコール (HMPG)	1.3534	上方	0.01075	
TAG (C16:0, C16:1)	1.3497	上方	0.000863	20
パルミトレイン酸 (C16:cis[9]1)	1.3325	上方	0.000469	
ピルビン酸塩	1.3196	上方	0.000205	
TAG (C18:1, C18:2)	1.3195	上方	0.000365	
12-ヒドロキシエイコサテトラエノン酸 (C20:cis[5, 8, 10, 14]4)	1.3113	上方	0.048662	
CER_セラミド (d18:1, C18:0)	1.2855	上方	3.29E-07	
ラウリン酸 (C12:0)	1.2772	上方	0.049643	
8-ヒドロキシエイコサテトラエノン酸 (C20:trans[5]cis[9, 11, 14]4) (8-HETE)	1.2757	上方	0.0026	
グルクロン酸	1.2675	上方	0.005141	
TAG (C18:2, C18:2)	1.2547	上方	0.005473	30
イソクエン酸塩	1.2531	上方	6.62E-08	
アルファ-ケトグルタル酸塩	1.2439	上方	4.07E-06	
SM_スフィンゴミエリン (d18:0, C18:0)	1.2357	上方	0.000328	
スフィンガジエニン (d18:2)	1.2328	上方	0.017646	
スフィンゴシン (d18:1)	1.2306	上方	0.020774	
尿酸	1.2262	上方	1.8E-07	
オレイン酸 (C18:cis[9]1)	1.2224	上方	0.001794	
TAG (C16:0, C18:1, C18:3)	1.221	上方	0.016573	
エリスロール	1.2022	上方	7.11E-05	
シスチン	1.2021	上方	0.000402	40
DAG (C18:1, C18:2)	1.1986	上方	0.00791	
リボン酸	1.1951	上方	0.000337	
15-ヒドロキシエイコサテトラエノン酸 (C20:cis[5, 8, 11, 13]4)	1.1881	上方	0.034394	
trans-4-ヒドロキシプロリン	1.1862	上方	0.023224	
エイコセン酸 (C20:cis[11]1)	1.1825	上方	0.007312	
タウリン	1.1791	上方	0.001355	
3-メトキシチロシン	1.1767	上方	0.005763	

リンゴ酸塩	1.1759	上方	0.000956	
ヘプタデセン酸 (C17:cis[10]1)	1.1753	上方	0.006988	
スフィンガニン (d18:0)	1.1618	上方	0.044493	
CER_セラミド (d18:1, C20:0)	1.1613	上方	0.00173	
プソイドウリジン	1.1542	上方	1.12E-05	
CER_セラミド (d18:2, C18:0)	1.1532	上方	0.008558	
14,15-ジヒドロキシエイコサトリエノン酸 (C20:cis[5,8,11]3)	1.1514	上方	0.029153	
2-ヒドロキシ酪酸塩	1.1499	上方	0.019381	10
マンノース	1.1398	上方	0.00612	
5-ヒドロキシ-3-インドール酢酸 (5-HIAA)	1.1393	上方	0.021697	
グリセロール-3-リン酸塩、極性画分	1.1316	上方	0.017351	
乳酸塩	1.1211	上方	0.04896	
グルコース-1-リン酸塩	1.1131	上方	0.0053	
システイン	1.1094	上方	0.000149	
CER_セラミド (d18:1, C16:0)	1.1089	上方	0.001362	
オルニチン	1.1082	上方	0.002282	
CER_セラミド (d18:1, C24:1)	1.107	上方	0.00849	
ペントース類	1.1047	上方	0.018861	20
アラキドン酸 (C20:cis[5,8,11,14]4)	1.103	上方	0.022057	
イソロイシン	1.1018	上方	0.00346	
CER_セラミド (d18:2, C20:0)	1.0999	上方	0.048877	
サルコシン	1.0927	上方	0.000621	
アラニン	1.0916	上方	0.016944	
チロシン	1.0894	上方	0.012005	
ミオイノシトール	1.0844	上方	0.026308	
グリコール酸塩	1.0837	上方	0.022567	
グルコース	1.0758	上方	0.003677	
フェニルアラニン	1.071	上方	0.007539	30
フマル酸塩	1.0647	上方	0.0028	
5-オキソプロリン	1.0607	上方	0.00611	
ホスファチジルコリン (C18:0, C20:3)	1.0484	上方	0.01459	
ホスファチジルコリン (C18:0, C20:4)	1.0364	上方	0.001209	
ホスファチジルコリン (C18:0, C18:2)	1.0101	上方	0.009469	

【表 5 A 2】

表 5A.2: NYHA II 又は III の症候性 CHF 患者の血漿中で対照に対して
有意に減少した(p 値 < 0.05)代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値	
硫酸デヒドロエピandroステロン	0.6243	下方	0.000209	
馬尿酸	0.6488	下方	0.00112	
12-ヒドロキシヘプタデカトリエノン酸 (C17:[5,8,10]3)	0.6594	下方	0.033157	10
ベータ-カロテン	0.662	下方	1.64E-06	
SM_スフィンゴミエリン(d17:1,C23:0)	0.6696	下方	1.9E-09	
CE_コレステリルエステル C15:0	0.6857	下方	1.99E-10	
コレステリルエステル C18:2	0.6865	下方	4.3E-11	
SM_スフィンゴミエリン(d16:1,C23:0)	0.7125	下方	2.79E-10	
CER_セラミド (d17:1,C23:0)	0.723	下方	3.99E-07	
CE_コレステリルエステル C12:0	0.7277	下方	0.00855	
SM_スフィンゴミエリン(d16:1,C24:0)	0.7279	下方	4.04E-06	
SM_スフィンゴミエリン(d17:1,C24:0)	0.7281	下方	5.13E-12	
CER_セラミド (d17:1,C24:0)	0.7351	下方	1.95E-07	20
トリコサン酸 (C23:0)	0.7383	下方	1.89E-11	
CER_セラミド (d16:1,C23:0)	0.7499	下方	2.54E-05	
CE_コレステリルエステル C20:5	0.7517	下方	0.00137	
CER_セラミド (d16:1,C24:0)	0.7575	下方	2.33E-05	
1-ヒドロキシ-2-アミノ-(cis,trans)-3,5-オク タデカジエン (*1)	0.7579	下方	4.01E-08	
SM_スフィンゴミエリン(d17:1,C22:0)	0.7713	下方	3.4E-09	
CE_コレステリルエステル C14:0	0.7714	下方	5.18E-08	
エリスロ-C16-スフィンゴシン	0.7758	下方	0.000013	
CE_コレステリルエステル C14:1	0.7761	下方	0.013282	30
コレステリルエステル C18:1	0.7788	下方	1.62E-05	
スフィンゴシン-1-リン酸塩 (d17:1)	0.7804	下方	3.32E-07	
クリプトキサンチン	0.7917	下方	0.013181	
SM_スフィンゴミエリン(d16:1,C22:0)	0.7919	下方	0.000003	
リグノセリン酸 (C24:0)	0.7957	下方	8.41E-07	
SM_スフィンゴミエリン(d16:1,C21:0)	0.7979	下方	3.69E-05	
SM_スフィンゴミエリン(d16:1,C22:1)	0.8018	下方	2.67E-05	
CE_コレステリルエステル C22:6	0.8028	下方	0.000803	
リソホスファチジルコリン (C17:0)	0.8053	下方	3.98E-07	
SM_スフィンゴミエリン(d18:2,C23:0)	0.8061	下方	1E-08	40
イソパルミチン酸 (C16:0)	0.8088	下方	0.000766	
3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC)	0.8189	下方	0.009748	
CER_セラミド (d18:2,C14:0)	0.819	下方	0.000498	
SM_スフィンゴミエリン(d17:1,C20:0)	0.8221	下方	4.36E-06	
ウリジン	0.8245	下方	0.000683	
SM_スフィンゴミエリン(d17:1,C16:0)	0.8275	下方	1.13E-06	
CER_セラミド (d17:1,C22:0)	0.8333	下方	0.001787	
SM_スフィンゴミエリン(d18:1,C14:0)	0.8355	下方	2.01E-06	

SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C23:0)	0.8387	下方	4.96E-09	
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C18:1)	0.8413	下方	0.000587	
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C24:0)	0.8429	下方	1.12E-05	
テストステロン	0.8449	下方	0.008317	
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C23:1)	0.8467	下方	0.000088	
SM_スフィンゴミエリン(d17:1, C24:1)	0.8473	下方	3.39E-06	
ベヘン酸 (C22:0)	0.8519	下方	2.92E-05	
CER_セラミド (d18:2, C23:0)	0.8534	下方	0.002371	
CER_セラミド (d18:1, C14:0)	0.8553	下方	0.001421	10
CE_コレステリルエステル C16:2	0.8556	下方	0.009829	
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C20:0)	0.8698	下方	0.00363	
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C24:1)	0.875	下方	0.002279	
ドコサヘキサエン酸 (C22:cis[4, 7, 10, 13, 16, 19]6)	0.8813	下方	0.047538	
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C14:0)	0.8816	下方	0.005791	
トレオン酸	0.882	下方	0.010602	
CER_セラミド (d16:1, C22:0)	0.8839	下方	0.048345	
SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C23:1)	0.8846	下方	0.000675	
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C24:2)	0.885	下方	0.001227	20
リソホスファチジルコリン (C18:2)	0.8857	下方	0.00434	
リノレン酸 (C18:cis[9, 12]2)	0.8858	下方	0.015927	
SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C24:0)	0.8865	下方	0.000308	
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C22:0)	0.8867	下方	0.004989	
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C16:0)	0.8915	下方	0.00491	
CER_セラミド (d17:1, C24:1)	0.892	下方	0.024024	
CER_セラミド (d18:2, C24:0)	0.8922	下方	0.018664	
コレスタ-2, 4, 6-トリエン	0.8931	下方	0.00323	
CER_セラミド (d17:1, C16:0)	0.8938	下方	0.017854	
SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C22:0)	0.8983	下方	0.043974	30
CER_セラミド (d18:1, C23:0)	0.8984	下方	0.02276	
SM_スフィンゴミエリン(d17:1, C18:0)	0.8998	下方	0.01183	
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C21:0)	0.8998	下方	0.010662	
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C18:1)	0.9005	下方	0.007649	
コレスタ-2, 4-ジエン	0.9016	下方	0.015946	
5-O-メチルスフィンゴシン (*1)	0.9018	下方	0.020587	
グリシン	0.9029	下方	0.003028	
スフィンガジエニン-1-リン酸塩 (d18:2)	0.9041	下方	0.012127	
CE_コレステリルエステル C22:5	0.906	下方	0.027417	
トレオ-スフィンゴシン (*1)	0.9084	下方	0.006841	40
3-O-メチルスフィンゴシン (*1)	0.9096	下方	0.038554	
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C20:1)	0.9137	下方	0.033919	
スフィンゴシン-1-リン酸塩 (d18:1)	0.915	下方	0.038706	
リソホスファチジルコリン (C18:0)	0.9161	下方	0.022419	
エリスロ-スフィンゴシン (*1)	0.9191	下方	0.025385	
コレステロール、総	0.9215	下方	0.004207	
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C22:1)	0.922	下方	0.030621	
ホスファチジルコリン (C16:0, C20:5)	0.9296	下方	0.007768	

SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C21:0)	0.9356	下方	0.041029
SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C16:0)	0.937	下方	0.022708
SM_スフィンゴミエリン(d18:0, C16:0)	0.9424	下方	0.039238
ホスファチジルコリン (C18:2, C20:4)	0.9546	下方	0.007472
ホスファチジルコリン (C16:0, C20:4)	0.9887	下方	0.000723

【 0 1 2 1 】

【表 6 A 1】

表 6A.1: NYHA II 又は III の症候性 DCMP 患者の血漿中で対照に対して有意に増加した (p 値 < 0.05) 代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値	
グアノシンーリン酸塩、環状(cGMP)	2.200	上方	0.015762	
ベタイン	1.984	上方	0.000539	
フルクトース	1.9027	上方	7.2E-06	
マルトース	1.8337	上方	1.49E-06	10
ノルメタネフリン	1.7362	上方	1.84E-07	
4-ヒドロキシ-3-メトキシマンデル酸	1.7004	上方	0.010391	
アドレナリン (エピネフリン)	1.6556	上方	0.000359	
ノルアドレナリン (ノルエピネフリン)	1.5953	上方	2.78E-08	
4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルグリコール (HMPG)	1.5698	上方	0.002443	
TAG (C16:0, C18:1, C18:2)	1.5436	上方	0.000146	
グルタミン酸塩	1.5318	上方	1.75E-06	
スクロース	1.5222	上方	0.007055	
リコース	1.4918	上方	0.04076	
キヌレニン	1.461	上方	0.006707	20
TAG (C16:0, C18:2)	1.4401	上方	5.44E-05	
1-メチルヒスチジン	1.426	上方	0.011682	
TAG (C18:1, C18:2)	1.4219	上方	0.000435	
グルクロン酸	1.4131	上方	0.002479	
3-メトキシチロシン	1.4075	上方	1.39E-05	
ソルビトール	1.404	上方	0.015494	
イソクエン酸塩	1.3897	上方	5.22E-11	
N,N-ジメチルグリシン	1.378	上方	0.009902	
アルファ-ケトグルタル酸塩	1.3456	上方	2.67E-06	
TAG (C16:0, C16:1)	1.3449	上方	0.010755	30
リンゴ酸塩	1.3338	上方	5.24E-06	
プロスタグランジン D2	1.3241	上方	0.003317	
コリン	1.302	上方	0.01099	
グリセロール、脂質画分	1.298	上方	0.026168	
8-ヒドロキシエイコサテトラエノン酸 (C20:trans[5]cis[9,11,14]4) (8-HETE)	1.2893	上方	0.01092	
TAG (C18:2, C18:2)	1.2887	上方	0.015905	
TAG (C16:0, C18:1, C18:3)	1.279	上方	0.022255	
N,N-ジメチルアルギニン (ADMA)	1.275	上方	0.003233	
リボン酸	1.2754	上方	7.31E-05	40
スフィンゴシン (d18:1)	1.2619	上方	0.04417	
カルニチン	1.256	上方	0.030164	
CER_セラミド (d18:1, C18:0)	1.2549	上方	0.000174	
trans-4-ヒドロキシプロリン	1.2455	上方	0.015447	
エリスロール	1.2236	上方	0.000267	
尿酸	1.2131	上方	6.69E-05	
14,15-ジヒドロキシエイコサトリエノン酸 (C20:cis[5,8,11]3)	1.2078	上方	0.017081	

DAG (C18:1, C18:2)	1. 2042	上方	0. 034391	10
13-ヒドロキシオクタデカジエノン酸 (13-HODE) (C18:cis[9]trans[11]2)	1. 1878	上方	0. 035187	
クレアチン	1. 1854	上方	0. 030902	
5-ヒドロキシ-3-インドール酢酸 (5-HIAA)	1. 1786	上方	0. 025837	
シスチン	1. 1522	上方	0. 026543	
オルニチン	1. 1476	上方	0. 001497	
プソイドウリジン	1. 1458	上方	0. 000741	
ホモセリン	1. 1422	上方	0. 021709	
CER_セラミド (d18:1, C20:0)	1. 1392	上方	0. 02812	
CER_セラミド (d18:1, C16:0)	1. 1368	上方	0. 001467	
グリセロール-3-リン酸塩、極性画分	1. 1367	上方	0. 047191	20
プロリン	1. 1351	上方	0. 026886	
ペントース類	1. 1339	上方	0. 017548	
ミオイノシトール	1. 1268	上方	0. 006009	
チロシン	1. 114	上方	0. 010745	
クエン酸塩	1. 1116	上方	0. 028918	
イソロイシン	1. 1112	上方	0. 0105	
ヘキサデカノール	1. 1103	上方	0. 046868	
5-オキソプロリン	1. 1092	上方	0. 000298	
CER_セラミド (d18:1, C24:1)	1. 1009	上方	0. 046187	
フェニルアラニン	1. 0919	上方	0. 005826	
サルコシン	1. 0863	上方	0. 009006	
フマル酸塩	1. 0795	上方	0. 004964	
ホスファチジルコリン (C18:0, C18:2)	1. 011	上方	0. 033217	

【表 6 A 2】

表 6A.2: NYHA II 又は III の症候性 DCM 患者の血漿中で対照に対して有意に減少した
(p 値 < 0.05) 代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値	
硫酸デヒドロエピアンドロステロン	0.5178	下方	6.03E-05	
SM_スフィンゴミエリン(d17:1, C23:0)	0.5651	下方	5.24E-13	
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C24:0)	0.603	下方	4.96E-10	
CE_コレステリルエステル C20:5	0.6079	下方	6.3E-06	10
馬尿酸	0.6092	下方	0.004051	
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C23:0)	0.6162	下方	4.31E-14	
CE_コレステリルエステル C15:0	0.6334	下方	3.38E-10	
CE_コレステリルエステル C14:1	0.6428	下方	0.00125	
SM_スフィンゴミエリン(d17:1, C24:0)	0.6433	下方	5.96E-16	
エリスロ-C16-スフィンゴシン	0.6456	下方	2.33E-10	
コレステリルエステル C18:2	0.6644	下方	1.01E-09	
CER_セラミド (d17:1, C23:0)	0.6651	下方	2.96E-07	
1-ヒドロキシ-2-アミノ-(cis, trans)-3, 5-オクタ デカジエン (*1)	0.6659	下方	9.04E-12	20
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C22:0)	0.6678	下方	1.17E-11	
エイコサペンタエン酸 (C20:cis[5, 8, 11, 14, 17]5)	0.6684	下方	0.000223	
CE_コレステリルエステル C12:0	0.6723	下方	0.007976	
CER_セラミド (d16:1, C23:0)	0.6728	下方	3.18E-06	
CER_セラミド (d17:1, C24:0)	0.6742	下方	7.34E-08	
CER_セラミド (d16:1, C24:0)	0.6754	下方	1.48E-06	
SM_スフィンゴミエリン(d17:1, C22:0)	0.6766	下方	6.68E-14	
トリコサン酸 (C23:0)	0.6836	下方	5.19E-12	
ドコサヘキサエン酸(C22:cis[4, 7, 10, 13, 16, 19]6)	0.688	下方	9.55E-06	
CE_コレステリルエステル C18:4	0.6942	下方	0.005135	30
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C21:0)	0.695	下方	3.52E-08	
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C22:1)	0.6983	下方	1.01E-08	
ベータ-カロテン	0.7004	下方	0.000766	
CE_コレステリルエステル C22:6	0.7008	下方	1.12E-05	
イソパルミチン酸 (C16:0)	0.7008	下方	2.62E-05	
リグノセリン酸 (C24:0)	0.7092	下方	1.79E-08	
CE_コレステリルエステル C14:0	0.7099	下方	6.54E-08	
SM_スフィンゴミエリン(d17:1, C20:0)	0.7152	下方	5.94E-11	
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C20:0)	0.7269	下方	2.65E-08	
CER_セラミド (d18:2, C14:0)	0.7332	下方	5.89E-06	40
ウリジン	0.741	下方	0.000021	
CE_コレステリルエステル C16:2	0.7418	下方	0.000216	
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C18:1)	0.7505	下方	2.01E-06	
カンペステロール	0.7505	下方	0.009985	
スフィンゴシン-1-リン酸塩 (d17:1)	0.7517	下方	4.93E-06	
5-メチルシチジン	0.752	下方	0.045389	
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C23:0)	0.7572	下方	3.68E-10	
ベヘン酸 (C22:0)	0.7627	下方	8.15E-08	

SM_スフィンゴミエリン(d17:1, C16:0)	0.7659	下方	7.79E-09	
SM_スフィンゴミエリン(d17:1, C24:1)	0.769	下方	6.88E-10	
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C24:1)	0.7699	下方	4.73E-07	
ドコサペンタエン酸 (C22:cis[7, 10, 13, 16, 19]5)	0.7716	下方	0.001219	
CE_コレステリルエステル C16:3	0.773	下方	0.002649	
CE_コレステリルエステル C18:3	0.7735	下方	0.005704	
CER_セラミド (d17:1, C22:0)	0.7783	下方	0.00058	
リソホスファチジルコリン (C17:0)	0.7786	下方	2.26E-06	
14-メチルヘキサデカン酸	0.7813	下方	0.005137	10
SM_スフィンゴミエリン(d17:1, C18:0)	0.7841	下方	1.33E-06	
共役リノール酸 (C18:trans[9, 11]2)	0.7908	下方	0.004506	
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C24:0)	0.7957	下方	6.98E-07	
CER_セラミド (d16:1, C22:0)	0.7958	下方	0.003303	
SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C14:0)	0.7979	下方	3.17E-07	
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C23:1)	0.7996	下方	8.03E-06	
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C18:0)	0.8032	下方	0.00012	
SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C23:0)	0.8062	下方	5.71E-09	
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C22:0)	0.813	下方	4.34E-05	
リソホスファチジルコリン (C18:2)	0.8147	下方	0.000061	20
CER_セラミド (d18:1, C14:0)	0.8158	下方	0.000794	
CER_セラミド (d18:2, C24:0)	0.8159	下方	0.001869	
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C16:0)	0.8163	下方	2.85E-05	
CER_セラミド (d18:2, C23:0)	0.8165	下方	0.001854	
コレステリルエステル C18:1	0.8179	下方	0.006827	
CER_セラミド (d16:1, C21:0)	0.818	下方	0.023479	
ニコチンアミド	0.8202	下方	0.031822	
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C14:0)	0.8225	下方	0.000287	
リノレン酸 (C18:cis[9, 12]2)	0.8272	下方	0.00319	
CER_セラミド (d17:1, C20:0)	0.8284	下方	0.009011	30
コレスタ-2, 4, 6-トリエン	0.8315	下方	0.000317	
テストステロン	0.8318	下方	0.02077	
コレスタ-2, 4-ジエン	0.8352	下方	0.001569	
SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C22:0)	0.8387	下方	0.006899	
CER_セラミド (d17:1, C16:0)	0.8396	下方	0.003059	
CER_セラミド (d16:1, C16:0)	0.8416	下方	0.005905	
CER_セラミド (d16:1, C24:1)	0.842	下方	0.01852	
CE_コレステリルエステル C20:1	0.8452	下方	0.043754	
CER_セラミド (d17:1, C24:1)	0.8508	下方	0.010596	40
SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C24:0)	0.8562	下方	0.000159	
SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C23:1)	0.8573	下方	0.000532	
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C21:0)	0.8594	下方	0.002341	
CE_コレステリルエステル C22:5	0.865	下方	0.009324	
ホスファチジルコリン (C16:0, C20:5)	0.8653	下方	1.98E-05	
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C18:1)	0.8667	下方	0.003474	
トレオ-スフィンゴシン (*1)	0.8684	下方	0.002273	
コレステロール (総)	0.8712	下方	0.000266	

CER_セラミド (d18:1, C23:0)	0.8724	下方	0.020108	
3-O-メチルスフィンゴシン (*1)	0.8764	下方	0.01855	
5-O-メチルスフィンゴシン (*1)	0.8797	下方	0.018763	
SM_スフィンゴミエリン (d18:2, C20:1)	0.8865	下方	0.02317	
エリスロ-スフィンゴシン (*1)	0.8875	下方	0.009672	
リソホスファチジルコリン (C18:0)	0.8882	下方	0.013338	
ケトロイシン	0.8887	下方	0.046578	
CER_セラミド (d18:1, C24:0)	0.8898	下方	0.046562	
ホスファチジルコリン (C18:0, C22:6)	0.8903	下方	0.014505	10
CE_コレステリルエステル C16:0	0.8939	下方	0.017463	
SM_スフィンゴミエリン (d18:2, C20:0)	0.8975	下方	0.009035	
エイコサン酸 (C20:0)	0.8984	下方	0.019061	
SM_スフィンゴミエリン (d18:2, C22:1)	0.8993	下方	0.021648	
フィトスフィンゴシン、総	0.8993	下方	0.047255	
SM_スフィンゴミエリン (d18:2, C24:2)	0.9014	下方	0.023444	
グリシン	0.9037	下方	0.01812	
ホスファチジルコリン (C18:2, C20:4)	0.9097	下方	0.00001	
SM_スフィンゴミエリン (d18:1, C21:0)	0.9129	下方	0.025161	
ホスファチジルコリン No 02	0.916	下方	0.005922	20
ホスファチジルコリン (C16:0, C20:4)	0.9883	下方	0.007338	

【 0 1 2 2 】

【表 7 A 1】

表 7A.1: NYHA II 又は III の症候性 ICMP 患者の血漿中で対照に対して有意に増加した
(p 値 < 0.05)代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値	
ソルビトール	1.8777	上方	0.000022	
マルトース	1.709	上方	4.48E-05	
スクロース	1.702	上方	0.001181	
4-ヒドロキシ-3-メトキシマンデル酸	1.5815	上方	0.032145	10
グルタミン酸塩	1.5798	上方	1.04E-06	
グリセロール、脂質画分	1.5322	上方	0.000449	
フルクトース	1.5002	上方	0.005719	
trans-フェルラ酸	1.493	上方	0.040879	
TAG (C16:0, C18:1, C18:2)	1.4701	上方	0.001033	
0-アセチルカルニチン	1.446	上方	0.013327	
パルミトレイン酸 (C16:cis[9]1)	1.4396	上方	0.000678	
TAG (C16:0, C18:2)	1.4305	上方	0.000118	
TAG (C16:0, C16:1)	1.4269	上方	0.003031	
ピルビン酸塩	1.4141	上方	0.000413	20
キヌレニン	1.378	上方	0.019997	
1-メチルヒスチジン	1.373	上方	0.022886	
CER_セラミド (d18:1, C18:0)	1.3694	上方	8.88E-07	
カルニチン	1.361	上方	0.003736	
SM_スフィンゴミエリン(d18:0, C18:0)	1.3399	上方	0.000126	
TAG (C18:2, C18:3)	1.3271	上方	0.049014	
TAG (C18:1, C18:2)	1.327	上方	0.005858	
8-ヒドロキシエイコサテトラエノン酸 (C20:trans[5]cis[9, 11, 14]4) (8-HETE)	1.3143	上方	0.010779	
アルファ-ケトグルタル酸塩	1.2985	上方	5.62E-05	30
オレイン酸 (C18:cis[9]1)	1.2825	上方	0.003745	
グルクロン酸	1.2774	上方	0.036861	
エリスロール	1.2766	上方	2.77E-05	
1-メチルアデノシン	1.276	上方	0.022777	
DAG (C18:1, C18:2)	1.2758	上方	0.007223	
trans-4-ヒドロキシプロリン	1.2643	上方	0.013626	
尿酸	1.2603	上方	5.76E-06	
ノルメタネフリン	1.2513	上方	0.039533	
TAG (C18:2, C18:2)	1.2426	上方	0.04473	
イソクエン酸塩	1.2368	上方	3.64E-05	40
CER_セラミド (d18:2, C18:0)	1.2364	上方	0.002679	
2-ヒドロキシ酪酸塩	1.2229	上方	0.010083	
シスチン	1.2207	上方	0.002991	
エイコセン酸 (C20:cis[11]1)	1.2187	上方	0.018113	
CER_セラミド (d18:1, C20:0)	1.2179	上方	0.001609	
ガンマ-トコフェロール	1.2177	上方	0.045354	
マンノース	1.2135	上方	0.002405	
グルコース-1-リン酸塩	1.2097	上方	0.000187	

ヘプタデセン酸 (C17:cis[10]1)	1.1971	上方	0.028966	
14,15-ジヒドロキシエイコサトリエノン酸 (C20:cis[5,8,11]3)	1.1963	上方	0.030698	
ブソイドウリジン	1.1919	上方	3.63E-05	
プロリン	1.1738	上方	0.007696	
グリセロール-3-リン酸塩、極性画分	1.1706	上方	0.020102	
5-ヒドロキシ-3-インドール酢酸 (5-HIAA)	1.1653	上方	0.043817	
CER_セラミド (d16:1,C18:0)	1.1651	上方	0.048232	
グルコサミン	1.1606	上方	0.049119	10
アラニン	1.1597	上方	0.001954	
システイン	1.1568	上方	4.12E-05	
タウリン	1.1497	上方	0.031287	
アラキドン酸 (C20:cis[5,8,11,14]4)	1.1473	上方	0.018388	
グルコース	1.1362	上方	0.00013	
イソロイシン	1.1316	上方	0.004264	
ペントース類	1.1294	上方	0.028117	
グリコール酸塩	1.1265	上方	0.00978	
ミオイノシトール	1.1261	上方	0.009118	
サルコシン	1.1236	上方	0.000585	20
オルニチン	1.1225	上方	0.009489	
リソホスファチジルコリン (C20:4)	1.1152	上方	0.020675	
フェニルアラニン	1.0803	上方	0.020618	
5-オキソプロリン	1.0778	上方	0.010757	
フマル酸塩	1.0616	上方	0.032792	
ホスファチジルコリン (C18:0,C20:4)	1.0584	上方	6.77E-05	
ホスファチジルコリン (C18:0,C20:3)	1.0514	上方	0.048241	
ホスファチジルコリン (C18:0,C18:2)	1.019	上方	0.00039	
ホスファチジルコリン (C16:0,C18:2)	1.0137	上方	0.024577	30

【表 7 A 2】

表 7A.2 : NYHA II 又は III の症候性 ICMP 患者の血漿中で対照に対して
有意に減少した (p 値 < 0.05) 代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値	
12-ヒドロキシヘプタデカトリエノン酸 (C17:[5, 8, 10]3)	0.4555	下方	0.006291	
硫酸デヒドロエピアンドロステロン	0.5619	下方	0.000621	
ベータ-カロテン	0.5768	下方	9.19E-07	10
コレステリルエステル C18:2	0.6037	下方	1.15E-12	
SM_スフィンゴミエリン (d17:1, C23:0)	0.6205	下方	5.19E-09	
馬尿酸	0.6511	下方	0.015509	
CE_コレステリルエステル C15:0	0.6649	下方	6.74E-08	
SM_スフィンゴミエリン (d16:1, C24:0)	0.6716	下方	2.24E-06	
CE_コレステリルエステル C14:1	0.6889	下方	0.008073	
SM_スフィンゴミエリン (d16:1, C23:0)	0.689	下方	1.55E-08	
CE_コレステリルエステル C12:0	0.7002	下方	0.022911	
SM_スフィンゴミエリン (d17:1, C24:0)	0.7108	下方	1.01E-09	
プロスタグランジン E2	0.7138	下方	0.023861	20
1-ヒドロキシ-2-アミノ-(cis, trans)-3, 5-オク タデカジエン (*1)	0.7158	下方	5.79E-08	
トリコサン酸 (C23:0)	0.7173	下方	6.13E-09	
CE_コレステリルエステル C14:0	0.7286	下方	1.13E-06	
コレステリルエステル C18:1	0.73	下方	4.49E-05	
リグノセリン酸 (C24:0)	0.7446	下方	2.27E-06	
3, 4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC)	0.752	下方	0.005707	
CE_コレステリルエステル C20:1	0.7534	下方	0.001053	
CER_セラミド (d17:1, C23:0)	0.7534	下方	0.000596	
エリスロ-C16-スフィンゴシン	0.7558	下方	7.99E-05	30
SM_スフィンゴミエリン (d18:2, C23:0)	0.7579	下方	2.32E-09	
SM_スフィンゴミエリン (d17:1, C22:0)	0.7632	下方	4.02E-07	
スフィンゴシン-1-リン酸塩 (d17:1)	0.7648	下方	2.96E-05	
CER_セラミド (d17:1, C24:0)	0.7695	下方	0.000543	
SM_スフィンゴミエリン (d18:1, C14:0)	0.7742	下方	3.63E-08	
イソパルミチン酸 (C16:0)	0.7773	下方	0.003568	
クリプトキサンチン	0.7788	下方	0.04299	
SM_スフィンゴミエリン (d16:1, C22:0)	0.781	下方	4.95E-05	
SM_スフィンゴミエリン (d16:1, C22:1)	0.7812	下方	0.000138	
SM_スフィンゴミエリン (d18:2, C23:1)	0.7836	下方	3.56E-06	40
CER_セラミド (d16:1, C23:0)	0.7865	下方	0.006482	
SM_スフィンゴミエリン (d17:1, C16:0)	0.7867	下方	6.13E-07	
SM_スフィンゴミエリン (d16:1, C21:0)	0.788	下方	0.000475	
SM_スフィンゴミエリン (d18:2, C24:0)	0.7935	下方	1.63E-06	
CER_セラミド (d16:1, C24:0)	0.7947	下方	0.006495	
CER_セラミド (d18:2, C14:0)	0.7961	下方	0.001374	
SM_スフィンゴミエリン (d17:1, C24:1)	0.799	下方	3.84E-07	
SM_スフィンゴミエリン (d18:2, C24:2)	0.7997	下方	4.37E-06	

リソホスファチジルコリン (C17:0)	0.8009	下方	5.84E-05	
リノレン酸 (C18:cis[9, 12]2)	0.8068	下方	0.001222	
CE_コレステリルエステル C16:2	0.8077	下方	0.009797	
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C14:0)	0.8104	下方	0.0002	
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C24:1)	0.8123	下方	0.000117	
トレオ-スフィンゴシン (*1)	0.8166	下方	2.39E-05	
ベヘン酸 (C22:0)	0.8205	下方	0.00012	
コレスタ-2, 4, 6-トリエン	0.8254	下方	0.000278	
SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C23:0)	0.8258	下方	6.58E-07	10
CE_コレステリルエステル C22:6	0.8298	下方	0.026263	
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C22:0)	0.8298	下方	0.000423	
CE_コレステリルエステル C18:0	0.8327	下方	0.032337	
トレオン酸	0.834	下方	0.004723	
5-O-メチルスフィンゴシン (*1)	0.8356	下方	0.001748	
CER_セラミド (d18:1, C14:0)	0.8361	下方	0.004816	
CE_コレステリルエステル C20:2	0.8409	下方	0.001777	
SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C16:0)	0.8458	下方	4.35E-06	
リソホスファチジルコリン (C18:2)	0.8483	下方	0.002028	
SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C22:0)	0.8483	下方	0.015892	20
コレスタ-2, 4-ジエン	0.8486	下方	0.00508	
フィトスフィンゴシン、総	0.8489	下方	0.003058	
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C18:1)	0.8489	下方	0.008822	
3-O-メチルスフィンゴシン (*1)	0.8492	下方	0.005506	
SM_スフィンゴミエリン(d17:1, C20:0)	0.8503	下方	0.001928	
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C16:0)	0.8511	下方	0.001427	
SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C23:1)	0.8544	下方	0.000731	
CER_セラミド (d18:2, C23:0)	0.8611	下方	0.028028	
SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C24:2)	0.8616	下方	0.001756	30
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C21:0)	0.8627	下方	0.004634	
SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C24:0)	0.8642	下方	0.000691	
CER_セラミド (d18:2, C24:2)	0.8681	下方	0.046836	
エリスロ-スフィンゴシン (*1)	0.8699	下方	0.004016	
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C24:1)	0.8714	下方	0.00985	
CER_セラミド (d18:2, C24:0)	0.8718	下方	0.040793	
スフィンガジエニン-1-リン酸塩 (d18:2)	0.8727	下方	0.010293	
コレステロール、総	0.874	下方	0.000537	
スフィンゴシン-1-リン酸塩 (d18:1)	0.8751	下方	0.018886	
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C22:1)	0.8792	下方	0.007979	40
グリシン	0.8875	下方	0.007978	
ガラクトース、脂質画分	0.8883	下方	0.00878	
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C18:1)	0.895	下方	0.030212	
CE_コレステリルエステル C16:0	0.9019	下方	0.033608	
SM_スフィンゴミエリン(d18:0, C16:0)	0.9085	下方	0.010531	
ホスファチジルコリン (C16:0, C20:4)	0.9771	下方	4.96E-07	

【表 8 A 1】

表 8A.1 : NYHA II 又は III の症候性 HCMF 患者の血漿中で対照に対して有意に増加した (p 値 < 0.05) 代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値	
マルトース	1.9048	上方	4.63E-06	
スクロース	1.6319	上方	0.005063	
12-ヒドロキシエイコサテトラエノン酸 (C20:cis[5, 8, 10, 14]4)	1.4659	上方	0.045714	10
ソルビトール	1.449	上方	0.018141	
スフィンガジエニン (d18:2)	1.4046	上方	0.003857	
グリセロール、脂質画分	1.4021	上方	0.005953	
ラウリン酸 (C12:0)	1.4008	上方	0.046554	
フルクトース	1.3913	上方	0.024517	
ピルビン酸塩	1.3862	上方	0.001018	
パルミトレイン酸 (C16:cis[9]1)	1.3808	上方	0.004711	
スフィンゴシン (d16:1)	1.3506	上方	0.002776	
SM_スフィンゴミエリン(d18:0, C18:0)	1.3198	上方	0.00064	
TAG (C16:0, C16:1)	1.2688	上方	0.04947	20
オレイン酸 (C18:cis[9]1)	1.265	上方	0.006908	
ノルアドレナリン (ノルエピネフリン)	1.2552	上方	0.01379	
ヘプタデセン酸(C17:cis[10]1)	1.2412	上方	0.009838	
タウリン	1.2387	上方	0.002057	
シスチン	1.2339	上方	0.003384	
パルミチン酸 (C16:0)	1.2333	上方	0.008969	
TAG (C16:0, C18:2)	1.2318	上方	0.025907	
CER_セラミド (d18:1, C18:0)	1.2204	上方	0.003156	
尿酸	1.2023	上方	0.000657	
エイコセン酸 (C20:cis[11]1)	1.2003	上方	0.031408	30
N,N-ジメチルアルギニン (ADMA)	1.193	上方	0.034953	
2-ヒドロキシ酪酸塩	1.1838	上方	0.042946	
ステアリン酸 (C18:0)	1.1822	上方	0.010717	
CER_セラミド (d18:2, C18:0)	1.1778	上方	0.029595	
アラキドン酸 (C20:cis[5, 8, 11, 14]4)	1.175	上方	0.006487	
SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C24:1)	1.1695	上方	0.02742	
エリスロージヒドロスフィンゴシン	1.1688	上方	0.028152	
グリセロールリン酸塩、脂質画分	1.1537	上方	0.044528	
リボン酸	1.1534	上方	0.036068	
ジホモ-ガンマ-リノレン酸 (C20:cis[8, 11, 14]3)	1.1508	上方	0.04874	40
イソクエン酸塩	1.1491	上方	0.010786	
エリスロール	1.1465	上方	0.026373	
システイン	1.1423	上方	0.000431	
尿素	1.1413	上方	0.045112	
CER_セラミド (d18:1, C24:1)	1.1373	上方	0.017432	
ネルボン酸 (C24:cis[15]1)	1.1302	上方	0.023448	
アルギニン	1.1292	上方	0.03428	
CER_セラミド (d18:1, C16:0)	1.1208	上方	0.011296	

SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C18:0)	1.1186	上方	0.022073
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C18:0)	1.117	上方	0.033572
グルコース-1-リン酸塩	1.1138	上方	0.035621
プソイドウリジン	1.1109	上方	0.019312
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C16:0)	1.0871	上方	0.036787
グルコース	1.0724	上方	0.03724
ホスファチジルコリン (C18:0, C20:3)	1.0644	上方	0.021365
ホスファチジルコリン (C18:0, C20:4)	1.0411	上方	0.007723

10

【表 8 A 2】

表 8A.2: NYHA II 又は III の症候性 HCMP 患者の血漿中で対照と比較して有意に減少した (p 値 < 0.05) 代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値
ビリベルジン	0.460	下方	0.024536
12-ヒドロキシヘプタデカトリエノン酸 (C17:[5, 8, 10]3)	0.5252	下方	0.023105
馬尿酸	0.6822	下方	0.033329
ヒポキサンチン	0.7217	下方	0.012505
ベータ-カロテン	0.7326	下方	0.008399
クリプトキサンチン	0.7535	下方	0.031981
コレステリルエステル C18:2	0.7662	下方	0.000292
コレステリルエステル C18:1	0.79	下方	0.002441
CER_セラミド (d17:1, C23:0)	0.7963	下方	0.00942
3, 4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC)	0.8077	下方	0.040606
CER_セラミド (d17:1, C24:0)	0.8146	下方	0.010918
テストステロン	0.8209	下方	0.026895
CE_コレステリルエステル C15:0	0.8273	下方	0.016722
スフィンゴシン-1-リン酸塩 (d17:1)	0.8306	下方	0.0041
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C23:0)	0.8454	下方	0.014763
SM_スフィンゴミエリン(d17:1, C24:0)	0.8479	下方	0.004647
CE_コレステリルエステル C14:0	0.8591	下方	0.019496
リソホスファチジルコリン (C17:0)	0.8651	下方	0.013217
トリコサン酸 (C23:0)	0.8765	下方	0.027041
スフィンゴシン-1-リン酸塩 (d18:1)	0.8876	下方	0.038364
スフィンガジエニン-1-リン酸塩 (d18:2)	0.8942	下方	0.037477
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C23:0)	0.9093	下方	0.049103
SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C23:0)	0.919	下方	0.03676

20

30

40

【 0 1 2 4 】

【表 9 A 1】

表 9A.1 : CHF 患者及び対照の血漿中で対照から NYHA I ~ NYHA III へ漸進的増加を示す代謝物質

代謝物質	比 (vs. 対照)			調節 (vs. 対照)			p 値 (vs. 対照)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
グルタミン酸塩	1.3299	1.34	1.4964	上方	上方	上方	5.61E-05	0.000558	3.95E-06
ノルアドレナリン									
(ノルエピネフリン)	1.2923	1.2985	1.4352	上方	上方	上方	0.000106	0.00075	5.58E-06
パルミトレイン酸									
(C16:cis[9]1)	1.1352	1.2028	1.4888	上方	上方	上方	0.109794	0.047539	3.36E-05
ピルビン酸塩	1.1835	1.2726	1.3693	上方	上方	上方	0.016371	0.004351	0.000292
イソクエン酸塩	1.1608	1.1909	1.3261	上方	上方	上方	0.000133	0.000179	5.66E-09
アルファ-ケトグル									
タル酸塩	1.1241	1.1529	1.3504	上方	上方	上方	0.010357	0.007462	5.26E-08
オレイン酸									
(C18:cis[9]1)	1.1584	1.169	1.2845	上方	上方	上方	0.015278	0.032015	0.00082
尿酸	1.1348	1.1659	1.2939	上方	上方	上方	0.00076	0.000493	1.62E-08
エリスロール	1.1357	1.153	1.2556	上方	上方	上方	0.003593	0.006222	2.21E-05

10

20

30

40

【 表 9 A 2 】

表 9A. 2 : CHF 患者及び対照の血漿中で対照から NYHA I ~ NYHA III へ漸進的減少を示す代謝物質

代謝物質	比 (vs. 対照)		調節 (vs. 対照)		p 値 (vs. 対照)	
	NYHA I	NYHA II	NYHA I	NYHA II	NYHA I	NYHA II
SM_スフィンゴミエリン (d17:1, C23:0)	0.7475	0.7021	下方	下方	3.11E-06	2.4E-06
馬尿酸	0.835	0.6756	下方	下方	0.148123	0.00295
SM_スフィンゴミエリン (d16:1, C23:0)	0.8316	0.7365	下方	下方	0.000209	3.93E-07
SM_スフィンゴミエリン (d16:1, C24:0)	0.8038	0.7512	下方	下方	0.000724	0.000242
CER_セラミド (d17:1, C23:0)	0.846	0.7579	下方	下方	0.006496	0.000137
SM_スフィンゴミエリン (d17:1, C24:0)	0.8367	0.7501	下方	下方	2.64E-05	2.18E-08
トリコサン酸 (C23:0)	0.8181	0.7579	下方	下方	3.34E-06	6.34E-08
CER_セラミド (d17:1, C24:0)	0.868	0.7644	下方	下方	0.012557	6.32E-05
CER_セラミド (d16:1, C23:0)	0.8932	0.7851	下方	下方	0.086483	0.001939
SM_スフィンゴミエリン (d17:1, C22:0)	0.8503	0.802	下方	下方	7.29E-05	6.94E-06
エリスロ-C16-スフィン ゴシン	0.8571	0.7817	下方	下方	0.004699	0.000193
CER_セラミド (d16:1, C24:0)	0.8951	0.7873	下方	下方	0.079816	0.001425
スフィンゴシン-1-リン 酸塩 (d17:1)	0.8559	0.8061	下方	下方	0.000609	8.29E-05
SM_スフィンゴミエリン (d16:1, C22:0)	0.881	0.8184	下方	下方	0.006635	0.000375
SM_スフィンゴミエリン (d16:1, C21:0)	0.8875	0.8208	下方	下方	0.019946	0.001428
SM_スフィンゴミエリン (d17:1, C20:0)	0.8946	0.8526	下方	下方	0.005248	0.000893

【 0 1 2 5 】

10

20

30

40

表 10A. 1 : DCMF 患者及び対照の血漿中で対照から NYHA I ~ NYHA III へ漸進的增加を示す代謝物質

代謝物質	比 (vs. 対照)			調節 (vs. 対照)			p 値 (vs. 対照)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
ノルメタネフリン	1.5039	1.5651	1.9247	上方	上方	上方	0.00017	0.000875	1.32E-06
ノルアドレナリン									
(ノルエピネフリン)	1.4153	1.3972	1.82	上方	上方	上方	5.54E-05	0.001436	1.81E-08
グルタミン酸塩	1.393	1.3312	1.7592	上方	上方	上方	0.000303	0.012003	9.15E-07
TAG									
(C16:0, C18:1, C18:2)	1.2557	1.687	1.4209	上方	上方	上方	0.048383	0.000289	0.013331
TAG (C16:0, C18:2)	1.2113	1.4859	1.4059	上方	上方	上方	0.035327	0.00049	0.002384
3-メトキシチロシン	1.259	1.3061	1.5163	上方	上方	上方	0.003716	0.006691	0.000023
イソクエン酸塩	1.2084	1.3377	1.4427	上方	上方	上方	0.000191	3.78E-06	7.01E-09
アルファ-ケトグルタル酸塩									
尿酸	1.218	1.2251	1.4848	上方	上方	上方	0.001959	0.009031	4.27E-07
	1.1441	1.1371	1.2937	上方	上方	上方	0.006963	0.03778	0.000035

10

20

30

40

【 表 1 0 A 2 】

表 10A. 2 : DCMP 患者及び対照の血漿中で対照から NVHA I ~ NVHA III へ漸進的減少を示す代謝物質

代謝物質	比 (vs. 対照)		調節 (vs. 対照)		p 値 (vs. 対照)	
	NVHA I	NVHA II	NVHA I	NVHA II	NVHA I	NVHA II
硫酸デヒドロコピエンドロステロン	0.6524	0.5915	下方	下方	0.00995	0.01071
SM_スフィンゴミエリン(d17:1, C23:0)	0.731	0.6376	下方	下方	8.2E-05	6.1E-06
馬尿酸	0.7639	0.6474	下方	下方	0.1231	0.04475
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C24:0)	0.7694	0.6648	下方	下方	0.00146	7.7E-05
CE_コレステリルエステル C15:0	0.7215	0.6867	下方	下方	1.1E-05	4.4E-05
CE_コレステリルエステル C20:5	0.8432	0.6088	下方	下方	0.12994	0.00044
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C23:0)	0.8262	0.6617	下方	下方	0.00281	3.1E-07
SM_スフィンゴミエリン(d17:1, C24:0)	0.7957	0.7087	下方	下方	2.6E-05	3.7E-07
ベータ-カロテン	0.7083	0.828	下方	下方	0.00165	0.15276
エリスロ-C16-スフィンゴシン	0.8592	0.7176	下方	下方	0.02915	0.00014
1-ヒドロキシ-2-アミノ-(cis, trans)-3, 5-オクタデカジエン (*1)	0.8262	0.7536	下方	下方	0.00146	0.00014
CE_コレステリルエステル C18:4	0.8741	0.6014	下方	下方	0.31677	0.00414
SM_スフィンゴミエリン(d17:1, C22:0)	0.8196	0.7596	下方	下方	0.00014	2E-05
CER_セラミド (d17:1, C23:0)	0.8359	0.78	下方	下方	0.02706	0.01337
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C22:0)	0.8502	0.7331	下方	下方	0.00665	3.5E-05
CER_セラミド (d17:1, C24:0)	0.8237	0.8062	下方	下方	0.00931	0.01895
トリコサン酸 (C23:0)	0.8376	0.7606	下方	下方	0.00139	6.9E-05
CE_コレステリルエステル C22:6	0.8245	0.7126	下方	下方	0.0201	0.00098
CER_セラミド (d16:1, C24:0)	0.8635	0.7999	下方	下方	0.07757	0.03081
CE_コレステリルエステル C14:0	0.8093	0.7417	下方	下方	0.00087	0.00015
リグノセリン酸 (C24:0)	0.8223	0.7948	下方	下方	0.00134	0.00216
イソパルミチン酸 (C16:0)	0.8326	0.8219	下方	下方	0.0314	0.05858
ドコサヘキサエン酸						
(C22:cis[4, 7, 10, 13, 16, 19]6)	0.8868	0.7063	下方	下方	0.15646	0.00098
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C21:0)	0.8792	0.7477	下方	下方	0.0546	0.00054
ウリジン	0.7862	0.8055	下方	下方	0.00093	0.01588
CER_セラミド (d18:2, C14:0)	0.8188	0.7797	下方	下方	0.00445	0.0047
SM_スフィンゴミエリン(d17:1, C20:0)	0.8765	0.7826	下方	下方	0.01057	0.00014

10

20

30

40

ベヘン酸 (C22:0)	0.8547	0.8555	0.6817	下方	下方	0.00192	0.01138	9.6E-10
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C23:0)	0.8797	0.7885	0.7273	下方	下方	0.00429	2.5E-05	2.1E-08
SM_スフィンゴミエリン(d17:1, C16:0)	0.8763	0.8228	0.714	下方	下方	0.0049	0.00081	1.2E-08
リソホスファチジルコリン (C17:0)	0.8552	0.9175	0.6622	下方	下方	0.00392	0.19202	1.1E-09
SM_スフィンゴミエリン(d17:1, C24:1)	0.9005	0.7995	0.7406	下方	下方	0.0148	3.5E-05	3.5E-08
SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C14:0)	0.8622	0.8162	0.7817	下方	下方	0.00104	0.00028	1.1E-05
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C24:0)	0.8781	0.8333	0.7606	下方	下方	0.00577	0.00193	3.7E-06
SM_スフィンゴミエリン(d18:1, C23:0)	0.8716	0.8443	0.7702	下方	下方	0.00027	0.0003	3.3E-08
CER_セラミド (d18:1, C14:0)	0.852	0.868	0.7676	下方	下方	0.0106	0.07026	0.00074
リノレン酸 (C18:cis[9, 12]2)	0.8487	0.9229	0.7444	下方	下方	0.01209	0.31318	0.00021
SM_スフィンゴミエリン(d18:2, C22:0)	0.8964	0.8691	0.7613	下方	下方	0.0354	0.03001	2.8E-05
コレスタ-2,4-ジエン	0.8837	0.8815	0.7904	下方	下方	0.03222	0.07444	0.00083
CER_セラミド (d17:1, C16:0)	0.8814	0.9236	0.7639	下方	下方	0.0384	0.29331	0.00039
リソホスファチジルコリン (C18:0)	0.8999	0.9765	0.8094	下方	下方	0.03343	0.69551	0.00054

10

20

30

40

50

【 表 1 1 A 1 】

表 11A. 1 : ICMP 患者及び対照の血漿中で対照から NYHA I ~ NYHA III へ漸進的増加を示す代謝物質

代謝物質	比 (vs. 対照)			調節 (vs. 対照)			p 値 (vs. 対照)	
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II
マルトース	1.4331	1.8195	1.6064	上方	上方	上方	0.005	0.0002
グリセロール、脂質								
画分	1.4351	1.4437	1.6239	上方	上方	上方	0.0015	0.012
ピルビン酸塩	1.2874	1.3944	1.4398	上方	上方	上方	0.0058	0.0055
CER_セラミド								
(d18:1, C18:0)	1.1554	1.2824	1.4672	上方	上方	上方	0.0206	0.0016
SM_スフィンゴミエ								
リン(d18:0, C18:0)	1.187	1.2096	1.4991	上方	上方	上方	0.0212	0.0423
オレイン酸								
(C18:cis[9]1)	1.1837	1.166	1.4134	上方	上方	上方	0.0352	0.1374
アルファ-ケトグル								
タル酸塩	1.1326	1.2907	1.3222	上方	上方	上方	0.0383	0.0011
尿酸	1.1327	1.2388	1.2905	上方	上方	上方	0.0119	0.0007
プロリン	1.1575	1.0623	1.2973	上方	上方	上方	0.0132	0.4125

c

10

20

30

40

表 11A.2 : ICMP 患者及び対照の血漿中で対照から NYHA I~NYHA III へ漸進的減少を示す代謝物質

代謝物質	比 (vs. 対照)			調節 (vs. 対照)			p 値 (vs. 対照)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
12-ヒドロキシヘプタデカトリエン酸(C17:[5, 8, 10]3)	0. 6114	0. 4705	0. 4481	下方	下方	下方	0. 05446	0. 04155	0. 03562
ベータ-カロテン	0. 6577	0. 6043	0. 5377	下方	下方	下方	0. 00013	0. 00019	8. 6E-06
SM_スフィンゴミエリン(d17:1, C23:0)	0. 7067	0. 6082	0. 6262	下方	下方	下方	1. 2E-05	8. 4E-07	6. 3E-06
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C23:0)	0. 7977	0. 694	0. 6774	下方	下方	下方	0. 00039	6. 9E-06	3. 3E-06
SM_スフィンゴミエリン(d17:1, C24:0)	0. 8216	0. 6948	0. 7212	下方	下方	下方	0. 00026	1. 1E-07	3. 3E-06
CER_セラミド (d17:1, C23:0)	0. 8278	0. 7599	0. 7337	下方	下方	下方	0. 02004	0. 0069	0. 00313
CER_セラミド (d16:1, C23:0)	0. 8702	0. 7876	0. 7735	下方	下方	下方	0. 10993	0. 02927	0. 02288
SM_スフィンゴミエリン(d16:1, C21:0)	0. 8939	0. 7805	0. 7894	下方	下方	下方	0. 09168	0. 00347	0. 00671

【 表 12 A 1 】

表 12A.1: HCMF 患者及び対照の血漿中で対照から NYHA I~NYHA III へ漸進的増加を示す代謝物質

代謝物質	比 (vs. 対照)		調節 (vs. 対照)		p 値 (vs. 対照)	
	NYHA I	NYHA II	NYHA I	NYHA II	NYHA I	NYHA II
グリセロール、脂質						
画分						
ラウリン酸 (C12:0)	1.3643	1.0832	上方	上方	0.008005	0.599374
オレイン酸	1.4093	1.0862	上方	上方	0.035036	0.696715
(C18:cis[9]1)	1.203	1.0918	上方	上方	0.025681	0.416429
ノルアドレナリン						
(ノルエピネフリン)	1.1939	1.1574	上方	上方	0.039295	0.198362
尿酸	1.1278	1.1189	上方	上方	0.01664	0.095393
ピルビン酸塩	1.3282	1.2928	上方	上方	0.002719	0.039552
エイクセン酸						
(C20:cis[11]1)	1.2284	1.041	上方	上方	0.011138	0.701049

10

20

30

40

【 0 1 2 8 】

表 12A.2 : HCMP 患者及び対照の血漿中で対照から NYHA I~NYHA III へ漸進的減少を示す代謝物質

代謝物質	比 (vs. 対照)			調節 (vs. 対照)			p 値 (vs. 対照)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
ヒポキサンチン	0.7523	0.7692	0.6721	下方	下方	下方	0.022159	0.107776	0.012972
ベータ-カロテン	0.7703	0.9596	0.5518	下方	下方	下方	0.017724	0.774268	3.27E-05

【 0 1 2 8 】

10

20

30

40

【表 1 3 A 1】

表 13A. 1: CHF 患者及び対照の血漿中で LVEF と有意な正の相関関係
($p < 0.05$)を示す代謝物質

代謝物質	推定値	相関関係	p 値
コレステリルエステル C18:2	1.193968	正	1.09E-11
硫酸デヒドロエピandroステロン	1.187005	正	0.003632
SM_スフィンゴミエリン (d16:1, C24:0)	1.181787	正	2.43E-07
SM_スフィンゴミエリン (d17:1, C23:0)	1.179928	正	2.12E-07
CE_コレステリルエステル C12:0	1.166743	正	0.00637
CE_コレステリルエステル C14:1	1.164136	正	0.001643
CE_コレステリルエステル C15:0	1.1619	正	1.57E-07
ベータ-カロテン	1.150177	正	0.000254
SM_スフィンゴミエリン (d17:1, C24:0)	1.150079	正	2.85E-11

10

【表 1 3 A 2】

表 13A. 2: CHF 患者及び対照の血漿中で LVEF と有意な負の相関関係
($p < 0.05$)を示す代謝物質

代謝物質	推定値	相関関係	p 値
4-ヒドロキシ-3-メトキシマンデル酸	0.771671	負	0.000123
ソルビトール	0.772946	負	1.03E-06
TAG (C16:0, C18:1, C18:2)	0.802784	負	2.74E-08
マルトース	0.817057	負	1.94E-05
4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルグリ コール (HMPG)	0.82735	負	0.00037
ノルアドレナリン (ノルエピネフリン)	0.827734	負	2.6E-09
TAG (C16:0, C18:2)	0.835743	負	1.7E-08
グルタミン酸塩	0.83644	負	3.99E-08
グリセロール、脂質画分	0.837473	負	7.42E-06
ノルメタネフリン	0.840455	負	3.87E-06
TAG (C18:1, C18:2)	0.843536	負	3.94E-06
TAG (C18:2, C18:2)	0.86407	負	0.000258
TAG (C16:0, C18:1, C18:3)	0.865611	負	0.000278
DAG (C18:1, C18:2)	0.866014	負	1.82E-06

30

表 1-13A. 1 及び 1-13A. 2 の脚注:
(*1): 遊離及びスフィンゴ脂質由来

40

【 0 1 2 9】

【表 1 B 1】

表 1B.1 : NYHA I の無症候性 CHF 患者全てと対照との間で尿中で
有意に増加した(p 値 < 0.05)代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値	
サリチル尿酸	5.0668	上方	0.000447	
フロイルグリシン	2.5783	上方	2.57E-05	
trans-フェルラ酸	1.9521	上方	0.000086	
ピロガロール	1.5992	上方	0.011331	10
スクロース	1.5739	上方	3.98E-05	
ソルビトール	1.5128	上方	7.48E-08	
フルクトース	1.5122	上方	0.000227	
1, 3, 7-トリメチル尿酸	1.4888	上方	0.001375	
4-ヒドロキシ馬尿酸	1.4339	上方	0.000498	
グリセロール-3-リン酸塩、極性画分	1.414	上方	6.07E-05	
リコース	1.4088	上方	1.39E-06	
アラビノース	1.4017	上方	1.53E-06	
環状グアノシン-リン酸塩 (cGMP)	1.3737	上方	1.32E-05	
グルクロン酸	1.3567	上方	0.000293	20
ペントース類	1.3428	上方	0.00038	
N-フェニルアセチルグリシン	1.3396	上方	0.032799	
トレオン酸	1.3244	上方	0.002694	
グルコース-1-リン酸塩	1.3008	上方	0.00076	
グリセリン酸塩	1.267	上方	0.049406	
リン酸コリン	1.2606	上方	0.019771	
キシリトール	1.2589	上方	0.001756	
フマル酸塩	1.2365	上方	0.000182	
ノルメタネフリン	1.1886	上方	0.00229	
リボン酸	1.1874	上方	0.000856	30
シトラマル酸塩	1.1843	上方	0.035691	
2-デオキシリボース	1.1786	上方	0.028903	
アラビトール	1.1781	上方	0.001567	
cis-アコニット酸塩	1.1759	上方	0.001545	
リンゴ酸塩	1.1695	上方	0.012958	
ピルビン酸塩	1.1672	上方	0.006029	
ノルアドレナリン (ノルエピネフリン)	1.1629	上方	0.022677	
2-O-メチルアスコルビン酸	1.1542	上方	0.001271	
ペントース酸	1.146	上方	0.026758	
ガラクトール	1.1414	上方	0.006146	
イソクエン酸塩	1.1347	上方	0.008337	40
エリスロール	1.1333	上方	0.004628	
アラントイン	1.1324	上方	0.03438	
キシルロース	1.1112	上方	0.00495	
エリスロン酸	1.1061	上方	0.003409	
リボース	1.0959	上方	0.006876	
アスパラギン酸塩	1.0841	上方	0.040902	
システイン	1.0694	上方	0.045369	
cis-4, 5-ジヒドロキシ-1, 2-ジチアン	1.0245	上方	0.040415	

【表 1 B 2】

表 1B.2 : NYHA I の無症候性 CHF 患者全てと対照との間で尿中で有意に減少した
(p 値 < 0.05) 代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値	
アンドロステンジオン	0.4623	下方	0.00001	
インドール-3-乳酸	0.5039	下方	0.000132	
馬尿酸	0.5548	下方	0.001727	10
7-メチル尿酸	0.5934	下方	0.003567	
7-メチルキサントシン	0.6232	下方	0.001906	
カルニチン	0.6609	下方	0.003232	
パントテン酸	0.6897	下方	7.86E-05	
0-アセチルカルニチン	0.7029	下方	0.036364	
1-メチル尿酸	0.7093	下方	0.011982	
ヒスチジン	0.7384	下方	0.006349	
ベータ-アミノイソ酪酸	0.744	下方	0.039632	
21-ヒドロキシprogesterone (11-デオキシ コルチコステロン)	0.7652	下方	0.022401	20
ウラシル	0.7663	下方	0.000037	
ヒスタミン	0.79	下方	0.004107	
グリシン	0.8028	下方	0.013839	
テストステロン	0.8064	下方	0.025453	
3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン (DOPA)	0.8275	下方	0.019161	
ガンマ-カルボキシグルタミン酸	0.833	下方	0.00095	
2-メチルセリン	0.8469	下方	0.006677	
7-メチルグアノシン	0.852	下方	0.000468	
N-アセチルヒスチジン	0.8539	下方	0.003483	
3-O-メチルドーパミン	0.8546	下方	0.048768	30
シロ-イノシトール	0.8548	下方	0.048975	
1-メチルアデノシン	0.9104	下方	0.003759	
グアニン	0.9107	下方	0.015678	
クレアチニン	0.9437	下方	0.014959	

【0130】

【表 2 B 1】

表 2B.1 : NYHA I の無症候性 CHF (DCMP) 患者と対照との間で尿中で有意に増加した
(p 値 < 0.05) 代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値	
フロイルグリシン	3.7617	上方	7.23E-06	
trans-フェルラ酸	2.4374	上方	5.98E-05	
ピロガロール	1.7624	上方	0.020466	
N-フェニルアセチルグリシン	1.7323	上方	0.002368	10
グリセロール-3-リン酸塩、極性画分	1.6531	上方	1.08E-05	
フルクトース	1.6453	上方	0.000774	
ソルビトール	1.6079	上方	2.44E-06	
リコース	1.5891	上方	8.18E-07	
スクロース	1.5826	上方	0.001411	
ピリドキシン	1.5745	上方	0.00913	
アラビノース	1.5713	上方	1.11E-06	
グリセリン酸塩	1.5613	上方	0.005009	
1,3,7-トリメチル尿酸	1.517	上方	0.009369	
4-ヒドロキシ馬尿酸	1.4983	上方	0.003154	20
グルクロン酸	1.4826	上方	0.000413	
トレオン酸	1.4493	上方	0.002868	
環状グアノシン-リン酸塩 (cGMP)	1.3984	上方	0.000312	
フマル酸塩	1.3908	上方	1.03E-05	
シトラマル酸塩	1.3881	上方	0.002158	
リン酸コリン	1.3835	上方	0.013819	
O-ホスホエタノールアミン	1.3305	上方	0.035078	
ノルメタネフリン	1.3221	上方	0.000142	
アラントイン	1.3197	上方	0.000329	
スレイトール	1.3157	上方	0.007335	30
ペントース類	1.3095	上方	0.014226	
リボン酸	1.3016	上方	0.000117	
リンゴ酸塩	1.2958	上方	0.003207	
キシリトール	1.2957	上方	0.008052	
アラビトール	1.294	上方	0.000182	
コリン	1.287	上方	0.001343	
ベータ-アラニン、脂質画分	1.2789	上方	0.018029	
ピルビン酸塩	1.2772	上方	0.000933	
ノルアドレナリン (ノルエピネフリン)	1.2518	上方	0.008568	
糖酸	1.2412	上方	0.011337	
N2-アセチリシン	1.2356	上方	0.012806	40
コハク酸塩	1.2235	上方	0.048655	
2-デオキシリボース	1.2212	上方	0.045753	
ガラクトール	1.2207	上方	0.003091	
cis-アコニット酸塩	1.211	上方	0.004821	
ペントース酸	1.1973	上方	0.027677	
エリスロール	1.191	上方	0.00291	
4-ヒドロキシ-3-メトキシマンデル酸	1.1883	上方	0.008707	
サルコシン	1.1864	上方	0.013952	

2-O-メチルアスコルビン酸	1.1788	上方	0.005187
イソクエン酸塩	1.1776	上方	0.010189
リボース	1.1737	上方	0.000363
オルニチン	1.162	上方	0.036443
エリスロン酸	1.1575	上方	0.001277
キシロロース	1.1457	上方	0.006391
アスパラギン酸塩	1.1274	上方	0.021518
システイン	1.0931	上方	0.044887
cis-4,5-ジヒドロキシ-1,2-ジチアン	1.0386	上方	0.015889

10

【表 2 B 2】

表 2B. 2: NYHA I の無症候性 CHF (DCMP) 患者と対照との間で尿中で有意に減少した (p 値 < 0.05) 代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値
アンドロステンジオン	0.3801	下方	7.46E-05
馬尿酸	0.4043	下方	0.000274
7-メチル尿酸	0.453	下方	0.000741
7-メチルキサントシン	0.5573	下方	0.004553
1-メチル尿酸	0.5644	下方	0.001409
インドール-3-乳酸	0.6224	下方	0.041393
カルニチン	0.6722	下方	0.04124
ガンマ-カルボキシグルタミン酸塩	0.7103	下方	1.56E-06
21-ヒドロキシプロゲステロン (11-デオキシ コルチコステロン)	0.718	下方	0.042393
テストステロン	0.7224	下方	0.015703
パントテン酸	0.7624	下方	0.026493
N-アセチルヒスチジン	0.7804	下方	0.000521
2-メチルセリン	0.8171	下方	0.011802
アルギノコハク酸	0.8183	下方	0.011006
ウラシル	0.8197	下方	0.018975
7-メチルグアノシン	0.8246	下方	0.001405
5,6,7,8-テトラヒドロビオプテリン	0.8526	下方	0.038065

20

30

【0131】

【表 3 B 1】

表 3B.1 : NYHA I の無症候性 CHF (ICMP) 患者と対照との間で尿中で有意に増加した (p 値 < 0.05) 代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値	
サリチル尿酸	7.1792	上方	0.000364	
フロイルグリシン	3.5119	上方	1.76E-05	
trans-フェルラ酸	2.1585	上方	0.000498	
N-メチル-trans-4-ヒドロキシプロリン	1.9481	上方	0.012202	10
スクロース	1.9105	上方	6.96E-06	
1,3,7-トリメチル尿酸	1.7178	上方	0.000942	
環状グアノシン-リン酸塩 (cGMP)	1.6645	上方	4.24E-08	
ソルビトール	1.5786	上方	4.99E-06	
4-ヒドロキシ馬尿酸	1.532	上方	0.001734	
フルクトース	1.4718	上方	0.008397	
ピリドキシン	1.4247	上方	0.037875	
リコース	1.3733	上方	0.000485	
グリセロール-3-リン酸塩、極性画分	1.3656	上方	0.005574	20
アラビノース	1.3498	上方	0.000828	
ペントース類	1.3462	上方	0.006581	
グルクロン酸	1.3426	上方	0.007562	
トレオン酸	1.3178	上方	0.025173	
フマル酸塩	1.2778	上方	0.000897	
キシリトール	1.2556	上方	0.018944	
ノルメタネフリン	1.2349	上方	0.003648	
ノルアドレナリン (ノルエピネフリン)	1.2318	上方	0.013981	
ピルビン酸塩	1.2259	上方	0.005421	
2-O-メチルアスコルビン酸	1.1865	上方	0.003698	30
cis-アコニット酸塩	1.1782	上方	0.014942	
イソクエン酸塩	1.1374	上方	0.041253	
エリスロン酸	1.1301	上方	0.006565	
アスパラギン酸塩	1.128	上方	0.020087	
キシルロース	1.1199	上方	0.022063	
システイン	1.1012	上方	0.028933	

【表 3 B 2】

表 3B.2: NYHA I の無症候性 CHF (ICMP) 患者と対照との間で尿中で有意に減少した(p 値 < 0.05)代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値	
インドール-3-乳酸	0.3713	下方	2.21E-05	
アンドロステンジオン	0.3946	下方	6.03E-05	
カルニチン	0.5107	下方	0.000266	10
0-アセチルカルニチン	0.5237	下方	0.00366	
馬尿酸	0.5763	下方	0.025975	
ヒスチジン	0.5985	下方	0.000375	
パントテン酸	0.6026	下方	3.64E-05	
3-ヒドロキシフェニル酢酸	0.6154	下方	0.006824	
7-メチルキサンチン	0.6484	下方	0.030196	
クレゾール硫酸塩	0.6616	下方	0.016038	
ヒスタミン	0.6923	下方	0.000703	
ジヒドロキシインドール	0.7087	下方	0.031704	
ウラシル	0.7287	下方	0.000189	20
テストステロン	0.7314	下方	0.014325	
グリシン	0.7478	下方	0.013642	
シロ-イノシトール	0.7615	下方	0.009741	
3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン (DOPA)	0.764	下方	0.010629	
トレオニン	0.7882	下方	0.012645	
ガンマ-カルボキシグルタミン酸塩	0.7986	下方	0.001194	
2-メチルセリン	0.801	下方	0.005054	
7-メチルグアノシン	0.8211	下方	0.000928	
アデニン	0.8282	下方	0.024676	30
セリン	0.8389	下方	0.02306	
N-アセチルヒスチジン	0.8494	下方	0.019689	
1-メチルアデノシン	0.8754	下方	0.001696	
アスパラギン	0.8934	下方	0.033135	

【0 1 3 2】

【表 4 B 1】

表 4B.1: NYHA I の無症候性 CHF 患者 (HCMP) と対照との間で
尿中で有意に増加した (p 値 < 0.05) 代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値
サリチル尿酸	7.3866	上方	0.000339
N-アセチルヒスタミン	1.525	上方	0.049761
ペントース類	1.3775	上方	0.003943
フルクトース	1.3519	上方	0.041052
リン酸コリン	1.323	上方	0.034719
リコース	1.3072	上方	0.004742
ソルビトール	1.3025	上方	0.008434
グルクロン酸	1.2834	上方	0.025558
アラビノース	1.2775	上方	0.00845
スレイトール	1.23	上方	0.044172
キシリトール	1.2175	上方	0.045281
4-デオキシトレオニン酸	1.1957	上方	0.028122
リボン酸	1.1543	上方	0.035908
アラビトール	1.1447	上方	0.049668

10

20

【表 4 B 2】

表 4B.2: NYHA I の無症候性 CHF 患者 (HCMP) と対照との間で
尿中で有意に減少した (p 値 < 0.05) 代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値
インドール-3-乳酸	0.5361	下方	0.007966
アンドロステンジオン	0.604	下方	0.033669
パントテン酸	0.7116	下方	0.005872
ヒスタミン	0.7614	下方	0.014648
ウラシル	0.7711	下方	0.00242
N-アセチルアスパラギン酸	0.8426	下方	0.008874
クレアチニン	0.9255	下方	0.017357

30

【0133】

【表 5 B 1】

表 5B.1: NYHA II 又は III の症候性 CHF 患者の尿中で対照に対して有意に増加した (p 値 < 0.05) 代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値	
サリチル尿酸	6.4903	上方	7.95E-05	
フロイルグリシン	2.2373	上方	0.000696	
スクロース	2.0268	上方	9.09E-10	
フルクトース	1.7023	上方	4.71E-06	
trans-フェルラ酸	1.6798	上方	0.003762	10
ソルビトール	1.61	上方	2.12E-09	
グルクロン酸	1.5544	上方	4.54E-07	
グリセロール-3-リン酸塩、極性画分	1.4237	上方	6.88E-05	
グルコース-1-リン酸塩	1.389	上方	4.31E-05	
環状グアノシン-リン酸塩 (cGMP)	1.3732	上方	3.79E-05	
アラビノース	1.3442	上方	5.03E-05	
キシリトール	1.3378	上方	0.000126	
リコース	1.331	上方	0.000143	
リン酸コリン	1.2863	上方	0.014126	
2-O-メチルアスコルビン酸	1.2783	上方	1.19E-07	20
ノルアドレナリン (ノルエピネフリン)	1.2567	上方	0.001171	
ノルメタネフリン	1.2467	上方	0.000246	
cis-アコニット酸塩	1.2435	上方	3.77E-05	
4-ヒドロキシフェニル酢酸	1.2415	上方	0.018318	
N2-アセチリシン	1.2365	上方	0.001366	
トレオン酸	1.2344	上方	0.028086	
ペントース類	1.2068	上方	0.026474	
グルコース	1.2005	上方	0.009248	
エリスロール	1.1991	上方	7.29E-05	
ピルビン酸塩	1.1974	上方	0.002509	30
リンゴ酸塩	1.1967	上方	0.007089	
リボン酸	1.1922	上方	0.0009	
エリスロン酸	1.1824	上方	5.27E-06	
アラビトール	1.1808	上方	0.001807	
フマル酸塩	1.1544	上方	0.015957	
サルコシン	1.1511	上方	0.009384	
5-ヒドロキシ-3-インドール酢酸 (5-HIAA)	1.1471	上方	0.029306	
アラントイン	1.144	上方	0.030492	
糖酸	1.1433	上方	0.031641	
キシルロース	1.1401	上方	0.000698	
ガラクトチトール	1.1359	上方	0.012471	40
4-ヒドロキシ-3-メトキシマンデル酸	1.1353	上方	0.014904	
リボース	1.1345	上方	0.000309	
イソクエン酸塩	1.1343	上方	0.01045	
オルニチン	1.1166	上方	0.047455	
システイン	1.1069	上方	0.003324	
cis-4, 5-ジヒドロキシ-1, 2-ジチアン	1.0526	上方	0.00003	
ホモセリン	1.0274	上方	0.034785	
トリエタノールアミン	1.0265	上方	0.027912	

【表 5 B 2】

表 5B. 2: NYHA II 又は III の症候性 CHF 患者の尿中で対照に対して有意に減少した (p 値 < 0.05) 代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値	
馬尿酸	0.4517	下方	7.15E-05	
アンドロステンジオン	0.4541	下方	0.000011	
インドール-3-乳酸	0.4989	下方	0.000241	
7-メチルキサンチン	0.5029	下方	0.000013	10
7-メチル尿酸	0.5356	下方	0.000725	
ヒスチジン	0.5956	下方	7.08E-06	
1-メチルキサンチン	0.6136	下方	0.003978	
3-ヒドロキシ馬尿酸	0.6308	下方	0.015768	
ベータ-アミノイソ酪酸塩	0.6394	下方	0.002554	
メチルキサンチン	0.6402	下方	0.000227	
1-メチル尿酸	0.6506	下方	0.003008	
クエン酸塩	0.6507	下方	0.000302	
プロリンベタイン	0.6679	下方	0.048094	
グリシン	0.6698	下方	1.52E-05	20
21-ヒドロキシプロゲステロン (11-デオキシコルチコステロン)	0.6807	下方	0.00206	
3-ヒドロキシフェニル酢酸	0.6869	下方	0.008055	
ウラシル	0.693	下方	4.42E-08	
パントテン酸	0.7216	下方	0.00071	
カルニチン	0.7375	下方	0.040028	
3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン (DOPA)	0.753	下方	0.000675	
シロ-イノシトール	0.7559	下方	0.000962	
N-メチルグルタミン酸塩	0.7799	下方	0.003953	
3-O-メチルドーパミン	0.7803	下方	0.002571	30
3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC)	0.7832	下方	0.00238	
トレオニン	0.7902	下方	0.00176	
グリコール酸塩	0.8091	下方	0.011236	
トリプトファン	0.8189	下方	0.005527	
2-メチルセリン	0.822	下方	0.002532	
セリン	0.8551	下方	0.010459	
N-アセチルアスパラギン酸塩	0.8608	下方	0.003192	
フェニルアラニン	0.8636	下方	0.011172	
7-メチルグアノシン	0.8948	下方	0.021033	
バリン	0.9018	下方	0.039257	40
グアニン	0.9121	下方	0.021192	
クレアチニン	0.9508	下方	0.044878	

【0 1 3 4】

【表 6 B 1】

表 6B.1: NYHA II 又は III の症候性 DCMP 患者の尿中で対照に対して有意に増加した (p 値 < 0.05) 代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値	
サリチル尿酸	4.0279	上方	0.014193	
フロイルグリシン	2.823	上方	0.000269	
スクロース	2.1928	上方	3.22E-08	
フルクトース	2.0382	上方	1.04E-06	
trans-フェルラ酸	1.954	上方	0.001814	10
ソルビトール	1.7471	上方	1.56E-08	
環状グアノシンーリン酸塩 (cGMP)	1.5926	上方	3.61E-07	
ノルアドレナリン (ノルエピネフリン)	1.5149	上方	8.03E-07	
ノルメタネフリン	1.5093	上方	1.27E-08	
N-フェニルアセチルグリシン	1.4937	上方	0.022009	
グリセロール-3-リン酸塩、極性画分	1.4499	上方	0.000751	
3-O-ガラクトシルグリセロール	1.4376	上方	0.013777	
リコース	1.4327	上方	9.16E-05	
ピリドキシン	1.425	上方	0.033783	
4-ヒドロキシフェニル酢酸	1.4024	上方	0.003295	20
グルクロン酸	1.397	上方	0.001973	
アドレナリン (エピネフリン)	1.3698	上方	0.023811	
アラビノース	1.353	上方	0.000854	
キシリトール	1.3295	上方	0.002748	
グルコース	1.3156	上方	0.001729	
4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルグリコール (HMPG)	1.2753	上方	0.035973	
トレオン酸	1.2704	上方	0.046908	
cis-アコニット酸塩	1.2676	上方	0.000344	
N2-アセチリシン	1.2639	上方	0.004622	
4-ヒドロキシ-3-メトキシマンデル酸	1.2323	上方	0.001114	30
フマル酸塩	1.2309	上方	0.003913	
2-O-メチルアスコルビン酸	1.2301	上方	0.000336	
リンゴ酸塩	1.2213	上方	0.020705	
5-ヒドロキシ-3-インドール酢酸 (5-HIAA)	1.221	上方	0.011597	
リボン酸	1.2069	上方	0.004435	
アラントイン	1.2061	上方	0.012027	
エリスロン酸	1.1999	上方	3.95E-05	
ホモバニリン酸 (HVA)	1.1943	上方	0.048917	
糖酸	1.1915	上方	0.036953	
サルコシン	1.1903	上方	0.009932	40
エリスロール	1.1678	上方	0.006485	
ピルビン酸塩	1.1648	上方	0.032707	
アラビトール	1.1621	上方	0.023687	
リボース	1.1452	上方	0.001836	
イソクエン酸塩	1.1429	上方	0.030486	
キシルロース	1.1312	上方	0.010856	
cis-4,5-ジヒドロキシ-1,2-ジチアン	1.0608	上方	0.000121	
ホモセリン	1.0475	上方	0.002865	
トリエタノールアミン	1.0394	上方	0.00737	

【表 6 B 2】

表 6B.2: NYHA II または III の症候性 DCMP 患者の尿中で対照に対して有意に減少した (p 値 < 0.05) 代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値	
インドール-3-乳酸	0.4098	下方	9.04E-05	10
馬尿酸	0.4225	下方	0.00046	
アンドロステンジオン	0.4489	下方	0.000845	
1-メチル尿酸	0.4844	下方	3.45E-05	
7-メチルキサンチン	0.4924	下方	0.000297	
7-メチル尿酸	0.5054	下方	0.002697	
1-メチルキサンチン	0.5284	下方	0.002778	
キナ酸 (追加: クロロゲン酸 (CGA))	0.5414	下方	0.008261	
3,7-ジメチル尿酸	0.575	下方	0.008169	
3-ヒドロキシ馬尿酸	0.5945	下方	0.030901	
ヒスチジン	0.619	下方	0.000668	20
グリシン	0.6286	下方	0.000168	
クレアチン	0.6395	下方	0.012879	
ウラシル	0.6566	下方	4.93E-07	
メチルキサンチン	0.6603	下方	0.006166	
クエン酸塩	0.6722	下方	0.009617	
21-ヒドロキシプロゲステロン (11-デオキシコルチコステロン)	0.7122	下方	0.038051	
2-メチルセリン	0.721	下方	3.26E-05	
N-メチルグルタミン酸塩	0.7235	下方	0.004065	
テストステロン	0.7309	下方	0.018184	
グリコール酸塩	0.78	下方	0.022388	30
シロ-イノシトール	0.7851	下方	0.027144	
トレオニン	0.7876	下方	0.010511	
パントテン酸	0.7879	下方	0.044566	
3-O-メチルドーパミン	0.7955	下方	0.025983	
3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC)	0.8036	下方	0.029304	
N-アセチルアスパラギン酸塩	0.8368	下方	0.004747	
ガンマ-カルボキシグルタミン酸塩	0.8723	下方	0.044921	
グアニン	0.8844	下方	0.014406	

【 0 1 3 5 】

【表 7 B 1】

表 7B.1: NYHA II 又は III の症候性 ICMP 患者の尿中で対照に対して有意に増加した
(p 値 < 0.05)代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値	
サリチル尿酸	9.8395	上方	3.01E-05	
フロイルグリシン	3.4785	上方	3.09E-05	
trans-フェルラ酸	2.2122	上方	0.000406	
スクロース	2.1046	上方	4.39E-07	10
グルクロン酸	1.7374	上方	1.22E-06	
ソルビトール	1.6029	上方	3.65E-06	
1,3,7-トリメチル尿酸	1.5738	上方	0.008616	
ピリドキシン	1.5352	上方	0.0138	
グリセロール-3-リン酸塩、極性画分	1.4804	上方	0.000636	
リン酸コリン	1.4651	上方	0.004763	
環状グアノシン-リン酸塩 (cGMP)	1.4456	上方	0.000113	
グルコース-1-リン酸塩	1.4238	上方	0.000446	
フルクトース	1.4164	上方	0.018873	20
キシリトール	1.4036	上方	0.000637	
リコース	1.3845	上方	0.000446	
アラビノース	1.373	上方	0.00056	
2-O-メチルアスコルビン酸	1.3491	上方	7.17E-07	
ピルビン酸塩	1.3343	上方	0.000121	
cis-アコニット酸塩	1.2567	上方	0.000915	
エリスロール	1.2509	上方	0.000176	
エリスロン酸	1.2509	上方	1.42E-06	
4-デオキシトレオニン酸	1.2346	上方	0.009998	
アラビトール	1.1871	上方	0.013263	30
アラントイン	1.1729	上方	0.039905	
リボン酸	1.1689	上方	0.023055	
グルコース-6-リン酸	1.1688	上方	0.020676	
サルコシン	1.1647	上方	0.029974	
ガラクトチール	1.1619	上方	0.027451	
イソクエン酸塩	1.1568	上方	0.023505	
キシルロース	1.151	上方	0.00532	
リボース	1.1411	上方	0.003569	
システイン	1.1329	上方	0.005615	
cis-4,5-ジヒドロキシ-1,2-ジチアン	1.0516	上方	0.001602	40
トリエタノールアミン	1.0362	上方	0.018018	
ホモセリン	1.0352	上方	0.032255	

【表 7 B 2】

表 7B.2: NYHA II 又は III の症候性 ICMP 患者の尿中で対照に対して有意に減少した (p 値 < 0.05) 代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値	
アンドロステンジオン	0.3484	下方	2.12E-05	
馬尿酸	0.3568	下方	4.33E-05	
インドール-3-乳酸	0.3923	下方	8.08E-05	
7-メチル尿酸	0.4088	下方	0.00017	10
ヒスチジン	0.4664	下方	2.87E-07	
7-メチルキサンチン	0.4724	下方	0.000345	
クエン酸塩	0.5219	下方	4.27E-05	
3-ヒドロキシフェニル酢酸	0.5237	下方	0.000484	
グリシン	0.5323	下方	8.15E-07	
21-ヒドロキシプロゲステロン (11-デオキシコルチコステロン)	0.5504	下方	0.00036	
パントテン酸	0.5809	下方	1.42E-05	
3-ヒドロキシ馬尿酸	0.5864	下方	0.031759	
メチルキサンチン	0.593	下方	0.000963	20
カルニチン	0.6024	下方	0.010614	
3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン (DOPA)	0.6097	下方	5.2E-06	
1-メチル尿酸	0.6335	下方	0.011537	
ジヒドロキシインドール	0.6598	下方	0.011005	
尿酸	0.681	下方	0.015881	
ミオイノシトール	0.685	下方	0.024313	
ウラシル	0.6865	下方	1.43E-05	
シロ-イノシトール	0.6913	下方	0.001091	
3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC)	0.6988	下方	0.000654	
トリプトファン	0.7001	下方	0.000142	30
3-O-メチルドーパミン	0.7017	下方	0.00099	
3-メトキシチロシン	0.7082	下方	0.000959	
トレオニン	0.7165	下方	0.000636	
リシン	0.7171	下方	0.024902	
4-ピリドキシン酸	0.7302	下方	0.005162	
テストステロン	0.7449	下方	0.030703	
N-メチルグルタミン酸塩	0.7495	下方	0.012824	
セリン	0.7526	下方	0.000334	
グリコール酸塩	0.7544	下方	0.011791	
フェニルアラニン	0.7584	下方	0.000217	40
3-ヒドロキシイソ吉草酸	0.7602	下方	0.019685	
アラニン	0.7989	下方	0.015519	
3-ヒドロキシイソブチレート	0.8165	下方	0.03859	
3,4-ジヒドロキシフェニルグリコール (DOPEG)	0.8225	下方	0.028261	
N-アセチルアスパラギン酸塩	0.8299	下方	0.004567	
バリン	0.8343	下方	0.005576	
7-メチルグアノシン	0.8358	下方	0.003692	
2-メチルセリン	0.8472	下方	0.043246	
キヌレン酸	0.8542	下方	0.019323	

チロシン	0.856	下方	0.018015
ロイシン	0.86	下方	0.036823
メチオニン	0.879	下方	0.03827

【 0 1 3 6 】

【表 8 B 1】

表 8B.1 : NYHA II 又は III の症候性 HCMF 患者の尿中で対照に対して有意に増加した
(p 値 < 0.05)代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値	
サリチル尿酸	6.6437	上方	0.002266	
スクロース	1.6282	上方	0.001702	
フルクトース	1.5919	上方	0.003407	
グルクロン酸	1.5751	上方	0.000166	
グルコース-1-リン酸塩	1.5149	上方	0.000168	
ソルビトール	1.3809	上方	0.00274	
乳酸塩	1.3635	上方	0.009727	
フェニルアセチルグルタミン	1.3406	上方	0.025706	20
N2-アセチリシン	1.2872	上方	0.006102	
グリセロール-3-リン酸塩、極性画分	1.2726	上方	0.048008	
キシリトール	1.2607	上方	0.02801	
リコース	1.2579	上方	0.022204	
アラビノース	1.2576	上方	0.022639	
2-O-メチルアスコルビン酸	1.2561	上方	0.00036	
リンゴ酸塩	1.2492	上方	0.013528	
グルコース	1.2318	上方	0.03164	
硫酸塩	1.2195	上方	0.024878	
ノルメタネフリン	1.1942	上方	0.024614	30
アラビトール	1.1922	上方	0.017429	
リボン酸	1.1885	上方	0.018596	
ピルビン酸塩	1.1881	上方	0.030075	
cis-アコニット酸塩	1.1788	上方	0.024711	
エリスロール	1.1757	上方	0.011389	
ガラクトチトール	1.1724	上方	0.021204	
エリスロン酸	1.1451	上方	0.005636	
システイン	1.1387	上方	0.006907	
キシルロース	1.131	上方	0.022762	
cis-4, 5-ジヒドロキシ-1, 2-ジチアン	1.039	上方	0.023944	40

【表 8 B 2】

表 8B.2 : NYHA II 又は III の無症候性 HCMF 患者の尿中で対照に対して有意に減少した
(p 値 < 0.05)代謝物質

代謝物質	比	調節	p 値
アンドロステンジオン	0.4985	下方	0.005404
馬尿酸	0.5314	下方	0.017002
7-メチルキサンチン	0.5712	下方	0.009908
ベータ-アミノイソ酪酸塩	0.576	下方	0.008057
メチルキサンチン	0.6784	下方	0.021163
キサンチン	0.7526	下方	0.035361
ウラシル	0.7635	下方	0.003284
ヒスタミン	0.7656	下方	0.022879
シロ-イノシトール	0.7866	下方	0.035332
1-メチルアデノシン	0.9128	下方	0.047374
クレアチニン	0.9136	下方	0.008178

10

【 0 1 3 7 】

20

【表 9 B 1】

表 9B.1: CHF 患者及び対照の尿中で対照から NYHA I ~ NYHA III へ漸進的増加を示す代謝物質

代謝物質	比 (vs. 対照)			調節 (vs. 対照)			p 値 (vs. 対照)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
スクロース	1.5739	1.903	2.1788	上方	上方	上方	3.98E-05	8.06E-07	6.79E-09
グルクロン酸	1.3567	1.5129	1.6053	上方	上方	上方	0.000293	3.08E-05	3.43E-06
フルクトース	1.5122	1.6641	1.7431	上方	上方	上方	0.000227	0.000131	0.000042

10

20

30

40

【 表 9 B 2 】

表 9B. 2: CHF 患者および対照の尿中で対照から NYHA I～NYHA III へ漸進的減少を示す代謝物質

代謝物質	比 (vs. 対照)			調節 (vs. 対照)			p 値 (vs. 対照)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
7-メチルキサンチン	0.6232	0.536	0.4713	下方	下方	下方	0.001906	0.000545	4.52E-05
ベーター-アミノイン酪酸塩	0.744	0.6509	0.6284	下方	下方	下方	0.039632	0.011589	0.00759
クエン酸塩	0.8389	0.7073	0.5905	下方	下方	下方	0.115139	0.009897	0.00014
グリシン	0.8028	0.7223	0.6162	下方	下方	下方	0.013839	0.002026	8.43E-06
シロ-イノシトール	0.8548	0.7722	0.7339	下方	下方	下方	0.048975	0.006969	0.00165
N-メチルグルタミン酸塩	0.8997	0.7966	0.7591	下方	下方	下方	0.192454	0.020219	0.00618

【 0 1 3 8 】

10

20

30

40

表 10B.1: DCMP 患者及び対照の尿中で対照から NYHA I～NYHA III へ漸進的増加を示す代謝物質

代謝物質	比 (vs. 対照)			調節 (vs. 対照)			p 値 (vs. 対照)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
スクロース	1.5826	2.0046	2.8399	上方	上方	上方	0.001411	0.000207	4.2E-08
ソルビトール	1.6079	1.5347	2.0032	上方	上方	上方	2.44E-06	0.000536	4.76E-08
環状グアノシン-5'-リン酸塩 (cGMP)	1.3984	1.4996	1.6939	上方	上方	上方	0.000312	0.000529	6.3E-06
ノルメタネフリン	1.3221	1.3808	1.6559	上方	上方	上方	0.000142	0.00032	4.43E-08
ノルアドレナリン (ノルエピネフリン)	1.2518	1.4172	1.6223	上方	上方	上方	0.008568	0.001124	9.54E-06
キシリトール	1.2957	1.1515	1.5469	上方	上方	上方	0.008052	0.239228	0.000373
cis-アコニット酸塩	1.211	1.1871	1.3575	上方	上方	上方	0.004821	0.042289	0.000391

【 0 1 3 9 】

表 10B.2: DCMP 患者及び対照の尿中で対照から NYHA I 超～NYHA III へ漸進的減少を示す代謝物質

代謝物質	比 (vs. 対照)			調節 (vs. 対照)			p 値 (vs. 対照)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
馬尿酸	0.4043	0.5208	0.3421	下方	下方	下方	0.000274	0.039775	0.000685
インドール-3-乳酸	0.6224	0.3782	0.4404	下方	下方	下方	0.041393	0.000813	0.005197
7-メチルキサンチン	0.5573	0.5391	0.446	下方	下方	下方	0.004553	0.013494	0.001508
グリシン	0.7943	0.7002	0.5565	下方	下方	下方	0.063586	0.019572	0.000143
ウラシル	0.8197	0.6864	0.6253	下方	下方	下方	0.018975	0.000321	1.06E-05
21-ヒドロキシプロゲス テロン(11-デオキシコル チコステロン)	0.718	0.8284	0.6246	下方	下方	下方	0.042393	0.367457	0.021269
2-メチルセリン	0.8171	0.8298	0.6285	下方	下方	下方	0.011802	0.062835	4.13E-06

【 0 1 3 9 】

10

20

30

40

【 表 1 1 B 1 】

表 11B. 1: ICMP 患者及び対照の尿中で対照から NYHA I ~ NYHA IIII へ漸進的增加を示す代謝物質

代謝物質	比 (vs. 対照)			調節 (vs. 対照)			p 値 (vs. 対照)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA IIII	NYHA I	NYHA II	NYHA IIII	NYHA I	NYHA II	NYHA IIII
フロイルグルリシン	3.5119	2.9234	4.1287	上方	上方	上方	1.76E-05	0.003549	0.000249
trans-フェルラ酸	2.1585	2.0466	2.3817	上方	上方	上方	0.000498	0.010955	0.002319
スクロース	1.9105	2.4292	2.1447	上方	上方	上方	6.96E-06	2.51E-06	7.62E-05
ソルビトール	1.5786	1.3569	1.9351	上方	上方	上方	4.99E-06	0.014236	4.06E-07
グルクロン酸	1.3426	1.6731	1.8083	上方	上方	上方	0.007562	0.00024	4.24E-05
ピリドキシン	1.4247	1.311	1.842	上方	上方	上方	0.037875	0.198281	0.007175
グリセロール-3-リン 酸塩、極性画分	1.3656	1.3117	1.7129	上方	上方	上方	0.005574	0.054821	0.000244
キシリトール	1.2556	1.2768	1.568	上方	上方	上方	0.018944	0.044237	0.000357
リン酸コリン	1.1218	1.4525	1.5005	上方	上方	上方	0.374281	0.026218	0.019802
ピルビン酸塩	1.2259	1.2716	1.4144	上方	上方	上方	0.005421	0.009467	0.000299
2-0-メチルアスコル ビン酸	1.1865	1.2747	1.4366	上方	上方	上方	0.003698	0.001146	3.01E-06
cis-アコニツト酸塩	1.1782	1.197	1.3299	上方	上方	上方	0.014942	0.035352	0.001264
エリスロン酸	1.1301	1.2272	1.2796	上方	上方	上方	0.006565	0.000393	3.63E-05
エリスロール	1.1085	1.2453	1.2632	上方	上方	上方	0.076051	0.003057	0.002201

10

20

30

40

【 表 1 1 B 2 】

表 11B.2: ICMP 患者及び対照の尿中で対照から NYHA I~NYHA III へ漸進的減少を示す代謝物質

代謝物質	比 (vs. 対照)			調節 (vs. 対照)			p 値 (vs. 対照)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
アンドロステンジオン	0.3946	0.3876	0.3154	下方	下方	下方	6.03E-05	0.001519	0.000183
インドール-3-乳酸	0.3713	0.5021	0.2975	下方	下方	下方	2.21E-05	0.018396	6.52E-05
馬尿酸	0.5763	0.3886	0.3156	下方	下方	下方	0.025975	0.002624	0.000297
7-メチル尿酸	0.6746	0.4982	0.3241	下方	下方	下方	0.089015	0.018077	0.000225
ヒスチジン	0.5985	0.4617	0.4648	下方	下方	下方	0.000375	2.39E-05	4.68E-05
7-メチルキサンチン	0.6484	0.5699	0.3841	下方	下方	下方	0.030196	0.032606	0.000347
3-ヒドロキシフェニル酢酸	0.6154	0.6502	0.4147	下方	下方	下方	0.006824	0.062798	0.000185
パントテン酸	0.6026	0.6178	0.5389	下方	下方	下方	3.64E-05	0.001846	0.000111
グリシン	0.7478	0.4933	0.5663	下方	下方	下方	0.013642	4.77E-06	0.000314
クエン酸塩	0.8529	0.5064	0.527	下方	下方	下方	0.278538	0.000375	0.001107
21-ヒドロキシプロゲステロン(11-デオキシコルチコステロン)	0.7747	0.4928	0.6302	下方	下方	下方	0.100918	0.000557	0.027875
3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン (DOPA)	0.764	0.599	0.6158	下方	下方	下方	0.010629	0.000135	0.000443
メチルキサンチン	0.7991	0.632	0.5568	下方	下方	下方	0.146209	0.019079	0.003761
ジヒドロキシインドール	0.7087	0.7877	0.5498	下方	下方	下方	0.031704	0.238979	0.004372
ウラシル	0.7287	0.7805	0.5949	下方	下方	下方	0.000189	0.018381	2.24E-06
トリプトファン	0.8415	0.693	0.7078	下方	下方	下方	0.058545	0.001651	0.003935

【 0 1 4 0 】

10

20

30

40

【 表 1 2 B 1 】

表 12B.1: HCMP 患者及び対照の尿中で、対照から NYHA I 超～NYHA III へ漸進的増加を示す代謝物質

代謝物質	比 (vs. 対照)			調節 (vs. 対照)			p 値 (vs. 対照)		
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA III
サリチル尿酸	7.3866	4.351	12.2315	上方	上方	上方	0.000339	0.038407	0.001431
グルクロン酸	1.2834	1.4729	1.6968	上方	上方	上方	0.025558	0.009991	0.000364
乳酸塩	1.111	1.3474	1.3695	上方	上方	上方	0.355094	0.048324	0.033216
2-O-メチルアスコルビン酸	1.1045	1.2078	1.3073	上方	上方	上方	0.092655	0.018525	0.000708
キシリトール	1.2175	1.1231	1.4394	上方	上方	上方	0.045281	0.374276	0.004776
フルクトース	1.3519	1.599	1.5755	上方	上方	上方	0.041052	0.018323	0.019956
ソルビトール	1.3025	1.3286	1.4572	上方	上方	上方	0.008434	0.034167	0.004365

10

20

30

40

【表 1 2 B 2】

表 12B. 2: HCMP 患者及び対照の尿中で対照から NYHA I～NYHA III へ漸進的減少を示す代謝物質

代謝物質	比 (vs. 対照)			調節 (vs. 対照)		p 値 (vs. 対照)	
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA I	NYHA II	NYHA I	NYHA II
アンドロステン							
ジオン	0.604	0.6313	0.3863	下方	下方	0.033669	0.138995
ウラシル	0.7711	0.8937	0.6499	下方	下方	0.00242	0.320011

10

20

30

40

【表 1 3 B 1】

表 13B. 1: CHF 患者及び対照の尿中で、LVEF と有意な正の相関関係 ($p < 0.05$) を示す代謝物質

代謝物質	推定値	相関関係	p 値	
馬尿酸	1.529516	正	2.68E-06	
アンドロステンジオン	1.487558	正	3.76E-06	
7-メチル尿酸	1.401171	正	8.24E-05	
インドール-3-乳酸	1.382959	正	0.000475	
ヒスチジン	1.322863	正	1.62E-07	10
7-メチルキサンチン	1.322406	正	0.000124	
0-アセチルカルニチン	1.274541	正	0.003596	
カルニチン	1.272619	正	0.000514	
1-メチル尿酸	1.231272	正	0.002592	
3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン (DOPA)	1.205536	正	7.71E-07	
グリシン	1.205223	正	4.08E-06	
クエン酸塩	1.197805	正	0.00045	
尿酸	1.196162	正	0.001527	
パントテン酸	1.188484	正	0.000115	
メチルキサンチン	1.171143	正	0.006775	20
トレオニン	1.162344	正	8.37E-06	
リシン	1.161343	正	0.003507	
3-ヒドロキシイソ吉草酸	1.159363	正	8.58E-05	
ウラシル	1.156814	正	1.63E-06	
21-ヒドロキシプロゲステロン(11-デオキシ コルチコステロン)	1.1557	正	0.007924	

【表 1 3 B 2】

表 13B. 2: CHF 患者および対照の尿中で、LVEF と有意な負の相関関係 ($p < 0.05$) を示す代謝物質

代謝物質	推定値	相関関係	p 値	
フロイルグリシン	0.687448	負	0.000503	
trans-フェルラ酸	0.76225	負	0.000699	
スクロース	0.762679	負	9.07E-07	
環状グアノシン-リン酸塩 (cGMP)	0.797882	負	1.47E-10	
フルクトース	0.840587	負	0.002537	
グリセロール-3-リン酸塩、極性画分	0.850218	負	7.94E-05	
ノルメタネフリン	0.866303	負	4.53E-08	40

【0 1 4 2】

【表 14】

表 14：選択した分析物の化学的/物理的特性。これらのバイオマーカーは、本明細書において化学的および物理的特性によって特徴付けられている。

代謝物質	フラグメンテーションパターン (GC-MS) 及び説明	
グリセロールリン酸塩、脂質画分	グリセロールリン酸塩、脂質画分は、グリセロール-2-リン酸塩又はグリセロール-3-リン酸塩部分を含み、抽出と抽出物の極性及び脂質画分への分離後に脂質画分中に存在する代謝物質の和パラメータを表す。	
3-O-メチルスフィンゴシン	3-O-メチルスフィンゴシンは、酸性メタノリシス、及びピリジン中 2% 0-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩による誘導体化とそれに続く N-メチル-N-トリメチルシリルトリフルオロアセトアミドによる誘導体化の後に、電子衝突 (EI) イオン質量分析を適用して GC/MS で検出した場合に、以下の特徴的なイオンフラグメントを示す： MS (EI, 70 eV) : m/z (%) : 204 (100), 73 (18), 205 (16), 206 (7), 354 (4), 442 (1).	10
5-O-メチルスフィンゴシン	5-O-メチルスフィンゴシンは、酸性メタノリシス、及びピリジン中 2% 0-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩による誘導体化とそれに続く N-メチル-N-トリメチルシリルトリフルオロアセトアミドによる誘導体化の後に、電子衝突 (EI) イオン質量分析を適用して GC/MS で検出した場合に、以下の特徴的なイオンフラグメントを示す： MS (EI, 70 eV) : m/z (%) : 250 (100), 73 (34), 251 (19), 354 (14), 355 (4), 442 (1).	20
硫酸デヒドロエピアンドロステロン	硫酸デヒドロエピアンドロステロンは、硫酸ステロイドの和パラメータを表す。これは、エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 質量分析を適用して LC/MS で検出した場合には、以下の特徴的なイオン種を示す：負電荷を有するイオン種の質量対電荷比 (m/z) は 367.4 (+/- 0.5) である。	
ホスファチジルコリン No 02	ホスファチジルコリン No 02 は、ホスファチジルコリンの和パラメータを表す。これは、エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 質量分析を適用して LC/MS で検出した場合には、以下の特徴的なイオン種を示す：正電荷を有するイオン種の質量対電荷比 (m/z) は 808.4 (+/- 0.5) である。	30
TAG (C16:0, C16:1)	TAG (C16:0, C16:1) は、C16:0 脂肪酸単位と C16:1 脂肪酸単位の組み合わせを含むトリアシルグリセリドの和パラメータを表す。これは、エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 質量分析を適用して LC/MS で検出した場合には、以下の特徴的なイオン種を示す：正電荷を有するイオン種の質量対電荷比 (m/z) は 549.6 (+/- 0.5) である。	
TAG (C16:0, C18:2)	TAG (C16:0, C18:2) は、C16:0 脂肪酸単位と C18:2 脂肪酸単位の組み合わせを含むトリアシルグリセリドの和パラメータを表す。これは、エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 質量分析を適用して LC/MS で検出した場合には、以下の特徴的なイオン種を示す：正電荷を有するイオン種の質量対電荷比 (m/z) は 575.6 (+/- 0.5) である。	40
TAG (C18:1, C18:2)	TAG (C18:1, C18:2) は、C18:1 脂肪酸単位と C18:2 脂肪酸単位の組み合わせを含むトリアシルグリセリドの和パラメータを表す。これは、エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 質量分析を適用して LC/MS で検出した場合には、以下の特徴的なイオン種を示す：正電荷を有するイオン種の質量対電荷比 (m/z) は 601.6 (+/- 0.5) である。	

TAG (C18:2, C18:2)	TAG (C18:2, C18:2)は、C18:2 脂肪酸単位の組み合わせを含むトリアシルグリセリドの和パラメータを表す。これは、エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 質量分析を適用して LC/MS で検出した場合には、以下の特徴的なイオン種を示す：正電荷を有するイオン種の質量対電荷比 (m/z) は 599.6 (+/- 0.5) である。
TAG (C18:2, C18:3)	TAG (C18:2, C18:3)は、C18:2 脂肪酸単位と C18:3 脂肪酸単位の組み合わせを含むトリアシルグリセリドの和パラメータを表す。これは、エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 質量分析を適用して LC/MS で検出した場合には、以下の特徴的なイオン種を示す：正電荷を有するイオン種の質量対電荷比 (m/z) は 597.6 (+/- 0.5) である。

10

本発明は以下を含む：

[1] 被験体において心不全を診断する方法であって、

a) 心不全に罹患していることが疑われる被験体のサンプルにおける、表1A1、1A2、1B1、1B2、2A1、2A2、2B1、2B2、3A1、3A2、3B1、3B2、4A1、4A2、4B1、4B2、5A1、5A2、5B1、5B2、6A1、6A2、6B1、6B2、7A1、7A2、7B1、7B2、8A1、8A2、8B1又は8B2に記載されたバイオマーカーから選択される少なくとも1つのバイオマーカーの量を測定するステップ；
(b) 前記少なくとも1つのバイオマーカーの量を参照と比較するステップであって、それにより心不全が診断されることになるステップ

20

を含む、方法。

[2] 前記被験体が無症候性心不全に罹患しており、かつ少なくとも1つのバイオマーカーが、表1A1、1A2、1B1、1B2、2A1、2A2、2B1、2B2、3A1、3A2、3B1、3B2、4A1、4A2、4B1又は4B2に記載されたバイオマーカーから選択されるバイオマーカーである、1に記載の方法。

[3] 前記無症候性心不全が、NYHAクラスIの心不全である、2に記載の方法。

[4] 前記無症候性心不全がDCMPであり、かつ前記少なくとも1つのバイオマーカーが、表2A1、2A2、2B1又は2B2に記載されたバイオマーカーから選択される、2又は3に記載の方法。

[5] 前記無症候性心不全がICMPであり、かつ前記少なくとも1つのバイオマーカーが、表3A1、3A2、3B1又は3B2に記載されたバイオマーカーから選択される、2又は3に記載の方法。

30

[6] 前記無症候性心不全がHCMPであり、かつ前記少なくとも1つのバイオマーカーが、表4A1、4A2、4B1又は4B2に記載されたバイオマーカーから選択される、2又は3に記載の方法。

[7] 前記被験体が症候性心不全に罹患しており、かつ少なくとも1つのバイオマーカーが、表5A1、5A2、5B1、5B2、6A1、6A2、6B1、6B2、7A1、7A2、7B1、7B2、8A1、8A2、8B1又は8B2に記載されたバイオマーカーから選択されるバイオマーカーである、1に記載の方法。

[8] 前記症候性心不全が、NYHAクラスII及び/又はIIIの心不全である、7に記載の方法。

40

[9] 前記症候性心不全がDCMPであり、かつ前記少なくとも1つのバイオマーカーが、表6A1、6A2、6B1又は6B2に記載されたバイオマーカーから選択される、7又は8に記載の方法。

[10] 前記症候性心不全がICMPであり、かつ前記少なくとも1つのバイオマーカーが、表7A1、7A2、7B1又は7B2に記載されたバイオマーカーから選択される、7又は8に記載の方法。

[11] 前記症候性心不全がHCMPであり、かつ前記少なくとも1つのバイオマーカーが、表8A1、8A2、8B1又は8B2に記載されたバイオマーカーから選択される、7又は8に記載の方法。

50

[1 2] 被験体における心不全の進行又は回復をモニタリングする方法であって：

a) 前記被験体の第1のサンプル及び第2のサンプルにおいて、表9A1、9A2、9B1、9B2、10A1、10A2、10B1、10B2、11A1、11A2、11B1、11B2、12A1、12A2、12B1、12B2、13A1、13A2、13B1又は13B2に記載されたバイオマーカーから選択される少なくとも1つのバイオマーカーの量を測定するステップであって、ここで前記第1のサンプルが前記第2のサンプルに先立って得られたものである、前記ステップ；及び

c) 第1のサンプル中で測定された量を、第2のサンプル中で測定された量と比較し、それにより心不全の進行又は回復が診断されることになるステップを含む、方法。

[1 3] 前記心不全がDCMPであり、かつ前記少なくとも1つのバイオマーカーが、表10A1、10A2、10B1又は10B2に記載されたバイオマーカーから選択される、 1 2 に記載の方法。

[1 4] 前記心不全がICMPであり、かつ前記少なくとも1つのバイオマーカーが、表11A1、11A2、11B1又は11B2に記載されたバイオマーカーから選択される、 1 2 に記載の方法。

[1 5] 前記心不全がHCMPであり、かつ前記少なくとも1つのバイオマーカーが、表12A1、12A2、12B1又は12B2に記載されたバイオマーカーから選択される、 1 2 に記載の方法。

[1 6] 前記心不全の進行又は回復が、LVEFの低下の進行又は回復を伴い、かつ前記少なくとも1つのバイオマーカーが、表13A1、13A2、13B1又は13B2に記載されたバイオマーカーから選択される、 1 2 に記載の方法。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
G 0 1 N 33/50 Z

(74)代理人 100111741

弁理士 田中 夏夫

(74)代理人 100169971

弁理士 菊田 尚子

(74)代理人 100125508

弁理士 藤井 愛

(74)代理人 100170221

弁理士 小瀬村 暁子

(72)発明者 レスカ, レギーナ

ドイツ連邦共和国 1 6 3 4 1 パンケタール, ゲーテシュトラッセ 2 3

(72)発明者 フールマン, イェンス

ドイツ連邦共和国 1 0 4 3 5 ベルリン, ヴォリナー シュトラッセ 6 4

(72)発明者 カストラー, ユルゲン

ドイツ連邦共和国 1 2 2 4 7 ベルリン, モーツァルトシュトラッセ 1 6 アー

(72)発明者 ベサン, ビアンカ

ドイツ連邦共和国 1 0 7 1 7 ベルリン, イェーナー シュトラッセ 2 9

(72)発明者 クルティヒ, マルティン

ドイツ連邦共和国 6 7 4 3 3 ノイシュタット, マルクトプラッツ 7 ベー

(72)発明者 カトゥス, フーゴ

ドイツ連邦共和国 6 9 1 2 0 ハイデルベルク, フィロゾーフエンヴェーク 1 7

(72)発明者 フライ, ノルベルト

ドイツ連邦共和国 2 4 1 1 9 クロンスハーゲン, フォルベールシュトラッセ 2 5 アー

(72)発明者 ヴォルフ, ヨハナ

ドイツ連邦共和国 6 8 1 9 9 マンハイム, ドルフゲルテン シュトラッセ 2 2

(72)発明者 ヴァイス, タニヤ

ドイツ連邦共和国 6 9 2 5 7 ヴィーゼンバッハ, ランゲンツェル 3

審査官 赤坂 祐樹

(56)参考文献 特表2008-545715(JP, A)

国際公開第2007/072564(WO, A1)

特表2010-520442(JP, A)

特表2002-504999(JP, A)

特開2007-078637(JP, A)

米国特許出願公開第2008/0261317(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G 0 1 N 33/48 - 33/98

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)