



(43)申请公布日 2019.08.16

G01N 30/89(2006.01)

2012-061305 2012.03.18 JP

201380019921.6 2013.03.18

地址 日本东京都

水本智恵子

代理人 孙丽梅 段承恩

G01N 33/68(2006.01)

权利要求书3页 说明书33页 附图87页

疾病样品分析装置、分析及分析方法

本发明的课题是通过氨基酸立体异构体的全分析,使氨基酸立体异构体量、变化与疾病的关系明确,开发出新的疾病诊断方法、和实行该疾病诊断方法的新的疾病诊断装置。作为解决本发明的课题的方法涉及本发明的疾病样品分析装置,其包括下述机构:将被检者的生物材料中的氨基酸立体异构体进行分离、定量的机构;将该氨基酸立体异构体的量代入判别式进行计算,获得病态指标值的机构;和基于上述病态指标值输出上述患者的病态信息的机构。上述判别式有下述情况:病态指标值=(上述被检者的生物材料中的测定值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的测定值)/(健康者的生物材料中的基准值)等。本发明的疾病样品分析方法包括下述步骤:测定被检者的生物材料中的氨基酸立体异构体的量的步骤;和将该氨基酸立体异构体的量代入判别式进行计算,获得病态指标值的步骤等。

[illegible]

1. 一种用于判定疾病的疾病样品分析装置,其特征在于,包括下述机构:

将被检者的选自血清、血浆和血液中的试样中的氨基酸立体异构体进行分离、定量的机构;和

基于该氨基酸立体异构体的量的测定值与健常者的基准值输出关于疾病的病态信息的机构,

上述疾病为前列腺癌,所述氨基酸立体异构体为选自D-组氨酸和D-天冬酰胺中的至少一种。

2. 一种用于判定疾病的疾病样品分析装置,其特征在于,包括下述机构:

将被检者的选自血清、血浆和血液中的试样中的氨基酸立体异构体进行分离、定量的机构;和

基于该氨基酸立体异构体的量的测定值与健常者的基准值输出关于疾病的病态信息的机构,

上述疾病为骨质疏松症,所述氨基酸立体异构体为D-天冬酰胺。

3. 一种用于判定疾病的疾病样品分析装置,其特征在于,包括下述机构:

将被检者的选自血清、血浆和血液中的试样中的氨基酸立体异构体进行分离、定量的机构;和

基于该氨基酸立体异构体的量的测定值与健常者的基准值输出关于疾病的病态信息的机构,

上述疾病为扩张型心肌病,所述氨基酸立体异构体为选自D-丝氨酸、L-精氨酸、D-谷氨酸、D-脯氨酸和D-赖氨酸中的至少一种。

4. 一种用于判定疾病的疾病样品分析装置,其特征在于,包括下述机构:

将被检者的选自血清、血浆和血液中的试样中的氨基酸立体异构体进行分离、定量的机构;和

基于该氨基酸立体异构体的量的测定值与健常者的基准值输出关于疾病的病态信息的机构,

上述疾病为更年期障碍,所述氨基酸立体异构体为选自L-组氨酸、L-苯基丙氨酸和D-天冬氨酸中的至少一种。

5. 一种用于判定疾病的疾病样品分析装置,其特征在于,包括下述机构:

将被检者的选自血清、血浆和血液中的试样中的氨基酸立体异构体进行分离、定量的机构;和

基于该氨基酸立体异构体的量的测定值与健常者的基准值输出关于疾病的病态信息的机构,

上述疾病为肉瘤,所述氨基酸立体异构体为选自D-精氨酸和D-丝氨酸中的至少一种。

6. 一种用于判定疾病的疾病样品分析装置,其特征在于,包括下述机构:

将被检者的选自血清、血浆和血液中的试样中的氨基酸立体异构体进行分离、定量的机构;和

基于该氨基酸立体异构体的量的测定值与健常者的基准值输出关于疾病的病态信息的机构,

上述疾病为DAO缺损,所述氨基酸立体异构体为选自D-丝氨酸、D-别苏氨酸、D-丙氨酸、

D-脯氨酸、D-亮氨酸和D-苯基丙氨酸中的至少一种。

7. 一种用于判定疾病的疾病样品分析装置,其特征在於,包括下述机构:

将被检者的选自血清、血浆和血液中的试样中的氨基酸立体异构体进行分离、定量的机构;和

基于该氨基酸立体异构体的量的测定值与健常者的基准值输出关于疾病的病态信息的机构,

上述疾病为DDO缺损,所述氨基酸立体异构体为选自D-天冬酰胺、D-天冬氨酸和D-精氨酸中的至少一种。

8. 一种用于判定疾病的疾病样品分析装置,其特征在於,包括下述机构:

将被检者的选自血清、血浆和血液中的试样中的氨基酸立体异构体进行分离、定量的机构;和

基于该氨基酸立体异构体的量的测定值与健常者的基准值输出关于疾病的病态信息的机构,

上述疾病为苯丙酮酸尿症,所述氨基酸立体异构体为选自L-苯基丙氨酸和D-苯基丙氨酸中的至少一种。

9. 一种用于判定疾病的疾病样品分析装置,其特征在於,包括下述机构:

将被检者的选自血清、血浆和血液中的试样中的氨基酸立体异构体进行分离、定量的机构;和

基于该氨基酸立体异构体的量的测定值与健常者的基准值输出关于疾病的病态信息的机构,

上述疾病为类风湿性关节炎,所述氨基酸立体异构体为选自L-谷氨酸、L-谷氨酰胺和L-半胱氨酸中的至少一种。

10. 一种用于判定疾病的疾病样品分析装置,其特征在於,包括下述机构:

将被检者的选自血清、血浆和血液中的试样中的氨基酸立体异构体进行分离、定量的机构;和

基于该氨基酸立体异构体的量的测定值与健常者的基准值输出关于疾病的病态信息的机构,

上述疾病为心血管疾病,所述氨基酸立体异构体为选自L-精氨酸和L-谷氨酸中的至少一种。

11. 一种用于判定疾病的疾病样品分析装置,其特征在於,包括下述机构:

将被检者的选自血清、血浆和血液中的试样中的氨基酸立体异构体进行分离、定量的机构;和

基于该氨基酸立体异构体的量的测定值与健常者的基准值输出关于疾病的病态信息的机构,

上述疾病为急性骨髓性白血病,所述氨基酸立体异构体为L-半胱氨酸。

12. 一种用于判定疾病的疾病样品分析装置,其特征在於,包括下述机构:

将被检者的选自血清、血浆和血液中的试样中的氨基酸立体异构体进行分离、定量的机构;和

基于该氨基酸立体异构体的量的测定值与健常者的基准值输出关于疾病的病态信息

的机构,

上述疾病为淋巴瘤,所述氨基酸立体异构体为L-半胱氨酸。

13.一种用于判定疾病的疾病样品分析装置,其特征在于,包括下述机构:

将被检者的选自血清、血浆和血液中的试样中的氨基酸立体异构体进行分离、定量的机构;和

基于该氨基酸立体异构体的量的测定值与健常者的基准值输出关于疾病的病态信息的机构,

上述疾病为急性淋巴性白血病,所述氨基酸立体异构体为选自L-谷氨酸和L-半胱氨酸中的至少一种。

14.一种用于判定疾病的疾病样品分析装置,其特征在于,包括下述机构:

将被检者的选自血清、血浆和血液中的试样中的氨基酸立体异构体进行分离、定量的机构;和

基于该氨基酸立体异构体的量的测定值与健常者的基准值输出关于疾病的病态信息的机构,

上述疾病为银屑病,所述氨基酸立体异构体为选自L-精氨酸和L-半胱氨酸中的至少一种。

15.根据权利要求1~14的任一项所述的疾病样品分析装置,输出所述病态信息的机构包含下述机构:将被检者的氨基酸的异构体的量的测定值和健常者的氨基酸的异构体的量的基准值代入下述判别式来获得病态指标值的机构;和基于该病态指标值输出所述患者的关于疾病的病态信息的机构,

病态指标值 = (所述被检者的所述氨基酸立体异构体的测定值) / (健常者的所述氨基酸立体异构体的基准值),或者

病态指标值 = $\left[\frac{\text{所述被检者的所述氨基酸立体异构体的测定值}}{\{ \text{所述被检者的所述氨基酸的D体的测定值} + \text{所述被检者的所述氨基酸的L体的测定值} \}} \right] \div \left[\frac{\text{健常者的所述氨基酸立体异构体的基准值}}{\{ \text{所述健常者的所述氨基酸的D体的基准值} + \text{所述健常者的所述氨基酸的L体的基准值} \}} \right]$ 。

疾病样品分析装置、分析系统及分析方法

[0001] 本申请发明是申请号为201710913596.8、发明名称为疾病样品分析装置、分析系统及分析方法、申请日为2013年3月18日的申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及基于将氨基酸的立体异构体区分开的定量法的疾病样品分析装置、分析系统以及分析方法。具体而言,涉及下述疾病样品分析装置、疾病样品分析系统和疾病样品分析方法,所述疾病样品分析装置包括下述机构:将被检者的生物材料的氨基酸立体异构体进行分离、定量的机构;将该氨基酸立体异构体的定量值代入判别式进行计算,获得病态指标值的机构;和基于上述病态指标值输出上述被检者的病态信息的机构,所述疾病样品分析系统包括:将被检者的生物材料的氨基酸立体异构体进行分离、定量的定量分析部;将该氨基酸立体异构体的定量值代入判别式进行计算,获得病态指标值的病态指标值演算部;和基于上述病态指标值输出上述被检者的病态信息的病态信息输出部,所述疾病样品分析方法包括下述步骤:将被检者的生物材料的氨基酸立体异构体进行分离、定量的步骤;将该氨基酸立体异构体的定量值代入判别式进行计算,获得病态指标值的步骤;和基于上述病态指标值获得上述被检者的病态信息的步骤。

背景技术

[0003] 除了甘氨酸以外的全部氨基酸中存在D-体和L-体这2种立体异构体。L-氨基酸为生物的蛋白质的构成要素,蛋白质所包含的氨基酸原则上为L-氨基酸。与此相对,D-氨基酸包含于低等生物的一部分的生物活性肽中,但其大多数为经由翻译后修饰的工艺而被生物合成。因此,构成蛋白质或肽的氨基酸主要是L-氨基酸,D-氨基酸为例外的存在。

[0004] D-氨基酸为细菌的细胞壁的肽聚糖的构成成分之一。此外,关于不构成肽的游离的D-氨基酸,以前报告了存在于水生动物、昆虫等低等动物中。然而,有相信高等动物中存在的氨基酸为L-体,D-体不参与生理活动的时代(非专利文献1)。

[0005] 然而,关于包含人的哺乳类中的D-氨基酸的存在和其作用,随着近年来的分析技术的进步带来的分辨率、灵敏度的提高而变得逐渐明确(非专利文献2)。关于D-天冬氨酸,通过使用了抗D-天冬氨酸抗体的双重染色法等,明确了在大鼠下垂体中局部存在于促乳素分泌细胞。此外,可以认为在大鼠下垂体来源的细胞株中通过对合成、分泌促乳素的细胞施与D-天冬氨酸而促乳素分泌用量依存地增加了。由以上可知在促乳素分泌细胞中D-天冬氨酸控制促乳素的分泌(非专利文献3)。

[0006] 另一方面,报告了在大鼠精巢的静脉中与其它静脉血相比经常检测到高浓度的D-天冬氨酸,除此以外通过对由大鼠精巢离析、精制的Leydig细胞施加D-天冬氨酸而睾酮的合成和分泌被用量依存地促进(非专利文献4)。

[0007] 报告了D-丝氨酸选择性地刺激推测与精神分裂症相关的NMDA型谷氨酸受体的甘氨酸结合部位,通过增强介由谷氨酸的本受体的作用而促进神经传导(非专利文献5)。报告了实际上通过D-丝氨酸的施与而精神分裂症改善、精神分裂症患者血清中的D-丝氨酸浓度

比健常者低。此外最近报告了D-丝氨酸与肌萎缩性侧索硬化症(ALS)中的运动神经的变性有关(非专利文献6)。

[0008] 财津等开发了D、L-氨基酸同步高灵敏度分析系统(专利文献1,非专利文献7-9),将氨基酸立体异构体的同步高灵敏度分析技术实用化了。由此,能够将人的生物材料所包含的极微量的D-氨基酸与较大量存在的L-氨基酸从同一样品中网罗地分离、定量。

[0009] 本发明中,由各种疾病患者的氨基酸立体异构体的定量分析结果发现,健常者的生物材料中的D-氨基酸和L-氨基酸的量保持一定的平衡,个体差异小,以及通过将患者的生物材料中的D-氨基酸和L-氨基酸进行分离、定量才可以确认差异的平衡的崩溃存在于一部分。本发明是基于这样的预料之外的发现而想到的。

[0010] 现有技术文献

[0011] 专利文献

[0012] 专利文献1:日本特许第4291628号

[0013] 非专利文献

[0014] 非专利文献1:Corrigan J.J.,Science 164:142(1969)

[0015] 非专利文献2:Hamase K,Morikawa A,and Zaitzu K.,J Chromatogr B 781:73(2002)

[0016] 非专利文献3:D' Aniello A等,FASEB J 14:699(2000)

[0017] 非专利文献4:Nagata Y等,FEBS Lett.444:160(1999)

[0018] 非专利文献5:Nishikawa T,Biol.Pharm.Bull.28:1561(2005)

[0019] 非专利文献6:Sasabe,J.,等,Proc.Natl.Acad.Sci.109:627(2012)

[0020] 非专利文献7:Hamase K.,等,J.Chromatogr.A,1143:105(2007)

[0021] 非专利文献8:HamaseK.,等,J.Chromatogr.A,1217:1056(2010)

[0022] 非专利文献9:MiyoshiY.,等,J.Chromatogr.B,879:3184(2011)

发明内容

[0023] 发明所要解决的课题

[0024] 需要通过氨基酸立体异构体的全分析,使氨基酸立体异构体量、变化与疾病的关系明确,开发新的疾病诊断方法和实行该疾病诊断方法的新的疾病诊断装置。

[0025] 用于解决课题的方法

[0026] 本发明提供疾病样品分析装置。本发明的疾病样品分析装置包括下述机构:将被检者的生物材料中的氨基酸立体异构体进行分离、定量的机构;将该氨基酸立体异构体的量代入判别式进行计算,获得病态指标值的机构;和基于上述病态指标值输出上述被检者的病态信息的机构。

[0027] 本发明的疾病样品分析装置中,有下述情况:上述判别式为:

[0028] 病态指标值=(上述被检者的生物材料中的测定值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的测定值)/(健常者的生物材料中的与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的基准值),或者

[0029] 病态指标值=[(上述被检者的生物材料中的测定值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的测定值)/{(上述被检者的生物材料中的测定值中与上述疾病相关的氨基酸

立体异构体的测定值)+(上述被检者的生物材料中的测定值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的对映异构体的测定值)]]÷[(健常者的基准值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的基准值)/{(上述健常者的基准值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的基准值)+(上述健常者的基准值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的对映异构体的基准值)}]]。

[0030] 本发明的疾病样品分析装置中,有下述情况:基于上述病态指标值输出上述被检者的病态信息的机构是,当上述病态指标值为2.0或2.0以上时,输出上述被检者罹患上述疾病的上述被检者的病态信息的机构。

[0031] 本发明的疾病样品分析装置中,有下述情况:在上述疾病为肾脏病时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为选自D-丝氨酸、D-苏氨酸、D-丙氨酸、D-天冬酰胺、D-别苏氨酸、D-谷氨酰胺、D-脯氨酸和D-苯基丙氨酸中的1种或2种以上的氨基酸,在上述疾病为前列腺癌时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-组氨酸和/或D-天冬酰胺,在上述疾病为骨质疏松症时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-天冬酰胺,在上述疾病为扩张型心肌病时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-丝氨酸、L-精氨酸、D-谷氨酸和D-脯氨酸,在上述疾病为更年期障碍时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-组氨酸、L-苯基丙氨酸和D-天冬氨酸,在上述疾病为肉瘤时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-精氨酸,在上述疾病为阿尔茨海默病时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-别异亮氨酸、D-丝氨酸、D-丙氨酸、D-蛋氨酸、D-亮氨酸、D-天冬氨酸、D-苯基丙氨酸和L-苯基丙氨酸,在上述疾病为DAO缺损时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-丝氨酸、D-别苏氨酸、D-丙氨酸、D-脯氨酸、D-亮氨酸和D-苯基丙氨酸,在上述疾病为DDO缺损时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-天冬酰胺、D-天冬氨酸和D-精氨酸,在上述疾病为苯丙酮酸尿症时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-苯基丙氨酸,在上述疾病为枫糖尿症时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-缬氨酸、L-别异亮氨酸、D-异亮氨酸、L-异亮氨酸和L-亮氨酸,在上述疾病为类风湿性关节炎时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-谷氨酸、L-谷氨酰胺和L-半胱氨酸,在上述疾病为肾脏癌时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-丝氨酸和D-丙氨酸,在上述疾病为肺癌时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-丙氨酸,在上述疾病为心血管疾病时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-精氨酸和L-谷氨酸,在上述疾病为多发性硬化症时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-丝氨酸和L-半胱氨酸,在上述疾病为急性骨髓性白血病时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-半胱氨酸,在上述疾病为淋巴瘤时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-半胱氨酸,在上述疾病为急性淋巴性白血病时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-谷氨酸和L-半胱氨酸,在上述疾病为银屑病时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-精氨酸和L-半胱氨酸,在上述疾病为糖尿病时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-丙氨酸、L-半胱氨酸和L-谷氨酸。

[0032] 本发明提供疾病样品分析系统。本发明的疾病样品分析系统包括:将被检者的生物材料中的氨基酸立体异构体进行分离、定量的定量分析部;将该氨基酸立体异构体的量代入判别式进行计算,获得病态指标值的病态指标值演算部;和基于上述病态指标值输出上述被检者的病态信息的病态信息输出部。

[0033] 本发明的疾病样品分析系统中,有下述情况:上述判别式为:

[0034] 病态指标值 = (上述被检者的生物材料中的测定值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的测定值) / (健康者的生物材料中的与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的基准值), 或者

[0035] 病态指标值 = [(上述被检者的生物材料中的测定值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的测定值) / {(上述被检者的生物材料中的测定值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的测定值) + (上述被检者的生物材料中的测定值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的对映异构体的测定值)}] ÷ [(健康者的基准值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的基准值) / {(上述健康者的基准值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的基准值) + (上述健康者的基准值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的对映异构体的基准值)}]。

[0036] 本发明的疾病样品分析系统中, 有下述情况: 上述病态信息输出部是, 当上述病态指标值为2.0或2.0以上时, 输出上述被检者罹患上述疾病的上述被检者的病态信息。

[0037] 本发明的疾病样品分析系统中, 有下述情况: 在上述疾病为肾脏病时, 与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为选自D-丝氨酸、D-苏氨酸、D-丙氨酸、D-天冬酰胺、D-别苏氨酸、D-谷氨酰胺、D-脯氨酸和D-苯基丙氨酸中的1种或2种以上的氨基酸, 在上述疾病为前列腺癌时, 与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-组氨酸和/或D-天冬酰胺, 在上述疾病为骨质疏松症时, 与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-天冬酰胺, 在上述疾病为扩张型心肌病时, 与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-丝氨酸、L-精氨酸、D-谷氨酸和D-脯氨酸, 在上述疾病为更年期障碍时, 与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-组氨酸、L-苯基丙氨酸和D-天冬氨酸, 在上述疾病为肉瘤时, 与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-精氨酸, 在上述疾病为阿尔茨海默病时, 与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-别异亮氨酸、D-丝氨酸、D-丙氨酸、D-蛋氨酸、D-亮氨酸、D-天冬氨酸、D-苯基丙氨酸和L-苯基丙氨酸, 在上述疾病为DAO缺损时, 与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-丝氨酸、D-别苏氨酸、D-丙氨酸、D-脯氨酸、D-亮氨酸和D-苯基丙氨酸, 在上述疾病为DDO缺损时, 与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-天冬酰胺、D-天冬氨酸和D-精氨酸, 在上述疾病为苯丙酮酸尿症时, 与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-苯基丙氨酸, 在上述疾病为枫糖尿症时, 与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-缬氨酸、L-别异亮氨酸、D-异亮氨酸、L-异亮氨酸和L-亮氨酸, 在上述疾病为类风湿性关节炎时, 与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-谷氨酸、L-谷氨酰胺和L-半胱氨酸, 在上述疾病为肾脏癌时, 与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-丝氨酸和D-丙氨酸, 在上述疾病为肺癌时, 与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-丙氨酸, 在上述疾病为心血管疾病时, 与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-精氨酸和L-谷氨酸, 在上述疾病为多发性硬化症时, 与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-丝氨酸和L-半胱氨酸, 在上述疾病为急性骨髓性白血病时, 与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-半胱氨酸, 在上述疾病为淋巴瘤时, 与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-半胱氨酸, 在上述疾病为急性淋巴性白血病时, 与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-谷氨酸和L-半胱氨酸, 在上述疾病为银屑病时, 与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-精氨酸和L-半胱氨酸, 在上述疾病为糖尿病时, 与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-丙氨酸、L-半胱氨酸和L-谷氨酸。

[0038] 本发明提供疾病样品分析方法。本发明的疾病样品分析方法包括下述步骤: 测定

被检者的生物材料中的氨基酸立体异构体的量的步骤;将该氨基酸立体异构体的量代入判别式进行计算,获得病态指标值的步骤;和基于上述病态指标值输出上述被检者的病态信息的步骤。

[0039] 本发明的疾病样品分析方法中,有下述情况:上述判别式为:

[0040] 病态指标值=(上述被检者的生物材料中的测定值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的测定值)/(健康者的生物材料中的与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的基准值),或者

[0041] 病态指标值=[(上述被检者的生物材料中的测定值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的测定值)/{(上述被检者的生物材料中的测定值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的测定值)+(上述被检者的生物材料中的测定值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的对映异构体的测定值)}]÷[(健康者的基准值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的基准值)/{(上述健康者的基准值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的基准值)+(上述健康者的基准值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的对映异构体的基准值)}]。

[0042] 本发明的疾病样品分析方法中,有下述情况:基于上述病态指标值输出上述被检者的病态信息的步骤是,当上述病态指标值为2.0或2.0以上时,输出上述被检者罹患上述疾病的上述被检者的病态信息的步骤。

[0043] 本发明的疾病样品分析方法中,有下述情况:在上述疾病为肾脏病时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为选自D-丝氨酸、D-苏氨酸、D-丙氨酸、D-天冬酰胺、D-别苏氨酸、D-谷氨酰胺、D-脯氨酸和D-苯基丙氨酸中的1种或2种以上的氨基酸,在上述疾病为前列腺癌时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-组氨酸和/或D-天冬酰胺,在上述疾病为骨质疏松症时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-天冬酰胺,在上述疾病为扩张型心肌病时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-丝氨酸、L-精氨酸、D-谷氨酸和D-脯氨酸,在上述疾病为更年期障碍时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-组氨酸、L-苯基丙氨酸和D-天冬氨酸,在上述疾病为肉瘤时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-精氨酸,在上述疾病为阿尔茨海默病时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-别异亮氨酸、D-丝氨酸、D-丙氨酸、D-蛋氨酸、D-亮氨酸、D-天冬氨酸、D-苯基丙氨酸和L-苯基丙氨酸,在上述疾病为DAO缺损时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-丝氨酸、D-别苏氨酸、D-丙氨酸、D-脯氨酸、D-亮氨酸和D-苯基丙氨酸,在上述疾病为DDO缺损时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-天冬酰胺、D-天冬氨酸和D-精氨酸,在上述疾病为苯丙酮酸尿症时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-苯基丙氨酸,在上述疾病为枫糖尿症时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-缬氨酸、L-别异亮氨酸、D-异亮氨酸、L-异亮氨酸和L-亮氨酸,在上述疾病为类风湿性关节炎时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-谷氨酸、L-谷氨酰胺和L-半胱氨酸,在上述疾病为肾脏癌时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-丝氨酸和D-丙氨酸,在上述疾病为肺癌时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-丙氨酸,在上述疾病为心血管疾病时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-精氨酸和L-谷氨酸,在上述疾病为多发性硬化症时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-丝氨酸和L-半胱氨酸,在上述疾病为急性骨髓性白血病时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-半胱氨酸,在上述疾病为淋巴瘤时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-半

胱氨酸,在上述疾病为急性淋巴性白血病时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-谷氨酸和L-半胱氨酸,在上述疾病为银屑病时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为L-精氨酸和L-半胱氨酸,在上述疾病为糖尿病时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-丙氨酸、L-半胱氨酸和L-谷氨酸。

[0044] 本发明提供疾病的诊断方法。本发明的疾病的诊断方法包括下述步骤:测定被检者的生物材料中的氨基酸立体异构体的量的步骤;和基于该氨基酸立体异构体的量的测定值与健常者的基准值进行上述疾病的诊断的步骤。

[0045] 本发明提供疾病的诊断方法。本发明的疾病的诊断方法包括下述步骤:将被检者的生物材料中的氨基酸立体异构体进行分离、定量的步骤;将该氨基酸立体异构体的量代入判别式进行计算,获得病态指标值的步骤;和基于上述病态指标值诊断上述被检者的步骤。

[0046] 本发明的疾病的诊断方法中,有下述情况:上述判别式为:

[0047] 病态指标值 = (上述被检者的生物材料中的测定值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的测定值) / (健常者的生物材料中的与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的基准值),或者

[0048] 病态指标值 = $\left[\frac{\text{(上述被检者的生物材料中的测定值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的测定值)}}{\{ \text{(上述被检者的生物材料中的测定值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的测定值)} + \text{(上述被检者的生物材料中的测定值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的对映异构体的测定值)} \}} \right] \div \left[\frac{\text{(健常者的基准值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的基准值)}}{\{ \text{(上述健常者的基准值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的基准值)} + \text{(上述健常者的基准值中与上述疾病相关的氨基酸立体异构体的对映异构体的基准值)} \}} \right]$ 。

[0049] 本发明的疾病的诊断方法中,有下述情况:基于上述病态指标值输出上述被检者的病态信息的步骤是,当上述病态指标值为2.0或2.0以上时,诊断上述被检者罹患上述疾病的步骤。

[0050] 本发明的疾病的诊断方法中,有下述情况:在上述疾病为肾脏病时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为选自D-丝氨酸、D-苏氨酸、D-丙氨酸、D-天冬酰胺、D-别苏氨酸、D-谷氨酰胺、D-脯氨酸和D-苯基丙氨酸中的1种或2种以上的氨基酸,在上述疾病为前列腺癌时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-组氨酸和/或D-天冬酰胺,在上述疾病为骨质疏松症时,与上述疾病相关的氨基酸立体异构体为D-天冬酰胺。

[0051] 本发明的所谓氨基酸立体异构体,是指蛋白质的翻译所用的20种氨基酸、该氨基酸中除了甘氨酸以外的19种L-氨基酸的光学异构体D-氨基酸19种、以及L-别苏氨酸、D-别苏氨酸和D-别异亮氨酸。

[0052] 本发明的疾病样品分析装置包括下述机构:测定生物材料中的氨基酸立体异构体的量的机构;将该氨基酸立体异构体的量代入判别式进行计算,获得病态指标值的机构;和基于上述病态指标值输出上述被检者的病态信息的机构。测定上述生物材料中的氨基酸立体异构体的量的机构为样品的自动分取部、和利用反相柱等的HPLC分离和峰检测部。将上述氨基酸立体异构体的量代入判别式进行计算,获得病态指标值的机构为存储上述判别式、各疾病的健常者的基准值等数据的存储部、和基于该数据进行判别式的计算的演算部。

基于上述病态指标值输出上述被检者的病态信息的机构为病态信息选择部和病态信息输出部。此外,本发明的疾病样品分析装置中包括将全体总括地控制的CPU等控制部、与输入装置和输出装置连接的输入输出接口部、和能够与网络通信连接的通信接口部。

[0053] 在本发明中所谓生物材料,是指血液、血浆、血清、腹水、羊水、淋巴液、唾液、精液、尿等体液,粪便、汗、鼻涕等排泄物,和体毛、指甲、皮肤组织、内脏组织等身体组织,但不限定于此。

[0054] 在本发明中,所谓判别式,有为算出氨基酸立体异构体量的被检者测定值是预先由健常者的测定值设定的基准值的多少倍的式子的情况。此外,有为算出上述氨基酸立体异构体的量相对于氨基酸立体异构体的量与该异构体的对映异构体的量之和的比例或百分率的式子的情况。此外,有为由多种氨基酸立体异构体的量的组合算出病态指标值的式子的情况。有上述多个氨基酸立体异构体为具有成为D-氨基酸氧化酶或D-天冬氨酸氧化酶的底物等共同点的氨基酸组的情况。例如,有在成为同一酶的底物的氨基酸立体异构体中,将与疾病相关的氨基酸的量与与疾病不相关的氨基酸的量进行标准化的情况。

[0055] 本发明的判别式中,所谓健常者的生物材料中的与疾病相关的氨基酸立体异构体的基准值,对于与疾病相关的氨基酸立体异构体,由健常者的生物材料、该氨基酸立体异构体没有相关性的其它疾病患者的生物材料中的任一方或两方的生物材料中的量的平均值或中心值决定。有上述基准值被预先设定的情况,但也有为在本发明的实施时作为对照实验被准备,同时被试验的生物材料的测定值、或其平均值或中心值的情况。

[0056] 作为本发明的病态信息,有下述情况:由本发明的判别式算出的病态指标值为1.0或其附近时,输出被检者为健常者。在上述病态指标值为2.0或2.0以上时,输出被检者罹患疾病的可能性大。然而,有下述情况:即使上述病态指标值小于2.0,也输出被检者有罹患上述疾病的可能性。

[0057] 通过本发明的疾病样品分析装置、分析系统和分析方法获得的被检者的生物材料中的氨基酸立体异构体的定量数据,作为各种疾病的诊断和预防的指标来使用。此外,上述定量数据作为上述疾病病情的进展的指标来使用。此外,上述定量数据作为用于判断用于上述疾病的治疗和/或预防的药物的药效的指标来使用。此外,上述定量数据作为用于判断药物、准药品、化妆品、食品其它化学物质对生物体的影响、其它物理和/或生物学环境因素对成体的影响的指标来使用。

[0058] 本说明书中所提及的全部文献,其整体通过引用并入本说明书中。

附图说明

[0059] 图1为将对于健常者和各种疾病患者的各个最初样品的D-氨基酸的分析结果归纳而得的表。

[0060] 图2-1为D-丝氨酸的血清浓度的每个疾病样品的分布图。

[0061] 图2-2为L-丝氨酸的血清浓度的每个疾病样品的分布图。

[0062] 图2-3为D-苏氨酸的血清浓度的每个疾病样品的分布图。

[0063] 图2-4为L-苏氨酸的血清浓度的每个疾病样品的分布图。

[0064] 图2-5为D-丙氨酸的血清浓度的每个疾病样品的分布图。

[0065] 图2-6为L-丙氨酸的血清浓度的每个疾病样品的分布图。

[0066] 图3-1为丝氨酸的样品的D-体量相对于D-体和L-体的量之和的百分率(%D)的分布图。

[0067] 图3-2为苏氨酸的样品的D-体量相对于D-体和L-体的量之和的百分率(%D)的分布图。

[0068] 图3-3为丙氨酸的样品的D-体量相对于D-体和L-体的量之和的百分率(%D)的分布图。

[0069] 图4-1为扩张型心肌病模型小鼠 (MLP-KO小鼠, 以下, 称为“疾病”。) 3只、与对照正常小鼠 (以下, 称为“正常”。) 4只的尿中的D-丝氨酸浓度的平均值和标准误差的棒图。纵轴为D-丝氨酸浓度 (纳摩尔/mL)。

[0070] 图4-2为扩张型心肌病模型小鼠 (以下, 称为“疾病”。) 3只、与对照正常小鼠 (以下, 称为“正常”。) 4只的尿中的L-丝氨酸浓度的平均值和标准误差的棒图。纵轴为L-丝氨酸浓度 (纳摩尔/mL)。

[0071] 图4-3为扩张型心肌病模型小鼠 (以下, 称为“疾病”。) 3只、与对照正常小鼠 (以下, 称为“正常”。) 4只的尿中的总丝氨酸浓度 (D-丝氨酸浓度和L-丝氨酸浓度之和) 的平均值和标准误差的棒图。纵轴为总丝氨酸浓度 (纳摩尔/mL)。

[0072] 图4-4为扩张型心肌病模型小鼠 (以下, 称为“疾病”。) 3只、与对照正常小鼠 (以下, 称为“正常”。) 4只的尿中的D-丝氨酸浓度相对于总丝氨酸浓度的百分率(%D)的平均值和标准误差的棒图。纵轴为%D。关于正常与疾病的显著性差异, 在Student的t检验中P小于0.02。

[0073] 图4-5为扩张型心肌病模型小鼠 (以下, 称为“疾病”。) 3只、与对照正常小鼠 (以下, 称为“正常”。) 4只的尿中的D-精氨酸浓度的平均值和标准误差的棒图。纵轴为D-精氨酸浓度 (纳摩尔/mL)。

[0074] 图4-6为扩张型心肌病模型小鼠 (以下, 称为“疾病”。) 3只、与对照正常小鼠 (以下, 称为“正常”。) 4只的尿中的L-精氨酸浓度的平均值和标准误差的棒图。纵轴为L-精氨酸浓度 (纳摩尔/mL)。关于正常与疾病的显著性差异, 在Student的t检验中P小于0.01。

[0075] 图4-7为扩张型心肌病模型小鼠 (以下, 称为“疾病”。) 3只、与对照正常小鼠 (以下, 称为“正常”。) 4只的尿中的总精氨酸浓度 (D-精氨酸浓度和L-精氨酸浓度之和) 的平均值和标准误差的棒图。纵轴为总精氨酸浓度 (纳摩尔/mL)。

[0076] 图4-8为扩张型心肌病模型小鼠 (以下, 称为“疾病”。) 3只、与对照正常小鼠 (以下, 称为“正常”。) 4只的尿中的D-谷氨酸浓度的平均值和标准误差的棒图。纵轴为D-谷氨酸浓度 (纳摩尔/mL)。关于正常与疾病的显著性差异, 在Student的t检验中P小于0.02。

[0077] 图4-9为扩张型心肌病模型小鼠 (以下, 称为“疾病”。) 3只、与对照正常小鼠 (以下, 称为“正常”。) 4只的尿中的L-谷氨酸浓度的平均值和标准误差的棒图。纵轴为L-谷氨酸浓度 (纳摩尔/mL)。

[0078] 图4-10为扩张型心肌病模型小鼠 (以下, 称为“疾病”。) 3只、与对照正常小鼠 (以下, 称为“正常”。) 4只的尿中的总谷氨酸浓度 (D-谷氨酸浓度和L-谷氨酸浓度之和) 的平均值和标准误差的棒图。纵轴为总谷氨酸浓度 (纳摩尔/mL)。

[0079] 图4-11为扩张型心肌病模型小鼠 (以下, 称为“疾病”。) 3只、与对照正常小鼠 (以下, 称为“正常”。) 4只的尿中的D-脯氨酸浓度的平均值和标准误差的棒图。纵轴为D-脯氨酸

浓度(纳摩尔/mL)。关于正常与疾病的显著性差异,在Student的t检验中P小于0.01。

[0080] 图4-12为扩张型心肌病模型小鼠(以下,称为“疾病”。)3只、与对照正常小鼠(以下,称为“正常”。)4只的尿中的L-脯氨酸浓度的平均值和标准误差的棒图。纵轴为L-脯氨酸浓度(纳摩尔/mL)。

[0081] 图4-13为扩张型心肌病模型小鼠(以下,称为“疾病”。)3只、与对照正常小鼠(以下,称为“正常”。)4只的尿中的总脯氨酸浓度(D-脯氨酸浓度和L-脯氨酸浓度之和)的平均值和标准误差的棒图。纵轴为总脯氨酸浓度(纳摩尔/mL)。

[0082] 图4-14为扩张型心肌病模型小鼠(以下,称为“疾病”。)3只、与对照正常小鼠(以下,称为“正常”。)4只的尿中的D-赖氨酸浓度的平均值和标准误差的棒图。纵轴为D-赖氨酸浓度(纳摩尔/mL)。关于正常与疾病的显著性差异,在Student的t检验中P小于0.01。

[0083] 图4-15为扩张型心肌病模型小鼠(以下,称为“疾病”。)3只、与对照正常小鼠(以下,称为“正常”。)4只的尿中的L-赖氨酸浓度的平均值和标准误差的棒图。纵轴为L-赖氨酸浓度(纳摩尔/mL)。

[0084] 图4-16为扩张型心肌病模型小鼠(以下,称为“疾病”。)3只、与对照正常小鼠(以下,称为“正常”。)4只的尿中的总赖氨酸浓度(D-赖氨酸浓度和L-赖氨酸浓度之和)的平均值和标准误差的棒图。纵轴为总赖氨酸浓度(纳摩尔/mL)。

[0085] 图5-1为表示从9周龄HR-1小鼠摘出卵巢后的更年期模型小鼠(以下,称为“OVX”。)12只、与对相同周龄的雌小鼠不进行卵巢摘出而仅进行了皮肤的切开和缝合的对照小鼠(以下,称为“sham”。)6只的体重的平均值和标准偏差的变化的图。纵轴表示小鼠的体重(克)。涂黑和斜线影线的棒图分别表示施行手术前的9周龄小鼠、与施行手术后第1周(10周龄)、第2周(11周龄)、第3周(12周龄)、第4周(13周龄)的更年期模型小鼠(OVX)和对照小鼠(sham)的体重的平均值和标准偏差。关于更年期模型小鼠(OVX)和对照小鼠(sham)的体重的显著性差异,在Student的t检验中P小于0.05(*)或小于0.01(**)。对于摘出卵巢后的更年期模型小鼠,从术后第2周起体重与对照小鼠相比显著地增加,显示出更年期模型小鼠制作成功了。

[0086] 图5-2为表示更年期模型小鼠(OVX)3只中的第1只(OVX-3)的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的表。甘氨酸由于不存在光学异构体,因此记载于L体的栏中。氨基酸全部通过NBD-F而被荧光衍生物化,使用本发明的全部氨基酸光学异构体含量分析装置进行了解析。色氨酸由于NBD衍生物的灵敏度低,因此在这次解析中设为nd。关于半胱氨酸,由于通过空气氧化而生成胱氨酸,因此作为半胱氨酸的含量极其低。因此在这次解析中设为nd。

[0087] 图5-3为表示更年期模型小鼠(OVX)3只中的第2只(OVX-4)的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的表。甘氨酸由于不存在光学异构体,因此记载于L体的栏中。氨基酸全部通过NBD-F而被荧光衍生物化,使用本发明的全部氨基酸光学异构体含量分析装置进行了解析。色氨酸由于NBD衍生物的灵敏度低,因此在这次解析中设为nd。关于半胱氨酸,由于通过空气氧化而生成胱氨酸,因此作为半胱氨酸的含量极其低。因此在这次解析中设为nd。

[0088] 图5-4为表示更年期模型小鼠(OVX)3只中的第3只(OVX-5)的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的表。甘氨酸由于不存在光学异构体,因此记载于L体的栏中。氨基酸

全部通过NBD-F而被荧光衍生物化,使用本发明的全部氨基酸光学异构体含量分析装置进行了解析。色氨酸由于NBD衍生物的灵敏度低,因此在这次解析中设为nd。关于半胱氨酸,由于通过空气氧化而生成胱氨酸,因此作为半胱氨酸的含量极其低。因此在这次解析中设为nd。

[0089] 图5-5为表示对照小鼠(sham)4只中的第1只(Sham-16)的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的表。甘氨酸由于不存在光学异构体,因此记载于L体的栏中。氨基酸全部通过NBD-F而被荧光衍生物化,使用本发明的全部氨基酸光学异构体含量分析装置进行了解析。色氨酸由于NBD衍生物的灵敏度低,因此在这次解析中设为nd。关于半胱氨酸,由于通过空气氧化而生成胱氨酸,因此作为半胱氨酸的含量极其低。因此在这次解析中设为nd。

[0090] 图5-6为表示对照小鼠(sham)4只中的第2只(Sham-17)的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的表。甘氨酸由于不存在光学异构体,因此记载于L体的栏中。氨基酸全部通过NBD-F而被荧光衍生物化,使用本发明的全部氨基酸光学异构体含量分析装置进行了解析。色氨酸由于NBD衍生物的灵敏度低,因此在这次解析中设为nd。关于半胱氨酸,由于通过空气氧化而生成胱氨酸,因此作为半胱氨酸的含量极其低。因此在这次解析中设为nd。

[0091] 图5-7为表示对照小鼠(sham)4只中的第3只(Sham-19)的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的表。甘氨酸由于不存在光学异构体,因此记载于L体的栏中。氨基酸全部通过NBD-F而被荧光衍生物化,使用本发明的全部氨基酸光学异构体含量分析装置进行了解析。色氨酸由于NBD衍生物的灵敏度低,因此在这次解析中设为nd。关于半胱氨酸,由于通过空气氧化而生成胱氨酸,因此作为半胱氨酸的含量极其低。因此在这次解析中设为nd。

[0092] 图5-8为表示对照小鼠(sham)4只中的第4只(Sham-20)的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的表。甘氨酸由于不存在光学异构体,因此记载于L体的栏中。氨基酸全部通过NBD-F而被荧光衍生物化,使用本发明的全部氨基酸光学异构体含量分析装置进行了解析。色氨酸由于NBD衍生物的灵敏度低,因此在这次解析中设为nd。关于半胱氨酸,由于通过空气氧化而生成胱氨酸,因此作为半胱氨酸的含量极其低。因此在这次解析中设为nd。

[0093] 图5-9为将更年期模型小鼠(OVX)3只和对照小鼠(sham)4只的尿中的D-氨基酸含量进行比较的表。关于D-天冬氨酸,与更年期模型小鼠(OVX)相比对照小鼠(sham)低,关于显著性差异,在Student的t检验中P为0.015。

[0094] 图5-10为将更年期模型小鼠(OVX)3只和对照小鼠(sham)4只的尿中的L-氨基酸含量进行比较的表。关于L-组氨酸和L-苯基丙氨酸,与对照小鼠(sham)相比更年期模型小鼠(OVX)低,关于显著性差异,在Student的t检验中P分别为0.017和0.037。

[0095] 图5-11为将更年期模型小鼠(OVX)3只和对照小鼠(sham)4只的尿中的各氨基酸的D-体浓度相对于D-体浓度和L-体的浓度之和的百分率(%D)进行比较的表。关于苏氨酸和异亮氨酸,生物体内的D-体成为别体,因此%D作为D-别体浓度相对于D-别体浓度和L-体浓度之和的百分率来评价。关于D-天冬氨酸,与对照小鼠(sham)相比更年期模型小鼠(OVX)低,关于显著性差异,在Student的t检验中P为0.002。

[0096] 图5-12为将更年期模型小鼠(OVX)3只和对照小鼠(sham)4只的尿中的各D-氨基酸浓度相对于全部L-氨基酸的浓度之和的百分率(%D/总L)进行比较的表。关于D-天冬氨酸,与对照小鼠(sham)相比更年期模型小鼠(OVX)低,关于显著性差异,在Student的t检验中P为0.005。

[0097] 图5-13为将更年期模型小鼠 (OVX) 3只和对照小鼠 (sham) 4只的尿中的各D-氨基酸浓度相对于全部D-氨基酸的浓度之和的百分率(%D/总D) 进行比较的表。关于D-天冬氨酸, 与对照小鼠 (sham) 相比更年期模型小鼠 (OVX) 低, 关于显著性差异, 在Student的t检验中P为0.017。

[0098] 图5-14为将更年期模型小鼠 (OVX) 3只和对照小鼠 (sham) 4只的尿中的各D-氨基酸浓度相对于D-谷氨酸浓度的百分率(%D/D-Glu) 进行比较的表。D-天冬氨酸为酸性D-氨基酸, 因此以被认为受到同样的代谢的D-谷氨酸浓度进行校正后评价。即使是%D/D-Glu, 关于D-天冬氨酸, 与对照小鼠 (sham) 相比更年期模型小鼠 (OVX) 低, 关于显著性差异, 在Student的t检验中P为0.006。

[0099] 图6-1为表示移植了 2×10^7 个肉瘤细胞的ICR系雄6周龄小鼠中, 移植3周后确认了外植的肿瘤的生长的个体3只中的第1只 (S3) 的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的表。甘氨酸由于不存在光学异构体, 因此记载于L体的栏中。氨基酸全部通过NBD-F而被荧光衍生物化, 使用本发明的全部氨基酸光学异构体含量分析装置进行了解析。色氨酸由于NBD衍生物的灵敏度低, 因此在这次解析中设为nd。关于半胱氨酸, 由于通过空气氧化而生成胱氨酸, 因此作为半胱氨酸的含量极其低。因此在这次解析中设为nd。

[0100] 图6-2为表示移植了 2×10^7 个肉瘤细胞的ICR系雄6周龄小鼠中, 移植3周后确认了外植的肿瘤的生长的个体3只中的第2只 (S4) 的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的表。甘氨酸由于不存在光学异构体, 因此记载于L体的栏中。氨基酸全部通过NBD-F而被荧光衍生物化, 使用本发明的全部氨基酸光学异构体含量分析装置进行了解析。色氨酸由于NBD衍生物的灵敏度低, 因此在这次解析中设为nd。关于半胱氨酸, 由于通过空气氧化而生成胱氨酸, 因此作为半胱氨酸的含量极其低。因此在这次解析中设为nd。

[0101] 图6-3为表示移植了 2×10^7 个肉瘤细胞的ICR系雄6周龄小鼠中, 移植3周后确认了外植的肿瘤的生长的个体3只中的第3只 (S5) 的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的表。甘氨酸由于不存在光学异构体, 因此记载于L体的栏中。氨基酸全部通过NBD-F而被荧光衍生物化, 使用本发明的全部氨基酸光学异构体含量分析装置进行了解析。色氨酸由于NBD衍生物的灵敏度低, 因此在这次解析中设为nd。关于半胱氨酸, 由于通过空气氧化而生成胱氨酸, 因此作为半胱氨酸的含量极其低。因此在这次解析中设为nd。

[0102] 图6-4为表示作为肉瘤移植小鼠的对照实验而在相同环境下饲养的ICR系雄9周龄小鼠个体3只中的第1只 (C3) 的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的表。甘氨酸由于不存在光学异构体, 因此记载于L体的栏中。氨基酸全部通过NBD-F而被荧光衍生物化, 使用本发明的全部氨基酸光学异构体含量分析装置进行了解析。色氨酸由于NBD衍生物的灵敏度低, 因此在这次解析中设为nd。关于半胱氨酸, 由于通过空气氧化而生成胱氨酸, 因此作为半胱氨酸的含量极其低。因此在这次解析中设为nd。

[0103] 图6-5为表示作为肉瘤移植小鼠的对照实验而在相同环境下饲养的ICR系雄9周龄小鼠个体3只中的第2只 (C4) 的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的表。甘氨酸由于不存在光学异构体, 因此记载于L体的栏中。氨基酸全部通过NBD-F而被荧光衍生物化, 使用本发明的全部氨基酸光学异构体含量分析装置进行了解析。色氨酸由于NBD衍生物的灵敏度低, 因此在这次解析中设为nd。关于半胱氨酸, 由于通过空气氧化而生成胱氨酸, 因此作为半胱氨酸的含量极其低。因此在这次解析中设为nd。

[0104] 图6-6为表示作为肉瘤移植小鼠的对照实验而在相同环境下饲养的ICR系雄9周龄小鼠个体3只中的第3只(C5)的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的表。甘氨酸由于不存在光学异构体,因此记载于L体的栏中。氨基酸全部通过NBD-F而被荧光衍生物化,使用本发明的全部氨基酸光学异构体含量分析装置进行了解析。色氨酸由于NBD衍生物的灵敏度低,因此在这次解析中设为nd。关于半胱氨酸,由于通过空气氧化而生成胱氨酸,因此作为半胱氨酸的含量极其低。因此在这次解析中设为nd。

[0105] 图6-7为将肉瘤移植小鼠3只(S3、S4和S5)和对照小鼠(C3、C4和C5)3只的尿中的D-氨基酸含量进行比较的表。关于D-精氨酸,与对照小鼠相比肉瘤移植小鼠高,关于显著性差异,在Student的t检验中P为0.008。

[0106] 图6-8为将肉瘤移植小鼠3只(S3、S4和S5)和对照小鼠(C3、C4和C5)3只的尿中的L-氨基酸含量进行比较的表。

[0107] 图6-9为将肉瘤移植小鼠3只(S3、S4和S5)和对照小鼠(C3、C4和C5)3只的尿中的各氨基酸的D-体浓度相对于D-体浓度和L-体的浓度之和的百分率(%D)进行比较的表。肉瘤移植小鼠的丝氨酸的%D比对照小鼠低,关于显著性差异,在Student的t检验中P为0.016。

[0108] 图6-10为将肉瘤移植小鼠3只(S3、S4和S5)和对照小鼠(C3、C4和C5)3只的尿中的各D-氨基酸浓度相对于全部L-氨基酸的浓度之和的百分率(%D/总L)进行比较的表。

[0109] 图6-11为将肉瘤移植小鼠3只(S3、S4和S5)和对照小鼠(C3、C4和C5)3只的尿中的各D-氨基酸浓度相对于全部D-氨基酸的浓度之和的百分率(%D/总D)进行比较的表。关于D-天冬酰胺和D-精氨酸,有与对照小鼠相比肉瘤移植小鼠高的倾向,关于D-精氨酸的显著性差异,在Student的t检验中P为0.035。

[0110] 图6-12为将肉瘤移植小鼠3只(S3、S4和S5)和对照小鼠(C3、C4和C5)3只的尿中的各D-氨基酸浓度相对于D-天冬酰胺浓度的百分率(%D/D-Asn)进行比较的表。由于D-天冬酰胺在哺乳类尿中较高浓度地存在,以及相对于总D-氨基酸浓度的比率最稳定,因此作为尿中浓度的校正的指标使用。关于D-精氨酸,有与对照小鼠相比肉瘤移植小鼠高的倾向,关于显著性差异,在Student的t检验中P为0.016。

[0111] 图7-1为阿尔茨海默病模型小鼠(淀粉样β前体蛋白质高表达转基因小鼠Tg2576半合子雄8周龄小鼠,以下,称为“hemi”。)3只、与对照正常小鼠(C57BL,以下,称为“Wild”。)3只的尿中的D-丝氨酸浓度(D-Ser)、L-丝氨酸浓度(L-Ser)和两者合计(Ser)的平均值和标准误差的棒图。纵轴为浓度(纳摩尔/mL)。

[0112] 图7-2为阿尔茨海默病模型小鼠(hemi)3只、与对照正常小鼠(Wild)3只的尿中的D-丝氨酸浓度相对于总丝氨酸浓度的百分率(%D)的平均值和标准误差的棒图。纵轴为%D。

[0113] 图7-3为阿尔茨海默病模型小鼠(hemi)3只、与对照正常小鼠(Wild)3只的尿中的D-丝氨酸相对于D-别苏氨酸浓度的相对比(D-Ser/D-allo-Thr),或尿中的D-丝氨酸相对于D-别异亮氨酸浓度的相对比(D-Ser/D-allo-Ile)的图。关于尿中的D-丝氨酸相对于D-别苏氨酸浓度的相对比,尿中的D-丝氨酸相对于D-别异亮氨酸浓度的相对比,都是阿尔茨海默病模型小鼠比对照小鼠高,关于显著性差异,在Student的t检验中P都小于0.01。

[0114] 图7-4为阿尔茨海默病模型小鼠(hemi)3只、与对照正常小鼠(Wild)3只的尿中的D-丙氨酸浓度(D-Ala)、L-丙氨酸浓度(L-Ala)和两者合计(Ala)的平均值和标准误差的棒

图。纵轴为浓度(纳摩尔/mL)。关于尿中的D-丙氨酸浓度,阿尔茨海默病模型小鼠比对照正常小鼠高,关于显著性差异,在Student的t检验中P小于0.01。

[0115] 图7-5为阿尔茨海默病模型小鼠(hemi)3只、与对照正常小鼠(Wild)3只的尿中的D-丙氨酸浓度相对于总丙氨酸浓度的百分率(%D)的平均值和标准误差的棒图。纵轴为%D。关于尿中的D-丙氨酸浓度相对于总丙氨酸浓度的百分率(%D),阿尔茨海默病模型小鼠比对照正常小鼠高,关于显著性差异,在Student的t检验中P小于0.01。

[0116] 图7-6为阿尔茨海默病模型小鼠(hemi)3只、与对照正常小鼠(Wild)3只的尿中的D-蛋氨酸浓度(D-Met)、L-蛋氨酸浓度(L-Met)和两者合计(Met)的平均值和标准误差的棒图。纵轴为浓度(纳摩尔/mL)。关于尿中的D-Met浓度,有阿尔茨海默病模型小鼠比对照正常小鼠高的倾向。

[0117] 图7-7为阿尔茨海默病模型小鼠(hemi)3只、与对照正常小鼠(Wild)3只的尿中的D-蛋氨酸浓度相对于总丝氨酸浓度的百分率(%D)的平均值和标准误差的棒图。纵轴为%D。

[0118] 图7-8为阿尔茨海默病模型小鼠(hemi)3只、与对照正常小鼠(Wild)3只的尿中的D-蛋氨酸相对于D-别苏氨酸浓度的相对比(D-Met/D-allo-Thr)或尿中的D-蛋氨酸相对于D-别异亮氨酸浓度的相对比(D-Met/D-allo-Ile)的图。关于尿中的D-蛋氨酸相对于D-别苏氨酸浓度的相对比、尿中的D-蛋氨酸相对于D-别异亮氨酸浓度的相对比,都是阿尔茨海默病模型小鼠比对照小鼠高,关于显著性差异,在Student的t检验中P都小于0.05。

[0119] 图7-9为阿尔茨海默病模型小鼠(hemi)3只、与对照正常小鼠(Wild)3只的尿中的D-亮氨酸浓度(D-Leu)、L-亮氨酸浓度(L-Leu)和两者合计(Leu)的平均值和标准误差的棒图。纵轴为浓度(纳摩尔/mL)。

[0120] 图7-10为阿尔茨海默病模型小鼠(hemi)3只、与对照正常小鼠(Wild)3只的尿中的D-亮氨酸浓度相对于总丝氨酸浓度的百分率(%D)的平均值和标准误差的棒图。纵轴为%D。

[0121] 图7-11为阿尔茨海默病模型小鼠(hemi)3只、与对照正常小鼠(Wild)3只的尿中的D-亮氨酸相对于D-别苏氨酸浓度的相对比(D-Leu/D-allo-Thr)或尿中的D-亮氨酸相对于D-别异亮氨酸浓度的相对比(D-Leu/D-allo-Ile)的图。关于尿中的D-亮氨酸相对于D-别苏氨酸浓度的相对比、尿中的D-亮氨酸相对于D-别异亮氨酸浓度的相对比,都是阿尔茨海默病模型小鼠比对照小鼠高,关于显著性差异,在Student的t检验中P分别为小于0.05和小于0.01。

[0122] 图7-12为阿尔茨海默病模型小鼠(hemi)3只、与对照正常小鼠(Wild)3只的尿中的D-天冬氨酸浓度(D-Asp)、L-天冬氨酸浓度(L-Asp)和两者合计(Asp)的平均值和标准误差的棒图。纵轴为浓度(纳摩尔/mL)。关于尿中的D-天冬氨酸浓度,阿尔茨海默病模型小鼠比对照正常小鼠低,关于显著性差异,在Student的t检验中P小于0.05。

[0123] 图7-13为阿尔茨海默病模型小鼠(hemi)3只、与对照正常小鼠(Wild)3只的尿中的D-天冬氨酸浓度相对于总天冬氨酸浓度的百分率(%D)的平均值和标准误差的棒图。纵轴为%D。

[0124] 图7-14为阿尔茨海默病模型小鼠(hemi)3只、与对照正常小鼠(Wild)3只的尿中的D-苯基丙氨酸浓度(D-Phe)、L-苯基丙氨酸浓度(L-Phe)和两者合计(Phe)的平均值和标准

误差的棒图。纵轴为浓度(纳摩尔/mL)。

[0125] 图7-15为阿尔茨海默病模型小鼠(hemi)3只、与对照正常小鼠(Wild)3只的尿中的D-苯基丙氨酸浓度相对于总苯基丙氨酸浓度的百分率(%D)的平均值和标准误差的棒图。纵轴为%D。

[0126] 图7-16为阿尔茨海默病模型小鼠(hemi)3只、与对照正常小鼠(Wild)3只的尿中的D-苯基丙氨酸相对于D-别苏氨酸浓度的相对比(D-Phe/D-allo-Thr)或尿中的D-苯基丙氨酸相对于D-别异亮氨酸浓度的相对比(D-Phe/D-allo-Ile)的图。关于尿中的D-苯基丙氨酸相对于D-别异亮氨酸浓度的相对比,阿尔茨海默病模型小鼠比对照小鼠高,关于显著性差异,在Student的t检验中P小于0.05。

[0127] 图8-1为表示D-氨基酸氧化酶(DAO)野生型小鼠(ddY/DAO+,以下,称为“DAO+/+”)个体3只中的第1只(DAO+/+1)的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的表。甘氨酸由于不存在光学异构体,因此记载于L体的栏中。氨基酸全部通过NBD-F而被荧光衍生物化,使用本发明的全部氨基酸光学异构体含量分析装置进行了解析。色氨酸由于NBD衍生物的灵敏度低,因此在这次解析中设为nd。关于半胱氨酸,由于通过空气氧化而生成胱氨酸,因此作为半胱氨酸的含量极其低。因此在这次解析中设为nd。

[0128] 图8-2为表示D-氨基酸氧化酶(DAO)野生型小鼠(ddY/DAO+,以下,称为“DAO+/+”)个体3只中的第2只(DAO+/+2)的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的表。甘氨酸由于不存在光学异构体,因此记载于L体的栏中。氨基酸全部通过NBD-F而被荧光衍生物化,使用本发明的全部氨基酸光学异构体含量分析装置进行了解析。色氨酸由于NBD衍生物的灵敏度低,因此在这次解析中设为nd。关于半胱氨酸,由于通过空气氧化而生成胱氨酸,因此作为半胱氨酸的含量极其低。因此在这次解析中设为nd。

[0129] 图8-3为表示D-氨基酸氧化酶(DAO)野生型小鼠(ddY/DAO+,以下,称为“DAO+/+”)个体3只中的第3只(DAO+/+3)的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的表。甘氨酸由于不存在光学异构体,因此记载于L体的栏中。氨基酸全部通过NBD-F而被荧光衍生物化,使用本发明的全部氨基酸光学异构体含量分析装置进行了解析。色氨酸由于NBD衍生物的灵敏度低,因此在这次解析中设为nd。关于半胱氨酸,由于通过空气氧化而生成胱氨酸,因此作为半胱氨酸的含量极其低。因此在这次解析中设为nd。

[0130] 图8-4为表示D-氨基酸氧化酶(DAO)缺损小鼠(ddY/DAO-,以下,称为“DAO-/-”)个体3只中的第1只(DAO-/-1)的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的表。甘氨酸由于不存在光学异构体,因此记载于L体的栏中。氨基酸全部通过NBD-F而被荧光衍生物化,使用本发明的全部氨基酸光学异构体含量分析装置进行了解析。色氨酸由于NBD衍生物的灵敏度低,因此在这次解析中设为nd。关于半胱氨酸,由于通过空气氧化而生成胱氨酸,因此作为半胱氨酸的含量极其低。因此在这次解析中设为nd。

[0131] 图8-5为表示D-氨基酸氧化酶(DAO)缺损小鼠(ddY/DAO-,以下,称为“DAO-/-”)个体3只中的第2只(DAO-/-2)的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的表。甘氨酸由于不存在光学异构体,因此记载于L体的栏中。氨基酸全部通过NBD-F而被荧光衍生物化,使用本发明的全部氨基酸光学异构体含量分析装置进行了解析。色氨酸由于NBD衍生物的灵敏度低,因此在这次解析中设为nd。关于半胱氨酸,由于通过空气氧化而生成胱氨酸,因此作为半胱氨酸的含量极其低。因此在这次解析中设为nd。

[0132] 图8-6为表示D-氨基酸氧化酶(DAO)缺损小鼠(ddY/DAO⁻,以下,称为“DAO^{-/-}”)个体3只中的第3只(DAO^{-/-}3)的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的表。甘氨酸由于不存在光学异构体,因此记载于L体的栏中。氨基酸全部通过NBD-F而被荧光衍生物化,使用本发明的全部氨基酸光学异构体含量分析装置进行了解析。色氨酸由于NBD衍生物的灵敏度低,因此在这次解析中设为nd。关于半胱氨酸,由于通过空气氧化而生成胱氨酸,因此作为半胱氨酸的含量极其低。因此在这次解析中设为nd。

[0133] 图8-7为将D-氨基酸氧化酶(DAO)野生型小鼠3只(DAO^{+/+}1、DAO^{+/+}2和DAO^{+/+}3)、与D-氨基酸氧化酶(DAO)缺损小鼠3只(DAO^{-/-}1、DAO^{-/-}2和DAO^{-/-}3)的尿中的D-氨基酸含量进行比较的表。关于D-丝氨酸、D-别苏氨酸、D-丙氨酸、D-脯氨酸、D-亮氨酸和D-苯基丙氨酸,与D-氨基酸氧化酶(DAO)野生型小鼠相比,DAO酶缺损小鼠显著地高。

[0134] 图8-8为将D-氨基酸氧化酶(DAO)野生型小鼠3只(DAO^{+/+}1、DAO^{+/+}2和DAO^{+/+}3)、与D-氨基酸氧化酶(DAO)缺损小鼠3只(DAO^{-/-}1、DAO^{-/-}2和DAO^{-/-}3)的尿中的L-氨基酸含量进行比较的表。

[0135] 图8-9为将D-氨基酸氧化酶(DAO)野生型小鼠3只(DAO^{+/+}1、DAO^{+/+}2和DAO^{+/+}3)、与D-氨基酸氧化酶(DAO)缺损小鼠3只(DAO^{-/-}1、DAO^{-/-}2和DAO^{-/-}3)的尿中的各氨基酸的D-体浓度相对于D-体浓度和L-体的浓度之和的百分率(%D)进行比较的表。关于D-丝氨酸、D-别苏氨酸、D-丙氨酸、D-脯氨酸、D-亮氨酸和D-苯基丙氨酸,与D-氨基酸氧化酶(DAO)野生型小鼠相比,DAO酶缺损小鼠显著地高。

[0136] 图8-10为将D-氨基酸氧化酶(DAO)野生型小鼠3只(DAO^{+/+}1、DAO^{+/+}2和DAO^{+/+}3)、与D-氨基酸氧化酶(DAO)缺损小鼠3只(DAO^{-/-}1、DAO^{-/-}2和DAO^{-/-}3)的尿中的各D-氨基酸浓度相对于全部L-氨基酸的浓度之和的百分率(%D/总L)进行比较的表。关于D-丝氨酸、D-别苏氨酸、D-丙氨酸、D-亮氨酸和D-苯基丙氨酸,与D-氨基酸氧化酶(DAO)野生型小鼠相比,DAO酶缺损小鼠显著地高。

[0137] 图8-11为将D-氨基酸氧化酶(DAO)野生型小鼠3只(DAO^{+/+}1、DAO^{+/+}2和DAO^{+/+}3)、与D-氨基酸氧化酶(DAO)缺损小鼠3只(DAO^{-/-}1、DAO^{-/-}2和DAO^{-/-}3)的尿中的各D-氨基酸浓度相对于全部D-氨基酸的浓度之和的百分率(%D/总D)进行比较的表。

[0138] 图8-12为将D-氨基酸氧化酶(DAO)野生型小鼠3只(DAO^{+/+}1、DAO^{+/+}2和DAO^{+/+}3)、与D-氨基酸氧化酶(DAO)缺损小鼠3只(DAO^{-/-}1、DAO^{-/-}2和DAO^{-/-}3)的尿中的各D-氨基酸浓度相对于D-天冬酰胺浓度的百分率(%D/D-Asn)进行比较的表。关于D-丝氨酸、D-别苏氨酸、D-丙氨酸、D-脯氨酸、D-亮氨酸和D-苯基丙氨酸,与D-氨基酸氧化酶(DAO)野生型小鼠相比,DAO酶缺损小鼠显著地高。

[0139] 图9-1为表示D-天冬氨酸氧化酶(DDO)野生型小鼠(DDO⁺)个体4只中的第1只的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的波形图。

[0140] 图9-2为表示D-天冬氨酸氧化酶(DDO)野生型小鼠(DDO⁺)个体4只中的第2只的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的波形图。

[0141] 图9-3为表示D-天冬氨酸氧化酶(DDO)野生型小鼠(DDO⁺)个体4只中的第3只的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的波形图。

[0142] 图9-4为表示D-天冬氨酸氧化酶(DDO)野生型小鼠(DDO⁺)个体4只中的第4只的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的波形图。

[0143] 图9-5为表示D-天冬氨酸氧化酶 (DDO) 缺损小鼠 (DDO-) 个体4只中的第1只的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的波形图。

[0144] 图9-6为表示D-天冬氨酸氧化酶 (DDO) 缺损小鼠 (DDO-) 个体4只中的第2只的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的波形图。

[0145] 图9-7为表示D-天冬氨酸氧化酶 (DDO) 缺损小鼠 (DDO-) 个体4只中的第3只的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的波形图。

[0146] 图9-8为表示D-天冬氨酸氧化酶 (DDO) 缺损小鼠 (DDO-) 个体4只中的第4只的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的波形图。

[0147] 图10-1为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠 (苯基丙氨酸羟化酶 (PAH) 突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} , 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各5只的血浆中的D-缬氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。

[0148] 图10-2为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠 (苯基丙氨酸羟化酶 (PAH) 突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} , 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各5只的血浆中的D-别异亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。

[0149] 图10-3为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠 (苯基丙氨酸羟化酶 (PAH) 突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} , 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各5只的血浆中的D-异亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。

[0150] 图10-4为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠 (苯基丙氨酸羟化酶 (PAH) 突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} , 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各5只的血浆中的D-亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。

[0151] 图10-5为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠 (苯基丙氨酸羟化酶 (PAH) 突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} , 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各5只的血浆中的D-苯基丙氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。关于显著性差异, p 小于0.01。

[0152] 图10-6为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠 (苯基丙氨酸羟化酶 (PAH) 突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} , 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各5只的血浆中的L-缬氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。

[0153] 图10-7为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠 (苯基丙氨酸羟化酶 (PAH) 突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} , 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各5只的血浆中的L-别异亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。

[0154] 图10-8为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠 (苯基丙氨酸羟化酶 (PAH) 突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} , 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各5只的血浆中的L-异亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。

[0155] 图10-9为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠 (苯基丙氨酸羟化酶 (PAH) 突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} , 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各5只的血浆中的L-亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。

[0156] 图10-10为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠 (苯基丙氨酸羟化酶 (PAH) 突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} , 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各5只的血浆中的L-苯基丙氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。关于显著性差异, p 小于0.01。

[0157] 图10-11为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠 (苯基丙氨酸羟化酶 (PAH) 突变小鼠,

Pah^{enu2}/Pah^{enu2},涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的D-缬氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。

[0158] 图10-12为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠,Pah^{enu2}/Pah^{enu2},涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的D-别异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。

[0159] 图10-13为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠,Pah^{enu2}/Pah^{enu2},涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的D-异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。

[0160] 图10-14为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠,Pah^{enu2}/Pah^{enu2},涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的D-亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。

[0161] 图10-15为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠,Pah^{enu2}/Pah^{enu2},涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的D-苯基丙氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。

[0162] 图10-16为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠,Pah^{enu2}/Pah^{enu2},涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的L-缬氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。

[0163] 图10-17为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠,Pah^{enu2}/Pah^{enu2},涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的L-别异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。

[0164] 图10-18为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠,Pah^{enu2}/Pah^{enu2},涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的L-异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。

[0165] 图10-19为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠,Pah^{enu2}/Pah^{enu2},涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的L-亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。

[0166] 图10-20为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠,Pah^{enu2}/Pah^{enu2},涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的L-苯基丙氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。关于显著性差异,p小于0.01。

[0167] 图11-1为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠,Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh},涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的血浆中的D-缬氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。

[0168] 图11-2为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠,Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh},涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的血浆中的D-别异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。

[0169] 图11-3为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠,Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh},涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的血浆中的D-异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。关于显著性差异,p小于0.05。

[0170] 图11-4为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠,Dbt^{tm1Geh}/

Dbt^{tm1Geh}, 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各5只的血浆中的D-亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。

[0171] 图11-5为表示枫糖尿症小鼠 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}, 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各5只的血浆中的D-苯基丙氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。

[0172] 图11-6为表示枫糖尿症小鼠 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}, 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各5只的血浆中的L-缬氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。关于显著性差异, p 小于0.01。

[0173] 图11-7为表示枫糖尿症小鼠 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}, 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各5只的血浆中的L-别异亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。关于显著性差异, p 小于0.01。

[0174] 图11-8为表示枫糖尿症小鼠 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}, 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各5只的血浆中的L-异亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。关于显著性差异, p 小于0.01。

[0175] 图11-9为表示枫糖尿症小鼠 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}, 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各5只的血浆中的L-亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。关于显著性差异, p 小于0.05。

[0176] 图11-10为表示枫糖尿症小鼠 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}, 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各5只的血浆中的L-苯基丙氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。

[0177] 图11-11为表示枫糖尿症小鼠 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, +/Dbt^{tm1Geh}, 涂灰) 和对照小鼠 (涂白) 各5只的血浆中的D-异亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。关于显著性差异, p 小于0.01。

[0178] 图11-12为表示枫糖尿症小鼠 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, +/Dbt^{tm1Geh}, 涂灰) 和对照小鼠 (涂白) 各5只的血浆中的L-缬氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。

[0179] 图11-13为表示枫糖尿症小鼠 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, +/Dbt^{tm1Geh}, 涂灰) 和对照小鼠 (涂白) 各5只的血浆中的L-别异亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。

[0180] 图11-14为表示枫糖尿症小鼠 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, +/Dbt^{tm1Geh}, 涂灰) 和对照小鼠 (涂白) 各5只的血浆中的L-异亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。

[0181] 图11-15为表示枫糖尿症小鼠 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, +/Dbt^{tm1Geh}, 涂灰) 和对照小鼠 (涂白) 各5只的血浆中的L-亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。

[0182] 图12-1为表示枫糖尿症小鼠 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}, 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各5只的尿中的D-缬氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。

[0183] 图12-2为表示枫糖尿症小鼠 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}, 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各5只的尿中的D-别异亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。

[0184] 图12-3为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠, $\text{Dbt}^{\text{tm1Geh}}/\text{Dbt}^{\text{tm1Geh}}$, 涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的D-异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。关于显著性差异, p 小于0.05。

[0185] 图12-4为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠, $\text{Dbt}^{\text{tm1Geh}}/\text{Dbt}^{\text{tm1Geh}}$, 涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的D-亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。

[0186] 图12-5为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠, $\text{Dbt}^{\text{tm1Geh}}/\text{Dbt}^{\text{tm1Geh}}$, 涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的D-苯基丙氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。

[0187] 图12-6为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠, $\text{Dbt}^{\text{tm1Geh}}/\text{Dbt}^{\text{tm1Geh}}$, 涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的L-缬氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。关于显著性差异, p 小于0.01。

[0188] 图12-7为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠, $\text{Dbt}^{\text{tm1Geh}}/\text{Dbt}^{\text{tm1Geh}}$, 涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的L-别异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。关于显著性差异, p 小于0.01。

[0189] 图12-8为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠, $\text{Dbt}^{\text{tm1Geh}}/\text{Dbt}^{\text{tm1Geh}}$, 涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的L-异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。关于显著性差异, p 小于0.05。

[0190] 图12-9为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠, $\text{Dbt}^{\text{tm1Geh}}/\text{Dbt}^{\text{tm1Geh}}$, 涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的L-亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。关于显著性差异, p 小于0.01。

[0191] 图12-10为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠, $\text{Dbt}^{\text{tm1Geh}}/\text{Dbt}^{\text{tm1Geh}}$, 涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的L-苯基丙氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。

[0192] 图12-11为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠, $+/ \text{Dbt}^{\text{tm1Geh}}$, 涂灰)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的D-异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。关于显著性差异, p 小于0.05。

[0193] 图12-12为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠, $+/ \text{Dbt}^{\text{tm1Geh}}$, 涂灰)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的L-缬氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。

[0194] 图12-13为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠, $+/ \text{Dbt}^{\text{tm1Geh}}$, 涂灰)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的L-别异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。

[0195] 图12-14为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠, $+/ \text{Dbt}^{\text{tm1Geh}}$, 涂灰)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的L-异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。

[0196] 图12-15为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠, $+/ \text{Dbt}^{\text{tm1Geh}}$, 涂灰)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的L-亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。

[0197] 图13-1为将对于各种疾病患者的各个最初样品的D-氨基酸的分析结果归纳而得的追加的表。

[0198] 图13-2为将对于各种疾病患者的各个最初样品的L-氨基酸的分析结果归纳而得

的追加的表。

具体实施方式

[0199] 以下所说明的本发明的实施例仅以例示作为目的,不限定本发明的技术范围。本发明的技术范围仅由权利要求的记载来限定。将不脱离本发明的宗旨作为条件,可以进行本发明的变更,例如,本发明的构成要件的追加、删除和置换。

[0200] 以下的实施例按照美国国立卫生研究所(National Institutes of Health (NIH))的指导原则,由资生堂研究中心的伦理委员会承认后实施。

[0201] 实施例1

[0202] 各种疾病患者来源的样品的氨基酸立体异构体的全分析(1)

[0203] 1.材料和方法

[0204] (1)样品

[0205] 健康人和各种疾病来源的血清样品由美国バイオサーブ社(BioServe Biotechnologies, Ltd, 美国, 马里兰州, Beltsville)获得。上述样品由被当前バイオサーブ社收购的GenomicCollaborative Inc. 社采集。采血在患者的医师的管理下进行,根据与美国的医疗保险的互通性和说明责任相关的法律(HIPAA)的文件中规定的采血者的同意已经确认。这次分析所用的样品的提供者中健康者选择男女各4名全体人员为50岁的白人,且没有研究对象疾病的既往症的人。肾脏病患者选择未并发糖尿病的人。痴呆患者选择诊断为阿尔茨海默病协会规定的7阶段的重症度的5期(每天的生活开始需要他人的辅助的阶段)的男性4名。大肠癌患者选择诊断为II期的男性4名。乳腺癌患者选择仅单侧发生并诊断为II期的女性4名。前列腺癌选择诊断为II期,未接受激素疗法和化学疗法的男性。肝损伤患者选择仅单侧发生并诊断为II期的女性。骨质疏松症患者选择女性。卵巢癌患者选择II期的女性。这次分析所用的样品的提供者中排除吸烟者。

[0206] (2)氨基酸立体异构体的全分析

[0207] 上述样品供于采用由财津等开发的D、L-氨基酸同步高灵敏度分析系统(日本特许第4291628号)的氨基酸立体异构体的全分析。各氨基酸的分析条件的详细情况在Hamase K.等, J. Chromatogr. A, 1143:105 (2007)、Hamase K., 等, J. Chromatogr. A, 1217:1056 (2010)、Miyoshi Y., 等, J. Chromatogr. B, 879:3184 (2011) 中说明。简言之,样品在其20倍容积的甲醇中,以4℃、3,500rpm、2分钟用微均质系统(Micro Smash MS-100R, 株式会社トミー精工)被均质化,以20,400×g进行10分钟离心。离心上清液10μL在40℃被减压干燥。在残渣中添加20μL的200mM硼酸钠缓冲液(pH8.0)和40mM NBD-F(4-氟-7-硝基-2,1,3-苯并噁二唑, 东京化成工业株式会社)的无水乙腈溶液5μL,在60℃加热2分钟。反应后,添加75μL的2%(v/v)三氟乙酸水溶液。该混合液的2μL供于HPLC系统(NANOSPACE SI-2, 株式会社资生堂, 参照Sasabe, J.等, Proc. Natl. Acad. Sci., 109:627 (2012) 的补充信息。)。简言之,反相分离用分析柱使用保温于40℃的自社制的整体ODS柱(内径759mm×0.53mm, 装填于石英玻璃毛细管)。流动相使用乙腈-三氟乙酸-水(容积比5:0.05:95)。流速为每分钟35μL。反相分离后,经由安装有150μL环的柱切换阀,目标的NBD化氨基酸分级自动地转移至对映选择性柱。对映异构体分离中,使用了作为手性选择剂采用(S)-萘基甘氨酸的スミキラル0A-2500S柱(内径250mm×1.5mm I.D., 自家填充, 材料为株式会社住化分析中心制)。荧光检测以激发

波长470nm、检测波长530nm实行。

[0208] 2. 结果

[0209] 图1为将对于健康者和各种疾病患者的各个最初样品的D-氨基酸的分析结果归纳而得的表。表的各行表示样品提供者的疾病名,各列表示被分析的D-氨基酸的种类。表中,ND表示检测限度以下。色氨酸、半胱氨酸和酪氨酸的列的粗的右上斜影线表示这些氨基酸在这次样品中不能定量。向上的箭头表示该样品与第1行的健康男性的样品相比氨基酸量高,向下的箭头表示与第1行的健康男性的样品相比该样品的氨基酸量低。细的右上斜影线(例如,肾脏病样品的天冬酰胺等)表示这些样品的氨基酸量相对于上述健康男性的样品的氨基酸量的比例为2倍以上(向上箭头)或1/2以下(向下箭头)。粗的左上斜影线(例如,肾脏病样品的谷氨酰胺等)表示这些样品的氨基酸量相对于上述健康男性的样品的氨基酸量的比例小于2倍(向上箭头)或小于1/2(向下箭头)。

[0210] 图1的肾脏病患者样品中与健康男性样品相比血清浓度高的D-氨基酸中,丝氨酸、D-别苏氨酸、苏氨酸、丙氨酸、脯氨酸和苯基丙氨酸为D-氨基酸氧化酶的底物,天冬氨酸和谷氨酰胺为D-天冬氨酸氧化酶的底物。此外,即使一样是D-氨基酸氧化酶的底物,组氨酸、精氨酸、蛋氨酸、缬氨酸、D-别异亮氨酸和异亮氨酸在肾脏病患者和健康男性中判断为血清浓度没有变化。此外,天冬氨酸和谷氨酸为D-天冬氨酸氧化酶的底物,在肾脏病患者和健康男性中判断为血清浓度没有变化。因此,肾脏病患者样品中与健康男性样品相比血清浓度高的D-氨基酸的种类,不能仅由以往已知的D-氨基酸的代谢酶的特异性来说明。前列腺癌患者样品中与健康男性样品相比血清浓度高的D-氨基酸为D-组氨酸和D-天冬酰胺,以及骨质疏松症患者样品中与健康男性样品相比血清浓度高的D-氨基酸为D-天冬酰胺,也不能仅由以往已知的D-氨基酸的代谢酶的特异性来说明。已知D-氨基酸氧化酶和D-天冬氨酸氧化酶都局部存在于肾脏的近曲小管。因此,对于肾脏病的患者而言,可以预测这些酶活性降低。在该情况下,可以认为成为这些酶的底物的D-氨基酸全部的分解被抑制,体内量上升。然而,实际上并不是全部的D-氨基酸,而是限于仅一部分D-氨基酸的体内量上升。其机理不清楚。暗示出这些疾病特异性的D-氨基酸的血清浓度的变化可以用于疾病的诊断。

[0211] 由图1观察到,大部分种类的D-氨基酸在健康男性和各种疾病患者中没有差异,对于一部分氨基酸,与健康男性相比高2倍以上或低1/2以下。因此首先,关注于与健康男性样品相比较多的D-氨基酸中观察到大的变化的肾脏病,对于相同疾病,详细地研究了4名提供者的样品。

[0212] 图2-1、图2-2、图2-3、图2-4、图2-5和图2-6分别为D-丝氨酸、L-丝氨酸、D-苏氨酸、L-苏氨酸、D-丙氨酸和L-丙氨酸的血清浓度的每个疾病样品的分布图。样品1为健康男性,样品2为肾脏病患者,样品3为痴呆患者,样品4为健康女性,样品5为大肠癌患者,以及样品6为乳癌患者。图2-1中显示,健康者的男性和女性、与痴呆、大肠癌和乳癌的D-丝氨酸的血清浓度基本上一定且低,与此相对肾脏病患者的D-丝氨酸的血清浓度比其它样品高至少2倍以上。图2-3中显示,健康者的男性和女性、与痴呆、大肠癌和乳癌的D-苏氨酸的血清浓度基本上一定且低,与此相对肾脏病患者的D-苏氨酸的血清浓度比其它样品高至少2倍以上。同样地图2-5中显示,健康者的男性和女性、与痴呆、大肠癌和乳癌的D-丙氨酸的血清浓度基本上一定且低,与此相对肾脏病患者的D-丙氨酸的血清浓度,4人中的3人比其它样品高至少2倍以上。与此相对图2-2、图2-4和图2-6中,对于L-丝氨酸、L-苏氨酸和L-丙氨酸,健康者

与这次研究的4种疾病患者的氨基酸量的分布都根据个体差异而分布范围宽。而且肾脏病患者的样品中,健常者的男女与其它疾病患者的样品相比有稍低的倾向,但作为整体,未确认到D-丝氨酸、D-苏氨酸和D-丙氨酸那样的显著的不同。

[0213] 由图2-1~图2-6明确的D-氨基酸血清浓度的特征在于,对于健常者的男性和女性的样品,D-氨基酸的血清浓度都非常低,偏差也小。这一点对于其它D-氨基酸而言也是相同的(未显示数据)。此外,患者样品的D-氨基酸的血清浓度,在未确认到与疾病相关的变化的情况下,与健常者的情况同样地,对于D-氨基酸,血清浓度都为非常低的量,偏差也小。这导致诊断时假阳性少,因此成为利用D-氨基酸量进行的诊断的有用性的重要依据。此外,以将疾病特异性地变化的D-氨基酸量与其它因子进行了组合的参数表示时,该其它因子本身与上述D-氨基酸量相比与疾病的相互关系低的情况下,实质上仅得到与仅基于上述D-氨基酸量进行诊断的相同诊断特性。

[0214] 图3-1、图3-2和图3-3分别为丝氨酸、苏氨酸和丙氨酸的样品的D-体量相对于D-体和L-体的量之和的百分率(%D)的分布图。图3-1中显示,健常者的男性和女性、与痴呆、大肠癌和乳癌的D-丝氨酸的血清浓度占丝氨酸的总血清浓度的百分率基本上一定且低,与此相对肾脏病患者的D-丝氨酸的血清浓度占丝氨酸的总血清浓度的百分率比其它样品高4倍以上。图3-2中显示,健常者的男性和女性、与痴呆、大肠癌和乳癌的D-苏氨酸的血清浓度占苏氨酸的总血清浓度的百分率基本上一定且低,与此相对肾脏病患者的D-苏氨酸的血清浓度占苏氨酸的总血清浓度的百分率比其它样品高4倍以上。同样地图3-3中显示,健常者的男性和女性、与痴呆、大肠癌和乳癌的D-丙氨酸的血清浓度占丙氨酸的总血清浓度的百分率为基本上一定的低值,与此相对肾脏病患者的D-丙氨酸的血清浓度占丙氨酸的总血清浓度的百分率,对于4人中的3人,比其它样品高4倍以上。

[0215] 实施例2

[0216] 小鼠疾病模型来源的样品的氨基酸立体异构体的全分析

[0217] 1.材料和方法

[0218] 1.1氨基酸立体异构体的全分析

[0219] 氨基酸立体异构体的全分析使用与实施例1中说明的D、L-氨基酸同步高灵敏度分析系统同样的系统,但不同点在于,输送泵使用了不具有缓冲器(ダンパー)的MS,通过采用MPS和低用量脱气器,可以大范围地选择第二维的流动相。

[0220] 1.2小鼠疾病模型

[0221] 本实施例中使用的小鼠疾病模型为扩张型心肌病模型小鼠、卵巢摘出后的更年期模型小鼠、肉瘤移植小鼠、阿尔茨海默病模型小鼠、DAO缺损小鼠和DDO缺损小鼠。以下对于各个小鼠详细地说明。使用小鼠的实验在九州大学大学院药学研究院进行。

[0222] 1.2.1扩张型心肌病模型小鼠

[0223] 作为心血管障碍的模型小鼠,使用了作为心肌构成蛋白质的1种的MLP(muscle LIM protein)缺损了的MLP-KO小鼠(Arber, S.等,Cell,88:393(1997))。获得扩张型心肌病模型小鼠(MLP-KO小鼠,以下,称为“疾病”。)雄8周龄3只、与对照正常小鼠(以下,称为“正常”。)雄8周龄4只的尿样品,分析了其全部氨基酸光学异构体含量。

[0224] 1.2.2更年期模型小鼠

[0225] 作为更年期模型小鼠,在麻醉下从HR-1小鼠9周龄雌摘出卵巢,缝合皮肤。也准备

了对相同周龄的雌小鼠不进行卵巢摘出而仅进行了皮肤的切开和缝合的对照实验的小鼠。测定施行手术前、和施行手术后第1周~第4周的体重。与对照小鼠进行比较,将确认了体重增大的个体作为更年期模型小鼠而供于尿中全部氨基酸光学异构体含量分析。

[0226] 1.2.3肉瘤移植小鼠

[0227] 作为肉瘤移植小鼠,准备移植了 2×10^7 个肉瘤细胞的ICR系雄6周龄小鼠。移植3周后确认了外植的肿瘤的生长的个体供于尿中全部氨基酸光学异构体含量分析。作为肉瘤移植小鼠的对照实验,在相同环境下饲养的ICR系雄9周龄小鼠个体供于尿中全部氨基酸光学异构体含量分析。

[0228] 1.2.4阿尔茨海默病模型小鼠

[0229] 作为阿尔茨海默病模型小鼠,淀粉样 β 前体蛋白质高表达转基因小鼠Tg2576 (Hsiao,K.等,Science,274:99 (1996))的半合子雄8周龄小鼠供于尿中全部氨基酸光学异构体含量分析。C57BL雄8周龄小鼠作为对照正常小鼠供于尿中全部氨基酸光学异构体含量分析。

[0230] 1.2.5D-氨基酸氧化酶(DAO)缺损小鼠

[0231] 作为D-氨基酸代谢相关酶活性变化模型之一,D-氨基酸氧化酶(DAO)缺损小鼠(Konno,R.等,Genetics 103:277 (1983),ddY/DAO-,以下,称为“DAO-/-”)雄8周龄的个体供于尿中全部氨基酸光学异构体含量分析。D-氨基酸氧化酶(DAO)野生型小鼠雄8周龄的个体作为对照小鼠供于尿中全部氨基酸光学异构体含量分析。

[0232] 1.2.6D-天冬氨酸氧化酶(DDO)缺损小鼠

[0233] 作为D-氨基酸代谢相关酶活性变化模型之一,D-天冬氨酸氧化酶(DDO)缺损小鼠(Huang,A.S.等,J.Neurosci.,2:2814 (2006),以下,称为“DDO-”)雄8周龄的个体供于尿中全部氨基酸光学异构体含量分析。D-天冬氨酸氧化酶(DDO)野生型(以下,称为“DDO+”)雄8周龄个体作为对照小鼠供于尿中全部氨基酸光学异构体含量分析。

[0234] 1.2.7苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠

[0235] 作为氨基酸代谢障碍模型小鼠之一,苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠,Pah^{enu2}/Pah^{enu2},Shedlovsky,A.等,Genetics134:1205 (1993))在SPF条件下饲养的25-35周龄的雄5只供于尿中全部氨基酸光学异构体含量分析。同一遗传背景的野生型等位基因的纯合子在SPF条件下饲养的25-35周龄的雄5只作为对照小鼠供于尿中全部氨基酸光学异构体含量分析。

[0236] 1.2.8枫糖尿症疾病模型小鼠

[0237] 作为氨基酸代谢障碍模型小鼠之一,(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠,Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh},Homanics G.E.等,BMC Med Genet,7:33 (2006)在SPF条件下饲养的8-10周龄的雄5只供于尿中全部氨基酸光学异构体含量分析。同一遗传背景的野生型等位基因的纯合子在SPF条件下饲养的8-10周龄的雄5只作为对照小鼠供于尿中全部氨基酸光学异构体含量分析。在一部分实验中,+ / Dbt^{tm1Geh}的杂合子在SPF条件下饲养的8-10周龄的雄5只作为中间型供于尿中全部氨基酸光学异构体含量分析。

[0238] 2. 结果

[0239] 2.1扩张型心肌病模型小鼠

[0240] 图4-1为扩张型心肌病模型小鼠(MLP-KO小鼠,以下,称为“疾病”)3只、与对照正

常小鼠(以下,称为“正常”。)4只的尿中的D-丝氨酸浓度的平均值和标准误差的棒图。纵轴为D-丝氨酸浓度(纳摩尔/mL)。图4-2表示扩张型心肌病模型小鼠3只、与对照正常小鼠4只的尿中的L-丝氨酸浓度的平均值和标准误差的棒图。纵轴为L-丝氨酸浓度(纳摩尔/mL)。图4-3为扩张型心肌病模型小鼠3只、与对照正常小鼠4只的尿中的总丝氨酸浓度(D-丝氨酸浓度和L-丝氨酸浓度之和)的平均值和标准误差的棒图。纵轴为总丝氨酸浓度(纳摩尔/mL)。图4-4表示扩张型心肌病模型小鼠3只、与对照正常小鼠4只的尿中的D-丝氨酸浓度相对于总丝氨酸浓度的百分率(%D)的平均值和标准误差的棒图。纵轴为%D。关于正常与疾病的显著性差异,在Student的t检验中P小于0.02。图4-5为扩张型心肌病模型小鼠3只、与对照正常小鼠4只的尿中的D-精氨酸浓度的平均值和标准误差的棒图。纵轴为D-精氨酸浓度(纳摩尔/mL)。图4-6为扩张型心肌病模型小鼠3只、与对照正常小鼠4只的尿中的L-精氨酸浓度的平均值和标准误差的棒图。纵轴为L-精氨酸浓度(纳摩尔/mL)。关于正常与疾病的显著性差异,在Student的t检验中P小于0.01。图4-7为扩张型心肌病模型小鼠3只、与对照正常小鼠4只的尿中的总精氨酸浓度(D-精氨酸浓度和L-精氨酸浓度之和)的平均值和标准误差的棒图。纵轴为总精氨酸浓度(纳摩尔/mL)。图4-8为扩张型心肌病模型小鼠3只、与对照正常小鼠4只的尿中的D-谷氨酸浓度的平均值和标准误差的棒图。纵轴为D-谷氨酸浓度(纳摩尔/mL)。关于正常与疾病的显著性差异,在Student的t检验中P小于0.02。图4-9为扩张型心肌病模型小鼠3只、与对照正常小鼠4只的尿中的L-谷氨酸浓度的平均值和标准误差的棒图。纵轴为L-谷氨酸浓度(纳摩尔/mL)。图4-10为扩张型心肌病模型小鼠3只、与对照正常小鼠4只的尿中的总谷氨酸浓度(D-谷氨酸浓度和L-谷氨酸浓度之和)的平均值和标准误差的棒图。纵轴为总谷氨酸浓度(纳摩尔/mL)。图4-11为扩张型心肌病模型小鼠3只、与对照正常小鼠4只的尿中的D-脯氨酸浓度的平均值和标准误差的棒图。纵轴为D-脯氨酸浓度(纳摩尔/mL)。关于正常与疾病的显著性差异,在Student的t检验中P小于0.01。图4-12为扩张型心肌病模型小鼠3只、与对照正常小鼠4只的尿中的L-脯氨酸浓度的平均值和标准误差的棒图。纵轴为L-脯氨酸浓度(纳摩尔/mL)。图4-13为扩张型心肌病模型小鼠3只、与对照正常小鼠4只的尿中的总脯氨酸浓度(D-脯氨酸浓度和L-脯氨酸浓度之和)的平均值和标准误差的棒图。纵轴为总脯氨酸浓度(纳摩尔/mL)。图4-14表示扩张型心肌病模型小鼠3只、与对照正常小鼠4只的尿中的D-赖氨酸浓度的平均值和标准误差的棒图。纵轴为D-赖氨酸浓度(纳摩尔/mL)。关于正常与疾病的显著性差异,在Student的t检验中P小于0.01。图4-15表示扩张型心肌病模型小鼠3只、与对照正常小鼠4只的尿中的L-赖氨酸浓度的平均值和标准误差的棒图。纵轴为L-赖氨酸浓度(纳摩尔/mL)。图4-16为扩张型心肌病模型小鼠3只、与对照正常小鼠4只的尿中的总赖氨酸浓度(D-赖氨酸浓度和L-赖氨酸浓度之和)的平均值和标准误差的棒图。由这些结果可知,D-丝氨酸浓度有在疾病群中比正常群低的倾向,但未确认到显著性差异。然而如果以%D进行评价,则D-丝氨酸的%D在疾病群中比正常群显著地低。L-精氨酸浓度在疾病群中比正常群显著地低。D-谷氨酸浓度在疾病群中比正常群显著地高。D-脯氨酸浓度在疾病群中比正常群显著地低。D-赖氨酸浓度在疾病群中比正常群显著地低。

[0241] 2.2更年期模型小鼠

[0242] 图5-1为表示从9周龄HR-1小鼠摘出卵巢后的更年期模型小鼠(以下,称为“OVX”。)12只、与对相同周龄的雌小鼠不进行卵巢摘出而仅进行了皮肤的切开和缝合的对照小鼠(以下,称为“sham”。)6只的体重的平均值和标准偏差的变化的图。纵轴表示小鼠的体重

(克)。涂黑和斜线影线的棒图分别表示施行手术前的9周龄小鼠、与施行手术后第1周(10周龄)、第2周(11周龄)、第3周(12周龄)、第4周(13周龄)的更年期模型小鼠(OVX)和对照小鼠(sham)的体重的平均值和标准偏差。关于更年期模型小鼠(OVX)和对照小鼠(sham)的体重的显著性差异,在Student的t检验中P小于0.05(*)或小于0.01(**)。对于摘出卵巢后的更年期模型小鼠,从术后第2周起体重与对照小鼠相比显著地增加,显示出更年期模型小鼠制作成功了。

[0243] 图5-2、5-3和5-4为分别表示更年期模型小鼠(OVX)3只中的第1只(OVX-3)、第2只(OVX-4)和第3只(OVX-5)的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的表。甘氨酸由于不存在光学异构体,因此记载于L体的栏中。氨基酸全部通过NBD-F而被荧光衍生物化,使用本发明的全部氨基酸光学异构体含量分析装置进行了解析。色氨酸由于NBD衍生物的灵敏度低,因此在这次解析中设为nd。关于半胱氨酸,由于通过空气氧化而生成胱氨酸,因此作为半胱氨酸的含量极其低。因此在这次解析中设为nd。图5-5、5-6、5-7和5-8为分别表示对照小鼠(sham)4只中的第1只(Sham-16)、第2只(Sham-17)、第3只(Sham-19)和第4只(Sham-20)的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的表。图5-9为将更年期模型小鼠(OVX)3只和对照小鼠(sham)4只的尿中的D-氨基酸含量进行比较的表。关于D-天冬氨酸,与更年期模型小鼠(OVX)相比对照小鼠(sham)低,关于显著性差异,在Student的t检验中P为0.015。图5-10为将更年期模型小鼠(OVX)3只和对照小鼠(sham)4只的尿中的L-氨基酸含量进行比较的表。关于L-组氨酸和L-苯基丙氨酸,与对照小鼠(sham)相比更年期模型小鼠(OVX)低,关于显著性差异,在Student的t检验中P分别为0.017和0.037。图5-11为将更年期模型小鼠(OVX)3只和对照小鼠(sham)4只的尿中的各氨基酸的D-体浓度相对于D-体浓度和L-体的浓度之和的百分率(%D)进行比较的表。关于苏氨酸和异亮氨酸,生物体内的D-体成为别体,因此%D作为D-别体浓度相对于D-别体浓度和L-体浓度之和的百分率进行评价。关于D-天冬氨酸,与对照小鼠(sham)相比更年期模型小鼠(OVX)低,关于显著性差异,在Student的t检验中P为0.002。图5-12为将更年期模型小鼠(OVX)3只和对照小鼠(sham)4只的尿中的各D-氨基酸浓度相对于总L-氨基酸的浓度之和的百分率(%D/总L)进行比较的表。关于D-天冬氨酸,与对照小鼠(sham)相比更年期模型小鼠(OVX)低,关于显著性差异,在Student的t检验中P为0.005。图5-13为将更年期模型小鼠(OVX)3只和对照小鼠(sham)4只的尿中的各D-氨基酸浓度相对于全部D-氨基酸的浓度之和的百分率(%D/总D)进行比较的表。关于D-天冬氨酸,与对照小鼠(sham)相比更年期模型小鼠(OVX)低,关于显著性差异,在Student的t检验中P为0.017。图5-14为将更年期模型小鼠(OVX)3只和对照小鼠(sham)4只的尿中的各D-氨基酸浓度相对于D-谷氨酸浓度的百分率(%D/D-Glu)进行比较的表。D-天冬氨酸为酸性D-氨基酸,因此以被认为是经受同样的代谢的D-谷氨酸浓度进行校正后评价。即使是%D/D-Glu,关于D-天冬氨酸,与对照小鼠(sham)相比更年期模型小鼠(OVX)也低,关于显著性差异,在Student的t检验中P为0.006。

[0244] 2.3肉瘤移植小鼠

[0245] 图6-1、6-2和6-3分别为表示移植了 2×10^7 个肉瘤细胞的ICR系雄6周龄小鼠,且移植3周后确认了外植的肿瘤的生长的个体3只中的第1只(S3)、第2只(S4)和第3只(S5)的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的表。甘氨酸由于不存在光学异构体,因此记载于L体的栏中。氨基酸全部通过NBD-F而被荧光衍生物化,使用本发明的全部氨基酸光学异构体

含量分析装置进行了解析。色氨酸由于NBD衍生物的灵敏度低,因此在这次解析中设为nd。关于半胱氨酸,由于通过空气氧化而生成胱氨酸,因此作为半胱氨酸的含量极其低。因此在这次解析中设为nd。图6-4、6-5和6-6分别表示作为肉瘤移植小鼠的对照实验而在相同环境下饲养的ICR系雄9周龄小鼠个体3只中的第1只(C3)、第2只(C4)和第3只(C5)的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的表。图6-7为将肉瘤移植小鼠3只(S3、S4和S5)和对照小鼠(C3、C4和C5)3只的尿中的D-氨基酸含量进行比较的表。图6-8为将肉瘤移植小鼠3只(S3、S4和S5)和对照小鼠(C3、C4和C5)3只的尿中的L-氨基酸含量进行比较的表。图6-9为将肉瘤移植小鼠3只(S3、S4和S5)和对照小鼠(C3、C4和C5)3只的尿中的各氨基酸的D-体浓度相对于D-体浓度和L-体的浓度之和的百分率(%D)进行比较的表。肉瘤移植小鼠的丝氨酸的%D比对照小鼠低,关于显著性差异,在Student的t检验中P为0.016。图6-10为将肉瘤移植小鼠3只(S3、S4和S5)和对照小鼠(C3、C4和C5)3只的尿中的各D-氨基酸浓度相对于全部L-氨基酸的浓度之和的百分率(%D/总L)进行比较的表。图6-11为将肉瘤移植小鼠3只(S3、S4和S5)和对照小鼠(C3、C4和C5)3只的尿中的各D-氨基酸浓度相对于全部D-氨基酸的浓度之和的百分率(%D/总D)进行比较的表。关于D-天冬酰胺和D-精氨酸,有与对照小鼠相比肉瘤移植小鼠高的倾向,关于D-精氨酸的显著性差异,在Student的t检验中P为0.035。图6-12为将肉瘤移植小鼠3只(S3、S4和S5)和对照小鼠(C3、C4和C5)3只的尿中的各D-氨基酸浓度相对于D-天冬酰胺浓度的百分率(%D/D-Asn)进行比较的表。D-天冬酰胺较高浓度地存在于哺乳类尿中,以及相对于总D-氨基酸浓度的比率最稳定,因此作为尿中浓度的校正的指标使用。关于D-精氨酸,有与对照小鼠相比肉瘤移植小鼠高的倾向,关于显著性差异,在Student的t检验中P为0.016。

[0246] 2.4阿尔茨海默病模型小鼠

[0247] 图7-1为阿尔茨海默病模型小鼠(淀粉样β前体蛋白质高表达转基因小鼠Tg2576半合子雄8周龄小鼠,以下,称为“hemi”。)3只、与对照正常小鼠(C57BL,以下,称为“Wild”。)3只的尿中的D-丝氨酸浓度(D-Ser)、L-丝氨酸浓度(L-Ser)和两者合计(Ser)的平均值和标准误差的棒图。纵轴为浓度(纳摩尔/mL)。图7-2为阿尔茨海默病模型小鼠(hemi)3只、与对照正常小鼠(Wild)3只的尿中的D-丝氨酸浓度相对于总丝氨酸浓度的百分率(%D)的平均值和标准误差的棒图。纵轴为%D。图7-3为阿尔茨海默病模型小鼠(hemi)3只、与对照正常小鼠(Wild)3只的尿中的D-丝氨酸相对于D-别苏氨酸浓度的相对比(D-Ser/D-allo-Thr)或尿中的D-丝氨酸相对于D-别异亮氨酸浓度的相对比(D-Ser/D-allo-Ile)的图。关于尿中的D-丝氨酸相对于D-别苏氨酸浓度的相对比、尿中的D-丝氨酸相对于D-别异亮氨酸浓度的相对比,都是阿尔茨海默病模型小鼠比对照小鼠高,关于显著性差异,在Student的t检验中P都小于0.01。图7-4为阿尔茨海默病模型小鼠(hemi)3只、与对照正常小鼠(Wild)3只的尿中的D-丙氨酸浓度(D-Ala)、L-丙氨酸浓度(L-Ala)和两者合计(Ala)的平均值和标准误差的棒图。纵轴为浓度(纳摩尔/mL)。关于尿中的D-丙氨酸浓度,阿尔茨海默病模型小鼠比对照正常小鼠高,关于显著性差异,在Student的t检验中P小于0.01。图7-5为阿尔茨海默病模型小鼠(hemi)3只、与对照正常小鼠(Wild)3只的尿中的D-丙氨酸浓度相对于总丙氨酸浓度的百分率(%D)的平均值和标准误差的棒图。纵轴为%D。关于尿中的D-丙氨酸浓度相对于总丙氨酸浓度的百分率(%D),阿尔茨海默病模型小鼠比对照正常小鼠高,关于显著性差异,在Student的t检验中P小于0.01。图7-6为阿尔茨海默病模型小鼠(hemi)3只、与对照正常小

鼠 (Wild) 3 只的尿中的 D-蛋氨酸浓度 (D-Met)、L-蛋氨酸浓度 (L-Met) 和两者合计 (Met) 的平均值和标准误差的棒图。纵轴为浓度 (纳摩尔/mL)。关于尿中的 D-Met 浓度, 有阿尔茨海默病模型小鼠比对照正常小鼠高的倾向。图 7-7 为阿尔茨海默病模型小鼠 (hemi) 3 只、与对照正常小鼠 (Wild) 3 只的尿中的 D-蛋氨酸浓度相对于总丝氨酸浓度的百分率 (%D) 的平均值和标准误差的棒图。纵轴为 %D。图 7-8 为阿尔茨海默病模型小鼠 (hemi) 3 只、与对照正常小鼠 (Wild) 3 只的尿中的 D-蛋氨酸相对于 D-别苏氨酸浓度的相对比 (D-Met/D-allo-Thr) 或尿中的 D-蛋氨酸相对于 D-别异亮氨酸浓度的相对比 (D-Met/D-allo-Ile) 的图。关于尿中的 D-蛋氨酸相对于 D-别苏氨酸浓度的相对比、尿中的 D-蛋氨酸相对于 D-别异亮氨酸浓度的相对比, 都是阿尔茨海默病模型小鼠比对照小鼠高, 关于显著性差异, 在 Student 的 t 检验中 P 都小于 0.05。图 7-9 为阿尔茨海默病模型小鼠 (hemi) 3 只、与对照正常小鼠 (Wild) 3 只的尿中的 D-亮氨酸浓度 (D-Leu)、L-亮氨酸浓度 (L-Leu) 和两者合计 (Leu) 的平均值和标准误差的棒图。纵轴为浓度 (纳摩尔/mL)。图 7-10 为阿尔茨海默病模型小鼠 (hemi) 3 只、与对照正常小鼠 (Wild) 3 只的尿中的 D-亮氨酸浓度相对于总丝氨酸浓度的百分率 (%D) 的平均值和标准误差的棒图。图 7-11 为阿尔茨海默病模型小鼠 (hemi) 3 只、与对照正常小鼠 (Wild) 3 只的尿中的 D-亮氨酸相对于 D-别苏氨酸浓度的相对比 (D-Leu/D-allo-Thr) 或尿中的 D-亮氨酸相对于 D-别异亮氨酸浓度的相对比 (D-Leu/D-allo-Ile) 的图。关于尿中的 D-亮氨酸相对于 D-别苏氨酸浓度的相对比、尿中的 D-亮氨酸相对于 D-别异亮氨酸浓度的相对比, 都是阿尔茨海默病模型小鼠比对照小鼠高, 关于显著性差异, 在 Student 的 t 检验中 P 分别小于 0.05 和小于 0.01。图 7-12 为阿尔茨海默病模型小鼠 (hemi) 3 只、与对照正常小鼠 (Wild) 3 只的尿中的 D-天冬氨酸浓度 (D-Asp)、L-天冬氨酸浓度 (L-Asp) 和两者合计 (Asp) 的平均值和标准误差的棒图。纵轴为浓度 (纳摩尔/mL)。关于尿中的 D-天冬氨酸浓度, 阿尔茨海默病模型小鼠比对照正常小鼠低, 关于显著性差异, 在 Student 的 t 检验中 P 小于 0.05。图 7-13 为阿尔茨海默病模型小鼠 (hemi) 3 只、与对照正常小鼠 (Wild) 3 只的尿中的 D-天冬氨酸浓度相对于总天冬氨酸浓度的百分率 (%D) 的平均值和标准误差的棒图。纵轴为 %D。图 7-14 为阿尔茨海默病模型小鼠 (hemi) 3 只、与对照正常小鼠 (Wild) 3 只的尿中的 D-苯基丙氨酸浓度 (D-Phe)、L-苯基丙氨酸浓度 (L-Phe) 和两者合计 (Phe) 的平均值和标准误差的棒图。纵轴为浓度 (纳摩尔/mL)。图 7-15 为阿尔茨海默病模型小鼠 (hemi) 3 只、与对照正常小鼠 (Wild) 3 只的尿中的 D-苯基丙氨酸浓度相对于总苯基丙氨酸浓度的百分率 (%D) 的平均值和标准误差的棒图。图 7-16 为阿尔茨海默病模型小鼠 (hemi) 3 只、与对照正常小鼠 (Wild) 3 只的尿中的 D-苯基丙氨酸相对于 D-别苏氨酸浓度的相对比 (D-Phe/D-allo-Thr) 或尿中的 D-苯基丙氨酸相对于 D-别异亮氨酸浓度的相对比 (D-Phe/D-allo-Ile) 的图。关于尿中的 D-苯基丙氨酸相对于 D-别异亮氨酸浓度的相对比, 阿尔茨海默病模型小鼠比对照小鼠高, 关于显著性差异, 在 Student 的 t 检验中 P 小于 0.05。

[0248] 2.5D-氨基酸氧化酶 (DAO) 缺损小鼠

[0249] 图 8-1、8-2 和 8-3 分别为表示 D-氨基酸氧化酶 (DAO) 野生型小鼠 (ddY/DAO⁺, 以下, 称为“DAO⁺/+”) 个体 3 只中的第 1 只 (DAO⁺/+1)、第 2 只 (DAO⁺/+2) 和第 3 只 (DAO⁺/+3) 的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的表。甘氨酸由于不存在光学异构体, 因此记载于 L 体的栏中。氨基酸全部通过 NBD-F 而被荧光衍生物化, 使用本发明的全部氨基酸光学异构体含量分析装置进行了解析。色氨酸由于 NBD 衍生物的灵敏度低, 因此在这次解析中设为 nd。关

于半胱氨酸,由于通过空气氧化而生成胱氨酸,因此作为半胱氨酸的含量极其低。因此在这次解析中设为nd。图8-4、8-5和8-6分别为表示D-氨基酸氧化酶(DAO)缺损小鼠(ddY/DAO-, 以下,称为“DAO-/-”)个体3只中的第1只(DAO-/-1)、第2只(DAO-/-2)和第3只(DAO-/-3)的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的表。甘氨酸由于不存在光学异构体,因此记载于L体的栏中。氨基酸全部通过NBD-F而被荧光衍生物化,使用本发明的全部氨基酸光学异构体含量分析装置进行了解析。色氨酸由于NBD衍生物的灵敏度低,因此在这次解析中设为nd。关于半胱氨酸,由于通过空气氧化而生成胱氨酸,因此作为半胱氨酸的含量极其低。因此在这次解析中设为nd。图8-7为将D-氨基酸氧化酶(DAO)野生型小鼠3只(DAO+/+1、DAO+/+2和DAO+/+3)、与D-氨基酸氧化酶(DAO)缺损小鼠3只(DAO-/-1、DAO-/-2和DAO-/-3)的尿中的D-氨基酸含量进行比较的表。关于D-丝氨酸、D-别苏氨酸、D-丙氨酸、D-脯氨酸、D-亮氨酸和D-苯基丙氨酸,与D-氨基酸氧化酶(DAO)野生型小鼠相比DAO酶缺损小鼠显著地高。图8-8为将D-氨基酸氧化酶(DAO)野生型小鼠3只(DAO+/+1、DAO+/+2和DAO+/+3)、与D-氨基酸氧化酶(DAO)缺损小鼠3只(DAO-/-1、DAO-/-2和DAO-/-3)的尿中的L-氨基酸含量进行比较的表。关于D-丝氨酸、D-别苏氨酸、D-丙氨酸、D-脯氨酸、D-亮氨酸和D-苯基丙氨酸,与D-氨基酸氧化酶(DAO)野生型小鼠相比DAO酶缺损小鼠显著地高。图8-9为将D-氨基酸氧化酶(DAO)野生型小鼠3只(DAO+/+1、DAO+/+2和DAO+/+3)、与D-氨基酸氧化酶(DAO)缺损小鼠3只(DAO-/-1、DAO-/-2和DAO-/-3)的尿中的各氨基酸的D-体浓度相对于D-体浓度和L-体的浓度之和的百分率(%D)进行比较的表。关于D-丝氨酸、D-别苏氨酸、D-丙氨酸、D-脯氨酸、D-亮氨酸和D-苯基丙氨酸,与D-氨基酸氧化酶(DAO)野生型小鼠相比DAO酶缺损小鼠显著地高。图8-10为将D-氨基酸氧化酶(DAO)野生型小鼠3只(DAO+/+1、DAO+/+2和DAO+/+3)、与D-氨基酸氧化酶(DAO)缺损小鼠3只(DAO-/-1、DAO-/-2和DAO-/-3)的尿中的各D-氨基酸浓度相对于全部L-氨基酸的浓度之和的百分率(%D/总L)进行比较的表。关于D-丝氨酸、D-别苏氨酸、D-丙氨酸、D-亮氨酸和D-苯基丙氨酸,与D-氨基酸氧化酶(DAO)野生型小鼠相比DAO酶缺损小鼠显著地高。图8-11为将D-氨基酸氧化酶(DAO)野生型小鼠3只(DAO+/+1、DAO+/+2和DAO+/+3)、与D-氨基酸氧化酶(DAO)缺损小鼠3只(DAO-/-1、DAO-/-2和DAO-/-3)的尿中的各D-氨基酸浓度相对于全部D-氨基酸的浓度之和的百分率(%D/总D)进行比较的表。图8-12为将D-氨基酸氧化酶(DAO)野生型小鼠3只(DAO+/+1、DAO+/+2和DAO+/+3)、与D-氨基酸氧化酶(DAO)缺损小鼠3只(DAO-/-1、DAO-/-2和DAO-/-3)的尿中的各D-氨基酸浓度相对于D-天冬酰胺浓度的百分率(%D/D-Asn)进行比较的表。关于D-丝氨酸、D-别苏氨酸、D-丙氨酸、D-脯氨酸、D-亮氨酸和D-苯基丙氨酸,与D-氨基酸氧化酶(DAO)野生型小鼠相比DAO酶缺损小鼠显著地高。

[0250] 2.6D-天冬氨酸氧化酶(DDO)缺损小鼠

[0251] 图9-1、9-2、9-3和9-4分别为表示D-天冬氨酸氧化酶(DDO)野生型小鼠(DDO+)个体4只中的第1只、第2只、第3只和第4只的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的波形图。图9-5、9-6、9-7和9-8分别为表示D-天冬氨酸氧化酶(DDO)缺损小鼠(DDO-)个体4只中的第1只、第2只、第3只和第4只的尿中全部氨基酸光学异构体含量分析结果的波形图。显示在DDO缺损小鼠的尿中,与野生型小鼠的尿中相比D-天冬酰胺浓度高,D-天冬氨酸和D-精氨酸的浓度也高。作为DDO酶的良好底物的D-谷氨酸在DDO缺损小鼠的尿中几乎未确认到。

[0252] 由以上的2.5和2.6的结果可知,由于作为D-氨基酸代谢酶的DAO和DDO的缺损,特

异性的D-氨基酸的浓度分别发生变化。即可以认为,通过控制它们的酶活性,可以控制特异性的D-氨基酸的浓度。

[0253] 2.7苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠

[0254] 图10-1为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} ,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的血浆中的D-缬氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。图10-2为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} ,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的血浆中的D-别异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。图10-3为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} ,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的血浆中的D-异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。图10-4为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} ,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的血浆中的D-亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。图10-5为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} ,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的血浆中的D-苯基丙氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。关于D-苯基丙氨酸浓度,与对照小鼠相比苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠高,关于显著性差异,P小于0.01。图10-6为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} ,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的血浆中的L-缬氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。图10-7为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} ,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的血浆中的L-别异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。图10-8为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} ,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的血浆中的L-异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。图10-9为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} ,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的血浆中的L-亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。图10-10为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} ,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的血浆中的L-苯基丙氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。关于L-苯基丙氨酸的浓度,与对照小鼠相比苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠高,关于显著性差异,P小于0.01。

[0255] 图10-11为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} ,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的D-缬氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。图10-12为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} ,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的D-别异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。图10-13为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} ,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的D-异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。图10-14为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} ,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的D-亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。图10-15为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} ,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的D-苯基丙氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。图10-16为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} ,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的L-缬氨酸

浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。图10-17为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} ,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的L-别异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。图10-18为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} ,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的L-异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。图10-19为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} ,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的L-亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。图10-20为表示苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠(苯基丙氨酸羟化酶(PAH)突变小鼠, Pah^{enu2}/Pah^{enu2} ,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的L-苯基丙氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。关于L-苯基丙氨酸浓度,与对照小鼠相比苯丙酮酸尿症疾病模型小鼠高,关于显著性差异,P小于0.01。

[0256] 2.8枫糖尿症疾病模型小鼠

[0257] 图11-1为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠, $Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}$,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的血浆中的D-缬氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。图11-2为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠, $Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}$,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的血浆中的D-别异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。图11-3为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠, $Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}$,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的血浆中的D-异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。关于血浆中的D-异亮氨酸浓度,枫糖尿症小鼠比对照小鼠高,关于显著性差异,p小于0.05。图11-4为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠, $Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}$,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的血浆中的D-亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。图11-5为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠, $Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}$,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的血浆中的D-苯基丙氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。图11-6为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠, $Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}$,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的血浆中的L-缬氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。关于血浆中的L-缬氨酸浓度,枫糖尿症小鼠比对照小鼠高,关于显著性差异,p小于0.01。图11-7为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠, $Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}$,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的血浆中的L-别异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。关于血浆中的L-别异亮氨酸浓度,枫糖尿症小鼠比对照小鼠高,关于显著性差异,P小于0.01。图11-8为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠, $Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}$,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的血浆中的L-异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。关于血浆中的L-异亮氨酸浓度,枫糖尿症小鼠比对照小鼠高,关于显著性差异,P小于0.01。图11-9为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠, $Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}$,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的血浆中的L-亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。关于血浆中的L-亮氨酸浓度,枫糖尿症小鼠比对照小鼠高,关于显著性差异,p小于0.05。图11-10为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠, $Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}$,涂黑)和对照小鼠(涂白)各5只的血浆中的L-苯基丙氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。图11-11为表示枫糖尿症小鼠中间型(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠, $+/Dbt^{tm1Geh}$,涂灰)和对照小鼠(涂白)各5只的血浆中的D-异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。关于血浆中的D-异亮氨酸浓度,枫糖尿症小鼠比对照小鼠高,关于

显著性差异, P 小于 0.01。图 11-12 为表示枫糖尿症小鼠中间型 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, +/Dbt^{tm1Geh}, 涂灰) 和对照小鼠 (涂白) 各 5 只的血浆中的 L-缬氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。图 11-13 为表示枫糖尿症小鼠中间型 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, +/Dbt^{tm1Geh}, 涂灰) 和对照小鼠 (涂白) 各 5 只的血浆中的 L-别异亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。图 11-14 为表示枫糖尿症小鼠中间型 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, +/Dbt^{tm1Geh}, 涂灰) 和对照小鼠 (涂白) 各 5 只的血浆中的 L-异亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。图 11-15 为表示枫糖尿症小鼠中间型 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, +/Dbt^{tm1Geh}, 涂灰) 和对照小鼠 (涂白) 各 5 只的血浆中的 L-亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。

[0258] 图 12-1 为表示枫糖尿症小鼠 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}, 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各 5 只的尿中的 D-缬氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。图 12-2 为表示枫糖尿症小鼠 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}, 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各 5 只的尿中的 D-别异亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。图 12-3 为表示枫糖尿症小鼠 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}, 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各 5 只的尿中的 D-异亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。关于尿中的 D-异亮氨酸浓度, 与对照小鼠相比枫糖尿症小鼠高, 关于显著性差异, p 小于 0.05。图 12-4 为表示枫糖尿症小鼠 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}, 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各 5 只的尿中的 D-亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。图 12-5 为表示枫糖尿症小鼠 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}, 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各 5 只的尿中的 D-苯基丙氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。图 12-6 为表示枫糖尿症小鼠 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}, 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各 5 只的尿中的 L-缬氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。关于尿中的 L-缬氨酸浓度, 与对照小鼠相比枫糖尿症小鼠高, 关于显著性差异, P 小于 0.01。图 12-7 为表示枫糖尿症小鼠 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}, 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各 5 只的尿中的 L-别异亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。关于尿中的 L-别异亮氨酸浓度, 与对照小鼠相比枫糖尿症小鼠高, 关于显著性差异, P 小于 0.01。图 12-8 为表示枫糖尿症小鼠 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}, 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各 5 只的尿中的 L-异亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。关于尿中的 L-异亮氨酸浓度, 与对照小鼠相比枫糖尿症小鼠高, 关于显著性差异, p 小于 0.05。图 12-9 为表示枫糖尿症小鼠 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, Dbt^{tm1Geh}/Dbt^{tm1Geh}, 涂黑) 和对照小鼠 (涂白) 各 5 只的尿中的 L-亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。关于尿中的 L-亮氨酸浓度, 与对照小鼠相比枫糖尿症小鼠高, 关于显著性差异, P 小于 0.01。图 12-11 为表示枫糖尿症小鼠中间型 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, +/Dbt^{tm1Geh}, 涂灰) 和对照小鼠 (涂白) 各 5 只的尿中的 D-异亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。关于尿中的 D-异亮氨酸浓度, 与对照小鼠相比枫糖尿症小鼠中间型高, 关于显著性差异, p 小于 0.05。图 12-12 为表示枫糖尿症小鼠 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, +/Dbt^{tm1Geh}, 涂灰) 和对照小鼠 (涂白) 各 5 只的尿中的 L-缬氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。图 12-13 为表示枫糖尿症小鼠 (支链 α -酮酸脱氢酶 (BCKDH) 突变小鼠, +/Dbt^{tm1Geh}, 涂灰) 和对照小鼠 (涂白) 各 5 只的尿中的 L-别异亮氨酸浓度 (纳摩尔/mL) 和标准误差的棒图。

图12-14为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠,+/Dbt^{tm1Geh},涂灰)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的L-异亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。图12-15为表示枫糖尿症小鼠(支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)突变小鼠,+/Dbt^{tm1Geh},涂灰)和对照小鼠(涂白)各5只的尿中的L-亮氨酸浓度(纳摩尔/mL)和标准误差的棒图。

[0259] 实施例3

[0260] 各种疾病患者来源的样品的氨基酸立体异构体的全分析(2)

[0261] 1. 材料和方法

[0262] (1) 样品

[0263] 与实施例1同样地,各种疾病来源的血清样品由美国バイオサーブ社(BioServe Biotechnologies, Ltd, 美国, 马里兰州, Beltsville)获得。上述样品由被当前バイオサーブ社收购的GenomicCollaborative Inc. 社采集。采血在患者的医师的管理下进行,根据美国的医疗保险的互通性和说明责任相关的法律(HIPAA)的文件中规定的采血者的同意已经确认。类风湿性关节炎样品来源于稍微可动的疾病状态的49岁的白人男性。肾脏癌样品来源于I期的47岁的越南人男性。肺癌样品来源于I期的65岁的越南人男性。心血管疾病样品来源于43岁的白人男性。多发性硬化症样品来源于复发缓解型的33岁的白人男性。急性骨髓性白血病样品来源于16岁男性。淋巴瘤样品来源于49岁越南人女性。银屑病样品来源于40岁的白人男性。糖尿病样品来源于50岁白人男性。系统性红斑狼疮样品来源于38岁白人女性。

[0264] (2) 氨基酸立体异构体的全分析

[0265] 上述样品的氨基酸立体异构体的全分析与实施例1同样地实施。

[0266] 2. 结果

[0267] 实施例3的疾病样品的解析结果中,关于D-氨基酸,在图13-1中归纳分析结果,关于L-氨基酸,在图13-2中归纳分析结果。与实施例1同样地,表的各行表示样品提供者的疾病名,各列表示被分析的D-氨基酸的种类。表中,ND表示检测限度以下。向上箭头表示该样品与第1行的健常男性的样品相比氨基酸量高,向下箭头表示与第1行的健常男性的样品相比该样品的氨基酸量低。细的右上斜影线表示这些样品的氨基酸量相对于上述健常男性的样品的氨基酸量的比例为2倍以上(向上箭头)或1/2以下(向下箭头)。粗的左上斜影线表示这些样品的氨基酸量相对于上述健常男性的样品的氨基酸量的比例小于2倍(向上箭头)或小于1/2(向下箭头)。对于类风湿性关节炎而言,与对照的健常男性样品相比,L-谷氨酸的血清浓度上升,但L-谷氨酰胺和L-半胱氨酸下降。对于肾脏癌而言,与健常男性样品相比,D-丝氨酸的血清浓度上升,但D-丙氨酸的血清浓度下降。对于肺癌而言,与健常男性样品相比,D-丙氨酸的血清浓度下降。对于心血管疾病而言,与健常男性样品相比,L-精氨酸的血清浓度下降,但L-谷氨酸上升。对于多发性硬化症而言,与健常男性样品相比,D-丝氨酸的血清浓度上升,L-半胱氨酸的血清浓度下降。对于急性骨髓性白血病而言,与健常男性样品相比,L-半胱氨酸的血清浓度下降。对于淋巴瘤而言,与健常男性样品相比,L-半胱氨酸的血清浓度下降。对于急性淋巴性白血病而言,与健常男性样品相比,L-谷氨酸的血清浓度上升,但L-半胱氨酸浓度下降。对于银屑病而言,与健常男性样品相比,L-精氨酸和L-半胱氨酸的血清浓度下降。对于糖尿病而言,与健常男性样品相比,D-丙氨酸和L-半胱氨酸的血清浓度下降,但L-谷氨酸的血清浓度上升。另外,对于系统性红斑狼疮而言,未确认到变化。

[0268] 以往的氨基酸定量分析中,不能区分立体异构体,因此各氨基酸以其全部的立体异构体之和的方式被定量。然而,本发明的诊断方法中,可以将立体异构体分别区分为不同物质来定量。如图3-1~图3-3所示,如果将D-体的量以D-体和L-体的量之和的百分率(%D)来表示,则与大肠癌患者的D-丝氨酸量(图2-1)相比,大肠癌患者的丝氨酸的%D(图3-1)的偏差变少。同样地,与肾脏病患者的D-丙氨酸量(图2-5)相比,肾脏病患者的丙氨酸的%D(图3-3)的偏差变少。可以认为其理由在于,D-氨基酸量与疾病相关,并且通过外消旋化可能与L-体量相关,因此通过用D-体和L-体之和进行标准化,从而可以排除L-体量的变化的影响。这样,有时与疾病有相关性的D-氨基酸的量与其它物质的量也确认到相关性。这里,在该其它物质的量本身与上述疾病没有相关性的情况下,通过作成将上述D-氨基酸的量以上述其它物质的量进行标准化的参数(例如%D),从而可以提高诊断特性。

[0269] 对于今后多数的疾病,与D-氨基酸量的相互关系的研究大规模地展开。由此进一步期待在大量疾病中开发基于D-氨基酸量的诊断技术。

	His	Asn	Ser	Gln	Arg	Asp	Gly	allo L-Thr	allo D-Thr	Glu	Thr	Ala	Pro	Met	Val	allo D-Ile	Ile	Leu	Phe	Trp	Lys	Cys	Tyr
健康男性	ND														ND								
肾脏病		↑	↑	↑	-	-		↑	↑	-	↑	↑	↑	-	-	-	-	-	↑				
痴呆	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
健康女性	-	-	-	-	-	-		-	-	↓	-	-	-	-	-	-	-	↑	↑				
大肠癌	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
乳癌	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
前列腺癌	↑	↑	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
肝损伤	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
骨质疏松症	-	↑	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
卵巢癌	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				

图1

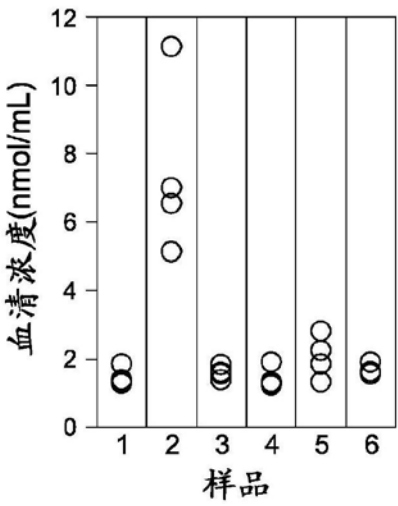


图2-1

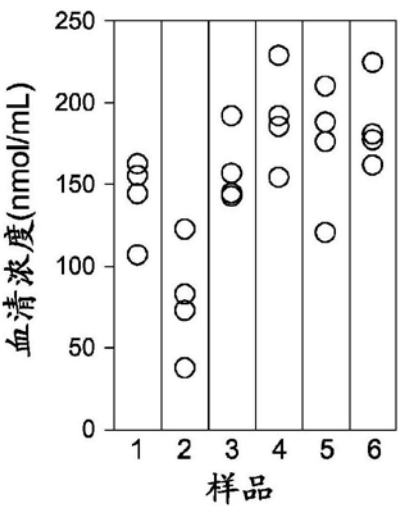


图2-2

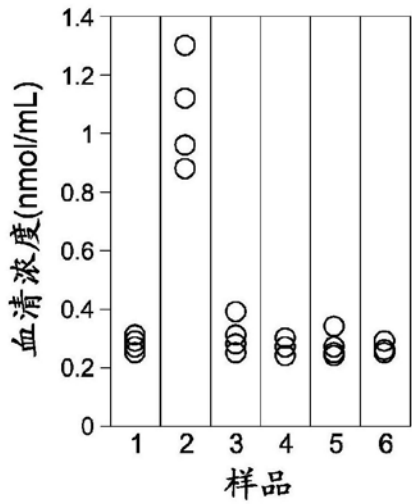


图2-3

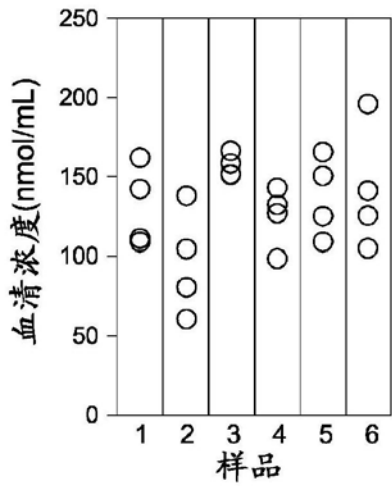


图2-4

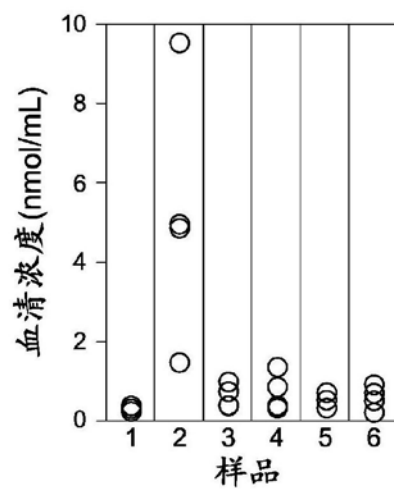


图2-5

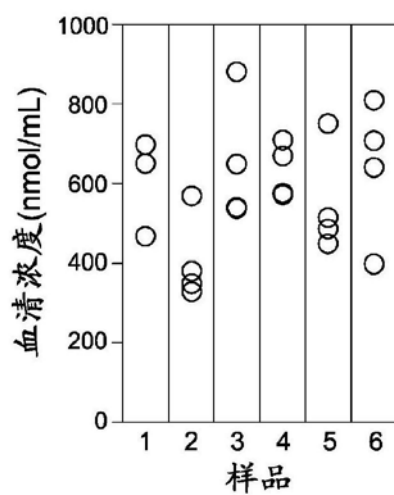


图2-6

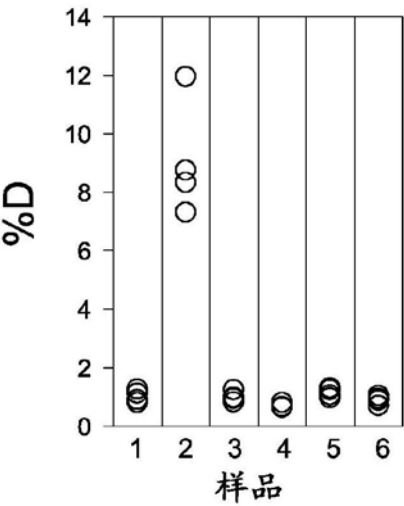


图3-1

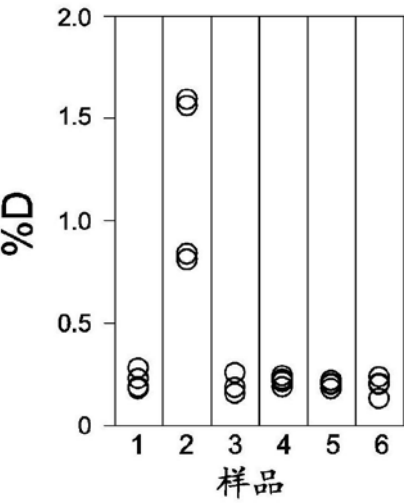


图3-2

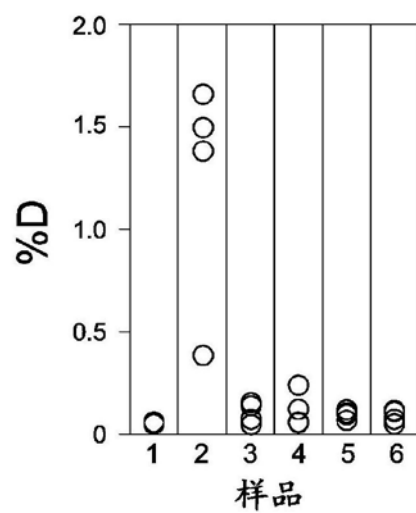


图3-3

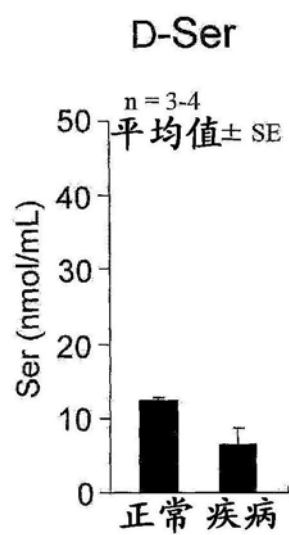


图4-1

L-Ser

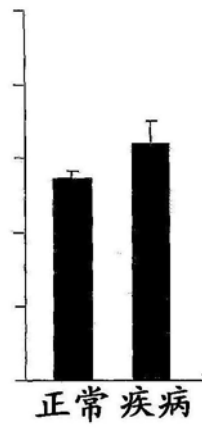


图4-2

Ser

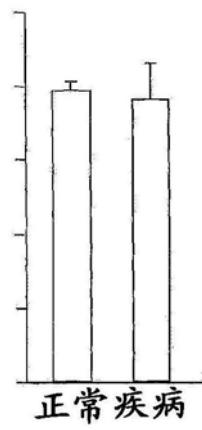


图4-3

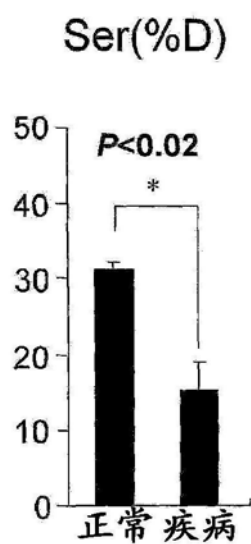


图4-4

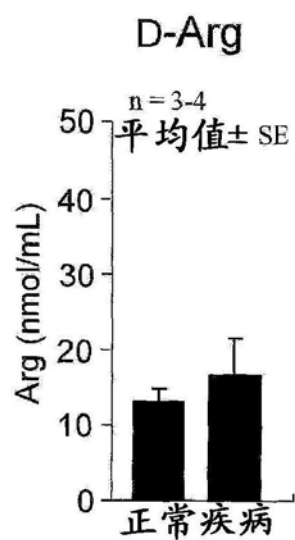


图4-5

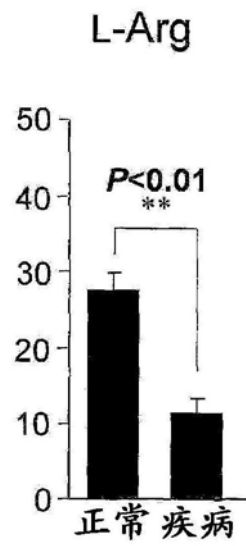


图4-6

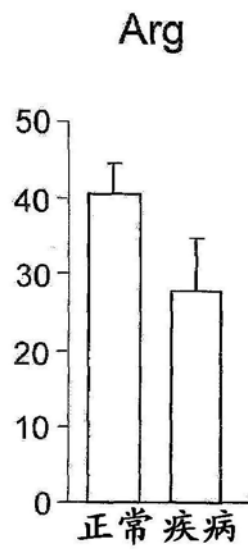


图4-7

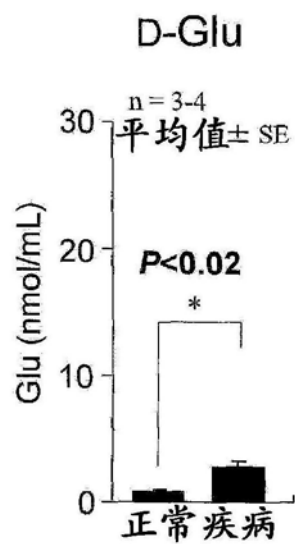


图4-8

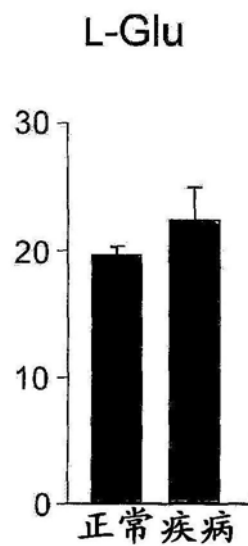


图4-9

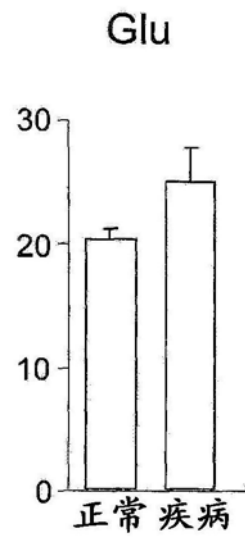


图4-10

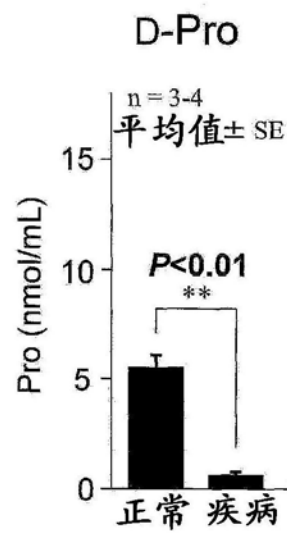


图4-11

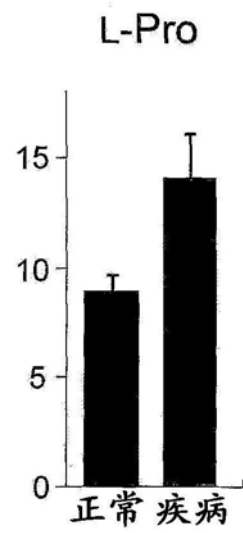


图4-12

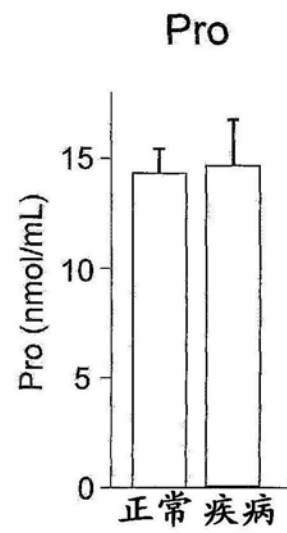


图4-13

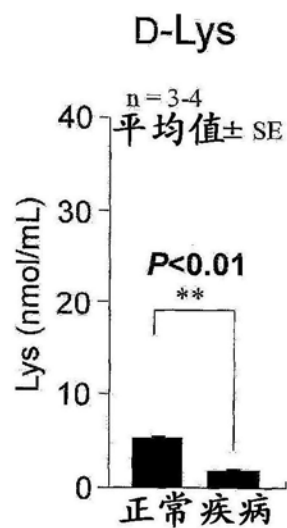


图4-14

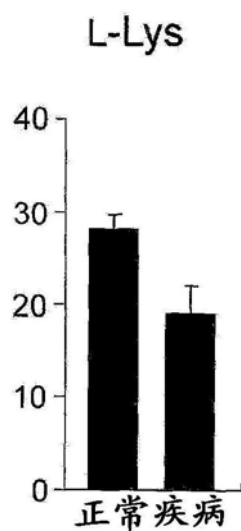


图4-15

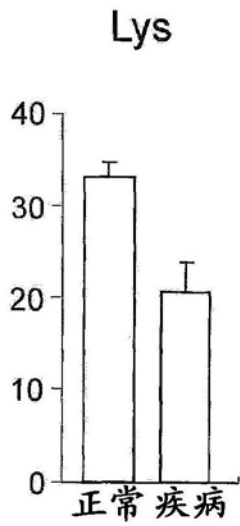


图4-16

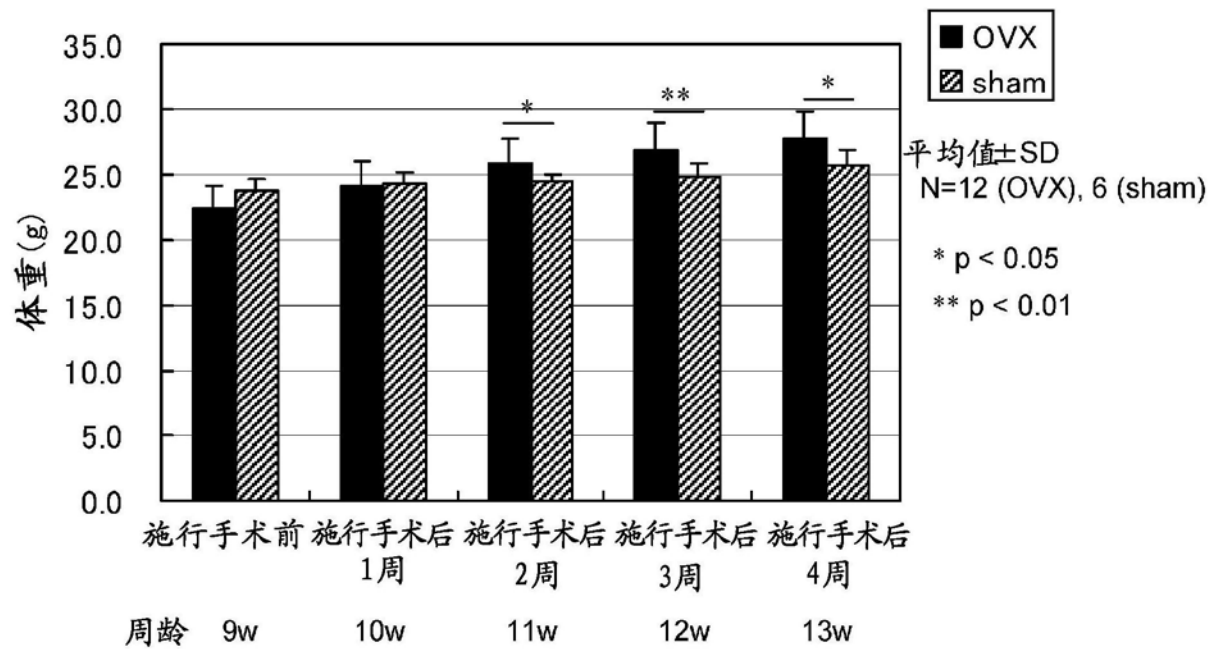


图5-1

样品: OVX DA 尿-3采集: 100214/0007

ref 091221/2327

	D (高度)	L (高度)	D (fmol/inj)	L (fmol / inj)	D (nmol/mL)	L (nmol/mL)
His	642	3627	116.9	903.8	11.69	90.38
Asn	41367	49033	689.4	954.1	68.94	95.41
Ser	5833	69326	97.8	1349.5	9.78	134.95
Gln	12123	361194	196.5	6536.9	19.65	653.69
Arg	1255	3243	688.0	1854.2	68.80	185.42
Asp	224	12646	16.2	1078.6	1.62	107.86
Gly	-	449598	-	6690.0	-	570.6
allo-Thr	21328	nd	260.8	nd	26.08	nd
Glu	3266	54771	155.5	2960.8	15.55	296.08
Thr	nd	214958	nd	3210.0	nd	321.00
Ala	nd	257576	nd	3499.7	nd	349.97
Pro	2484	24968	82.9	972.2	8.29	97.22
Met	903	14306	54.4	1075.5	5.44	107.55
Val	6248	53948	115.6	1102.2	11.56	110.22
allo-Ile	12445	nd	240.3	nd	24.03	nd
Ile	nd	23461	nd	385.6	nd	38.56
Leu	nd	75395	nd	1230.0	nd	123.00
Phe	1805	53538	19.2	651.9	1.92	65.19
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Lys	2485	17699	139.5	1065.6	13.95	106.56
Cys	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Tyr	nd	329	nd	835.4	nd	83.54

图5-2

样品: OVX DA 尿 -4采集: 100214/1440

ref 091221/2327

	D (高度)	L (高度)	D (fmol/inj)	L (fmol / inj)	D (nmol/mL)	L (nmol/mL)
His	607	4522	110.5	1126.8	11.05	112.68
Asn	31938	44479	532.3	865.5	53.23	86.55
Ser	4999	69793	83.8	1358.6	8.38	135.86
Gln	12135	338819	196.7	6131.9	19.67	613.19
Arg	3042	3436	1667.8	1964.6	166.78	196.46
Asp	206	7023	14.9	599.0	1.49	59.90
Gly	-	497762	-	7406.7	-	631.8
allo-Thr	27463	nd	335.8	nd	33.58	nd
Glu	3723	35770	177.3	1933.6	17.73	193.36
Thr	nd	198667	nd	2966.7	nd	296.67
Ala	nd	212235	nd	2883.6	nd	288.36
Pro	2294	22463	76.6	874.6	7.66	87.46
Met	1124	12451	67.8	936.0	6.78	93.60
Val	4738	57858	87.7	1182.1	8.77	118.21
allo-Ile	11862	nd	229.0	nd	22.90	nd
Ile	nd	31811	nd	522.9	nd	52.29
Leu	nd	77101	nd	1257.8	nd	125.78
Phe	1644	49309	17.5	600.4	1.75	60.04
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Lys	4645	23701	260.7	1426.9	26.07	142.69
Cys	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Tyr	nd	439	nd	1114.8	nd	111.48

图5-3

样品: OVX DA 尿-5 采集: 100215/0512

ref 091221/2327

	D (高度)	L (高度)	D (fmol/inj)	L (fmol / inj)	D (nmol/mL)	L (nmol/mL)
His	425	3352	77.4	835.3	7.74	83.53
Asn	26978	42116	449.6	819.5	44.96	81.95
Ser	3334	117852	55.9	2294.2	5.59	229.42
Gln	13791	288001	223.6	5212.2	22.36	521.22
Arg	2570	4662	1409.0	2665.5	140.90	266.55
Asp	247	9665	17.8	824.4	1.78	82.44
Gly	-	417767	-	6216.4	-	530.2
allo-Thr	20602	nd	251.9	nd	25.19	nd
Glu	3971	39070	189.1	2112.0	18.91	211.20
Thr	nd	157276	nd	2348.6	nd	234.86
Ala	nd	273891	nd	3721.3	nd	372.13
Pro	1725	19876	57.6	773.9	5.76	77.39
Met	nd	6345	nd	477.0	nd	47.70
Val	6211	47623	114.9	973.0	11.49	97.30
allo-Ile	18167	nd	350.7	nd	35.07	nd
Ile	nd	21178	nd	348.1	nd	34.81
Leu	nd	58884	nd	960.6	nd	96.06
Phe	1151	43131	12.2	525.2	1.22	52.52
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Lys	5259	30312	295.2	1824.9	29.52	182.49
Cys	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Tyr	nd	401	nd	1018.3	nd	101.83

图5-4

样品: OVX Sham 尿-1采集: 100215/1945

ref 091221/2327

	D (高度)	L (高度)	D (fmol/inj)	L (fmol / inj)	D (nmol/mL)	L (nmol/mL)
His	1644	8171	299.3	2036.1	29.93	203.61
Asn	120117	63970	2001.8	1244.8	200.18	124.48
Ser	28339	138715	474.9	2700.3	47.49	270.03
Gln	30577	600794	495.7	10873.1	49.57	1087.31
Arg	3351	6175	1837.2	3530.6	183.72	353.06
Asp	712	16470	51.4	1404.8	5.14	140.48
Gly	-	695444	-	10348.2	-	882.7
allo-Thr	46934	nd	573.9	nd	57.39	nd
Glu	5522	78380	263.0	4237.0	26.30	423.70
Thr	nd	358162	nd	5348.4	nd	534.84
Ala	nd	378653	nd	5144.7	nd	514.47
Pro	10009	35246	334.2	1372.3	33.42	137.23
Met	2518	25212	151.8	1895.4	15.18	189.54
Val	7059	105548	130.6	2156.4	13.06	215.64
allo-Ile	14622	nd	282.3	nd	28.23	nd
Ile	nd	48355	nd	794.8	nd	79.48
Leu	nd	138040	nd	2252.0	nd	225.20
Phe	5103	106689	54.3	1299.1	5.43	129.91
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Lys	10007	60451	561.7	3639.4	56.17	363.94
Cys	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Tyr	nd	647	nd	1643.0	nd	164.30

图5-5

样品: ICR 对照 尿-采集: 100208/1312

ref 091221/2327

	D (高度)	L (高度)	D (fmol/inj)	L (fmol / inj)	D (nmol/mL)	L (nmol/mL)
His	371	4938	67.6	1230.5	6.76	123.05
Asn	65646	38318	1094.0	745.6	109.40	74.56
Ser	134817	65133	2259.5	1267.9	225.95	126.79
Gln	nd	852808	nd	15434.0	nd	1543.40
Arg	2929	1333	1605.8	762.1	160.58	76.21
Asp	362	8283	26.1	706.5	2.61	70.65
Gly	-	513840	-	7646.0	-	652.2
allo-Thr	14910	nd	182.3	nd	18.23	nd
Glu	5398	30681	257.0	1658.5	25.70	165.85
Thr	nd	402455	nd	6009.8	nd	600.98
Ala	200864	158704	2176.4	2156.3	217.64	215.63
Pro	13382	39627	446.8	1542.9	44.68	154.29
Met	10475	72122	631.6	5422.0	63.16	542.20
Val	16934	72487	313.3	1481.0	31.33	148.10
allo-Ile	18913	nd	365.1	nd	36.51	nd
Ile	nd	37476	nd	616.0	nd	61.60
Leu	2506	258876	37.9	4223.3	3.79	422.33
Phe	5209	47264	55.4	575.5	5.54	57.55
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Lys	9384	21696	526.7	1306.2	52.67	130.62
Cys	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Tyr	nd	400	nd	1015.7	nd	101.57

图5-6

样品: ICR 对照 尿-采集: 100209/0345

ref 091221/2327

	D (高度)	L (高度)	D (fmol/inj)	L (fmol / inj)	D (nmol/mL)	L (nmol/mL)
His	734	11249	133.6	2803.1	13.36	280.31
Asn	148594	67191	2476.4	1307.4	247.64	130.74
Ser	309193	161397	5181.9	3141.9	518.19	314.19
Gln	nd	2269771	nd	41078.1	nd	4107.81
Arg	5299	8667	2905.2	4955.4	290.52	495.54
Asp	845	16978	61.0	1448.1	6.10	144.81
Gly	-	1853067	-	27573.8	-	2351.9
allo-Thr	29962	nd	366.4	nd	36.64	nd
Glu	3063	86865	145.9	4695.7	14.59	469.57
Thr	nd	1109266	nd	16564.6	nd	1656.46
Ala	336859	386239	3649.9	5247.8	364.99	524.78
Pro	38545	138299	1287.1	5384.8	128.71	538.48
Met	45626	313853	2750.9	23594.8	275.09	2359.48
Val	28951	160406	535.7	3277.2	53.57	327.72
allo-Ile	27798	nd	536.7	nd	53.67	nd
Ile	nd	77443	nd	1272.9	nd	127.29
Leu	4835	498596	73.2	8134.1	7.32	813.41
Phe	10244	82289	109.0	1002.0	10.90	100.20
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Lys	5760	25769	323.3	1551.4	32.33	155.14
Cys	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Tyr	nd	399	nd	1013.2	nd	101.32

图5-7

样品: OVX Sham 尿 - 2采集 : 100217/1523

ref 091221/2327

	D (高度)	L (高度)	D (fmol/inj)	L (fmol / inj)	D (nmol/mL)	L (nmol/mL)
His	511	5489	93.0	1367.8	9.30	136.78
Asn	28556	42554	475.9	828.0	47.59	82.80
Ser	3334	72215	55.9	1405.8	5.59	140.58
Gln	12384	344082	200.8	6227.2	20.08	622.72
Arg	2045	3255	1121.2	1861.1	112.12	186.11
Asp	351	8498	25.3	724.8	2.53	72.48
Gly	-	440039	-	6547.8	-	558.5
allo-Thr	24870	nd	304.1	nd	30.41	nd
Glu	3542	33450	168.7	1808.2	16.87	180.82
Thr	nd	155210	nd	2317.7	nd	231.77
Ala	nd	230408	nd	3130.5	nd	313.05
Pro	1812	18229	60.5	709.8	6.05	70.98
Met	861	9669	51.9	726.9	5.19	72.69
Val	7136	47100	132.0	962.3	13.20	96.23
allo-Ile	17821	nd	344.1	nd	34.41	nd
Ile	nd	23257	nd	382.3	nd	38.23
Leu	nd	63249	nd	1031.8	nd	103.18
Phe	1306	56786	13.9	691.4	1.39	69.14
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Lys	4959	20478	278.4	1232.9	27.84	123.29
Cys	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Tyr	nd	307	nd	779.6	nd	77.96

图5-8

样品: D-氨基酸

	OVX-3	OVX-4	OVX-5	Sham-16	Sham-17	Sham-19	Sham-20	t 检验
His	11.69	11.05	7.74	29.93	27.68	16.51	9.30	0.125
Asn	68.94	53.23	44.96	200.18	159.61	119.92	47.59	0.108
Ser	9.78	8.38	5.59	47.49	34.92	12.57	5.59	0.196
Gln	19.65	19.67	22.36	49.57	45.26	33.15	20.08	0.091
Arg	68.80	166.78	140.90	183.72	115.63	121.00	112.12	0.820
Asp	1.62	1.49	1.78	5.14	5.27	4.46	2.53	0.015
Gly	-	-	-	-	-	-	-	-
allo-Thr	26.08	33.58	25.19	57.39	50.67	39.47	30.41	0.080
Glu	15.55	17.73	18.91	26.30	34.40	21.40	16.87	0.165
Thr	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Ala	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Pro	8.29	7.66	5.76	33.42	31.36	9.30	6.05	0.193
Met	5.44	6.78	nd	15.18	17.20	8.28	5.19	-
Val	11.56	8.77	11.49	13.06	17.78	6.56	13.20	0.503
allo-Ile	24.03	22.90	35.07	28.23	42.32	10.82	34.41	0.858
Ile	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Leu	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Phe	1.92	1.75	1.22	5.43	6.67	1.81	1.39	0.219
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Lys	13.95	26.07	29.52	56.17	78.01	38.62	27.84	0.103
Cys	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Tyr	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-

图5-9

样品: L-氨基酸

	OVX-3	OVX-4	OVX-5	Sham-16	Sham-17	Sham-19	Sham-20	t 检验
His	90.38	112.68	83.53	203.61	142.89	172.14	136.78	0.017
Asn	95.41	86.55	81.95	124.48	102.42	138.76	82.80	0.167
Ser	134.95	135.86	229.42	270.03	169.12	202.64	140.58	0.524
Gln	653.69	613.19	521.22	1087.31	821.36	820.39	622.72	0.095
Arg	185.42	196.46	266.55	353.06	248.54	245.91	186.11	0.402
Asp	107.86	59.90	82.44	140.48	143.86	120.03	72.48	0.175
Gly	570.63	631.76	530.23	882.66	602.49	813.91	558.50	0.216
allo-Thr	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Glu	296.08	193.36	211.20	423.70	373.06	281.00	180.82	0.290
Thr	321.00	296.67	234.86	534.84	337.86	352.37	231.77	0.349
Ala	349.97	288.36	372.13	514.47	384.06	472.21	313.05	0.202
Pro	97.22	87.46	77.39	137.23	114.84	77.07	70.98	0.539
Met	107.55	93.60	47.70	189.54	132.36	106.96	72.69	0.253
Val	110.22	118.21	97.30	215.64	179.09	156.60	96.23	0.136
allo-Ile	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Ile	38.56	52.29	34.81	79.48	69.14	61.72	38.23	0.133
Leu	123.00	125.78	96.06	225.20	171.40	165.51	103.18	0.154
Phe	65.19	60.04	52.52	129.91	111.52	100.67	69.14	0.037
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Lys	106.56	142.69	182.49	363.94	378.31	201.61	123.29	0.167
Cys	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Tyr	83.54	111.48	101.83	164.30	57.39	94.72	77.96	0.990

图5-10

样品: D/(D+L)

	OVX-3	OVX-4	OVX-5	Sham-16	Sham-17	Sham-19	Sham-20	t检验
His	11.45	8.93	8.48	12.82	16.23	8.75	6.37	0.621
Asn	41.95	38.08	35.43	61.66	60.91	46.36	36.50	0.141
Ser	6.75	5.81	2.38	14.96	17.12	5.84	3.82	0.236
Gln	2.92	3.11	4.11	4.36	5.22	3.88	3.12	0.261
Arg	27.06	45.91	34.58	34.23	31.75	32.98	37.59	0.736
Asp	1.48	2.42	2.12	3.53	3.53	3.58	3.38	0.002
Gly	-	-	-	-	-	-	-	-
allo-Thr	7.51	10.17	9.69	9.69	13.04	10.07	11.60	0.142
Glu	4.99	8.40	8.22	5.84	8.44	7.08	8.53	0.829
Thr	to allo-Thr	to allo-Thr	to allo-Thr	to allo-Thr	to allo-Thr	to allo-Thr	to allo-Thr	to allo-Thr
Ala	-	-	-	-	-	-	-	-
Pro	7.86	8.05	6.93	19.58	21.45	10.77	7.85	0.122
Met	4.82	6.75	-	7.42	11.50	7.18	6.67	0.246
Val	9.49	6.90	10.56	5.71	9.03	4.02	12.07	0.602
allo-Ile	38.39	30.46	50.19	26.21	37.97	14.92	47.37	0.440
Ile	to allo-Ile	to allo-Ile	to allo-Ile	to allo-Ile	to allo-Ile	to allo-Ile	to allo-Ile	to allo-Ile
Leu	-	-	-	-	-	-	-	-
Phe	2.86	2.83	2.28	4.01	5.64	1.77	1.97	0.556
Trp	-	-	-	-	-	-	-	-
Lys	11.58	15.45	13.92	13.37	17.10	16.08	18.42	0.162
Cys	-	-	-	-	-	-	-	-
Tyr	-	-	-	-	-	-	-	-

图5-11

样品: D/ 总 L

	OVX-3	OVX-4	OVX-5	Sham-16	Sham-17	Sham-19	Sham-20	t 检验
His	0.34	0.34	0.24	0.51	0.62	0.37	0.30	0.165
Asn	2.00	1.62	1.40	3.41	3.56	2.67	1.54	0.104
Ser	0.28	0.25	0.17	0.81	0.78	0.28	0.18	0.220
Gln	0.57	0.60	0.70	0.84	1.01	0.74	0.65	0.112
Arg	1.99	5.06	4.40	3.13	2.58	2.69	3.62	0.372
Asp	0.05	0.05	0.06	0.09	0.12	0.10	0.08	0.005
Gly	-	-	-	-	-	-	-	-
allo-Thr	0.76	1.02	0.79	0.98	1.13	0.88	0.98	0.197
Glu	0.45	0.54	0.59	0.45	0.77	0.48	0.54	0.738
Thr	-	-	-	-	-	-	-	-
Ala	-	-	-	-	-	-	-	-
Pro	0.24	0.23	0.18	0.57	0.70	0.21	0.20	0.245
Met	0.16	0.21	-	0.26	0.38	0.18	0.17	0.425
Val	0.33	0.27	0.36	0.22	0.40	0.15	0.43	0.802
allo-Ile	0.70	0.70	1.10	0.48	0.94	0.24	1.11	0.630
Ile	-	-	-	-	-	-	-	-
Leu	-	-	-	-	-	-	-	-
Phe	0.06	0.05	0.04	0.09	0.15	0.04	0.04	0.330
Trp	-	-	-	-	-	-	-	-
Lys	0.40	0.79	0.92	0.96	1.74	0.86	0.90	0.205
Cys	-	-	-	-	-	-	-	-
Tyr	-	-	-	-	-	-	-	-

图5-12

样品 D/ 总 D

	OVX-3	OVX-4	OVX-5	Sham-16	Sham-17	Sham-19	Sham-20	t 检验
His	4.07	2.86	2.20	3.99	4.15	3.72	2.79	0.338
Asn	24.02	13.79	12.81	26.66	23.93	27.01	14.29	0.244
Ser	3.41	2.17	1.59	6.32	5.24	2.83	1.68	0.279
Gln	6.85	5.10	6.37	6.60	6.79	7.47	6.03	0.322
Arg	23.97	43.21	40.14	24.46	17.34	27.25	33.67	0.176
Asp	0.56	0.39	0.51	0.68	0.79	1.00	0.76	0.017
Gly	-	-	-	-	-	-	-	-
allo-Thr	9.09	8.70	7.18	7.64	7.60	8.89	9.13	0.993
Glu	5.42	4.59	5.39	3.50	5.16	4.82	5.07	0.373
Thr	-	-	-	-	-	-	-	-
Ala	-	-	-	-	-	-	-	-
Pro	2.89	1.98	1.64	4.45	4.70	2.09	1.82	0.302
Met	1.90	1.76	-	2.02	2.58	1.86	1.56	-
Val	4.03	2.27	3.27	1.74	2.67	1.48	3.96	0.398
allo-Ile	8.37	5.93	9.99	3.76	6.34	2.44	10.33	0.345
Ile	-	-	-	-	-	-	-	-
Leu	-	-	-	-	-	-	-	-
Phe	0.67	0.45	0.35	0.72	1.00	0.41	0.42	0.463
Trp	-	-	-	-	-	-	-	-
Lys	4.86	6.75	8.41	7.48	11.70	8.70	8.36	0.145
Cys	-	-	-	-	-	-	-	-
Tyr	-	-	-	-	-	-	-	-

图5-13

样品: D/D-Glu

	OVX-3	OVX-4	OVX-5	Sham-16	Sham-17	Sham-19	Sham-20	t 检验
His	75.18	62.34	40.92	113.82	80.46	77.17	55.15	0.239
Asn	443.35	300.21	237.76	761.15	464.00	560.38	282.10	0.200
Ser	62.87	47.25	29.55	180.59	101.52	58.74	33.12	0.283
Gln	126.38	110.95	118.22	188.47	131.56	154.89	119.00	0.165
Arg	442.47	940.64	745.10	698.54	336.12	565.41	664.59	0.398
Asp	10.40	8.39	9.43	19.54	15.32	20.85	15.02	0.006
Gly	-	-	-	-	-	-	-	-
allo-Thr	167.72	189.41	133.23	218.23	147.28	184.46	180.27	0.424
Glu	100.02	99.99	100.00	99.98	100.00	99.98	99.98	0.106
Thr	-	-	-	-	-	-	-	-
Ala	-	-	-	-	-	-	-	-
Pro	53.34	43.20	30.46	127.08	91.17	43.46	35.87	0.271
Met	35.01	38.22	-	57.73	50.00	38.68	30.77	0.442
Val	74.34	49.44	60.77	49.66	51.69	30.65	78.26	0.523
allo-Ile	154.51	129.17	185.48	107.34	123.02	50.58	203.95	0.418
Ile	-	-	-	-	-	-	-	-
Leu	-	-	-	-	-	-	-	-
Phe	12.35	9.87	6.48	20.65	19.38	8.48	8.24	0.326
Trp	-	-	-	-	-	-	-	-
Lys	89.70	147.06	156.11	213.58	226.78	180.46	165.00	0.043
Cys	-	-	-	-	-	-	-	-
Tyr	-	-	-	-	-	-	-	-

图5-14

样品: 瘤 S 尿 -3 采集 : 100205/2307

ref 091221/2327

	D (高度)	L (高度)	D (fmol/inj)	L (fmol / inj)	D (nmol/mL)	L (nmol/mL)
His	397	3306	72.3	823.8	7.23	82.38
Asn	80655	40173	1344.2	781.7	134.42	78.17
Ser	97224	71724	1629.4	1396.2	162.94	139.62
Gln	15626	631146	253.3	11422.4	25.33	1142.24
Arg	10223	3000	5604.7	1715.3	560.47	171.53
Asp	429	8219	31.0	701.0	3.10	70.10
Gly	-	582765	-	8671.6	-	739.6
allo-Thr	22190	nd	271.4	nd	27.14	nd
Glu	4736	39588	225.5	2140.0	22.55	214.00
Thr	nd	257594	nd	3846.6	nd	384.66
Ala	93929	216425	1017.7	2940.6	101.77	294.06
Pro	18737	24361	625.7	948.5	62.57	94.85
Met	2780	33204	167.6	2496.2	16.76	249.62
Val	24862	50321	460.0	1028.1	46.00	102.81
allo-Ile	44308	nd	855.4	nd	85.54	nd
Ile	nd	30821	nd	506.6	nd	50.66
Leu	1279	170275	19.4	2777.9	1.94	277.79
Phe	4231	40068	45.0	487.9	4.50	48.79
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Lys	12411	44306	696.7	2667.4	69.67	266.74
Cys	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Tyr	nd	4086	nd	10375.8	nd	1037.58

图6-1

样品: 瘤 S 尿-4

采集: 100206/1340

ref 091221/2327

	D (高度)	L (高度)	D (fmol/inj)	L (fmol / inj)	D (nmol/mL)	L (nmol/mL)
His	450	20855	81.9	5196.9	8.19	519.69
Asn	102440	83655	1707.2	1627.8	170.72	162.78
Ser	204795	200668	3432.2	3906.3	343.22	390.63
Gln	nd	1826174	nd	33049.9	nd	3304.99
Arg	7708	3333	4225.9	1905.7	422.59	190.57
Asp	418	13208	30.2	1126.6	3.02	112.66
Gly	-	3950073	-	58777.3	-	5013.4
allo-Thr	19106	nd	233.6	nd	23.36	nd
Glu	5854	71695	278.8	3875.6	27.88	387.56
Thr	nd	1422546	nd	21242.8	nd	2124.28
Ala	395161	446964	4281.6	6072.9	428.16	607.29
Pro	20416	55889	681.7	2176.1	68.17	217.61
Met	27713	240761	1670.9	18099.9	167.09	1809.99
Val	16246	225110	300.6	4599.2	30.06	459.92
allo-Ile	19179	nd	370.3	nd	37.03	nd
Ile	nd	128800	nd	2117.0	nd	211.70
Leu	5331	764460	80.7	12471.4	8.07	1247.14
Phe	7375	144957	78.5	1765.1	7.85	176.51
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Lys	16628	39159	933.4	2357.5	93.34	235.75
Cys	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Tyr	nd	5750	nd	14601.3	nd	1460.13

图6-2

样品: 瘤 S 尿 -5 采集 : 100207/0412

ref 091221/2327

	D (高度)	L (高度)	D (fmol/inj)	L (fmol / inj)	D (nmol/mL)	L (nmol/mL)
His	343	5515	62.5	1374.3	6.25	137.43
Asn	70636	46633	1177.2	907.4	117.72	90.74
Ser	101756	87036	1705.4	1694.3	170.54	169.43
Gln	nd	1090635	nd	19738.2	nd	1973.82
Arg	8921	3667	4890.9	2096.6	489.09	209.66
Asp	439	13607	31.7	1160.6	3.17	116.06
Gly	-	884559	-	13162.3	-	1122.7
allo-Thr	17163	nd	209.9	nd	20.99	nd
Glu	2632	66047	125.3	3570.3	12.53	357.03
Thr	nd	364161	nd	5438.0	nd	543.80
Ala	126754	309079	1373.4	4199.4	137.34	419.94
Pro	16714	45287	558.1	1763.3	55.81	176.33
Met	1959	85098	118.1	6397.5	11.81	639.75
Val	13506	77831	249.9	1590.1	24.99	159.01
allo-Ile	19610	nd	378.6	nd	37.86	nd
Ile	nd	52448	nd	862.1	nd	86.21
Leu	694	274621	10.5	4480.2	1.05	448.02
Phe	2154	51844	22.9	631.3	2.29	63.13
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Lys	5760	25769	323.3	1551.4	32.33	155.14
Cys	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Tyr	nd	399	nd	1013.2	nd	101.32

图6-3

样品: ICR 对照 尿- 采集: 100207/1845

ref 091221/2327

	D (高度)	L (高度)	D (fmol/inj)	L (fmol / inj)	D (nmol/mL)	L (nmol/mL)
His	739	6607	134.6	1646.4	13.46	164.64
Asn	94824	44003	1580.3	856.2	158.03	85.62
Ser	154212	96721	2584.5	1882.8	258.45	188.28
Gln	nd	1253936	nd	22693.6	nd	2269.36
Arg	3964	4333	2173.2	2477.4	217.32	247.74
Asp	535	11667	38.6	995.1	3.86	99.51
Gly	-	1225889	-	18241.3	-	1555.9
allo-Thr	19914	nd	243.5	nd	24.35	nd
Glu	2380	44545	113.3	2408.0	11.33	240.80
Thr	nd	607246	nd	9068.0	nd	906.80
Ala	270729	205013	2933.4	2785.5	293.34	278.55
Pro	49530	63256	1653.9	2463.0	165.39	246.30
Met	9703	140664	585.0	10574.8	58.50	1057.48
Val	17180	98013	317.9	2002.5	31.79	200.25
allo-Ile	25570	nd	493.7	nd	49.37	nd
Ile	nd	51437	nd	845.4	nd	84.54
Leu	1912	338085	28.9	5515.5	2.89	551.55
Phe	5177	58320	55.1	710.1	5.51	71.01
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Lys	8836	29055	496.0	1749.2	49.60	174.92
Cys	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Tyr	nd	470	nd	1193.5	nd	119.35

图6-4

样品: ICR对照 尿-采集 : 100208/1312

ref 091221/2327

	D (高度)	L (高度)	D (fmol/inj)	L (fmol / inj)	D (nmol/mL)	L (nmol/mL)
His	371	4938	67.6	1230.5	6.76	123.05
Asn	65646	38318	1094.0	745.6	109.40	74.56
Ser	134817	65133	2259.5	1267.9	225.95	126.79
Gln	nd	852808	nd	15434.0	nd	1543.40
Arg	2929	1333	1605.8	762.1	160.58	76.21
Asp	362	8283	26.1	706.5	2.61	70.65
Gly	-	513840	-	7646.0	-	652.2
allo-Thr	14910	nd	182.3	nd	18.23	nd
Glu	5398	30681	257.0	1658.5	25.70	165.85
Thr	nd	402455	nd	6009.8	nd	600.98
Ala	200864	158704	2176.4	2156.3	217.64	215.63
Pro	13382	39627	446.8	1542.9	44.68	154.29
Met	10475	72122	631.6	5422.0	63.16	542.20
Val	16934	72487	313.3	1481.0	31.33	148.10
allo-Ile	18913	nd	365.1	nd	36.51	nd
Ile	nd	37476	nd	616.0	nd	61.60
Leu	2506	258876	37.9	4223.3	3.79	422.33
Phe	5209	47264	55.4	575.5	5.54	57.55
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Lys	9384	21696	526.7	1306.2	52.67	130.62
Cys	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Tyr	nd	400	nd	1015.7	nd	101.57

图6-5

样品: ICR 对照 尿-采集 : 100209/0345

ref 091221/2327

	D (高度)	L (高度)	D (fmol/inj)	L (fmol / inj)	D (nmol/mL)	L (nmol/mL)
His	734	11249	133.6	2803.1	13.36	280.31
Asn	148594	67191	2476.4	1307.4	247.64	130.74
Ser	309193	161397	5181.9	3141.9	518.19	314.19
Gln	nd	2269771	nd	41078.1	nd	4107.81
Arg	5299	8667	2905.2	4955.4	290.52	495.54
Asp	845	16978	61.0	1448.1	6.10	144.81
Gly	-	1853067	-	27573.8	-	2351.9
allo-Thr	29962	nd	366.4	nd	36.64	nd
Glu	3063	86865	145.9	4695.7	14.59	469.57
Thr	nd	1109266	nd	16564.6	nd	1656.46
Ala	336859	386239	3649.9	5247.8	364.99	524.78
Pro	38545	138299	1287.1	5384.8	128.71	538.48
Met	45626	313853	2750.9	23594.8	275.09	2359.48
Val	28951	160406	535.7	3277.2	53.57	327.72
allo-Ile	27798	nd	536.7	nd	53.67	nd
Ile	nd	77443	nd	1272.9	nd	127.29
Leu	4835	498596	73.2	8134.1	7.32	813.41
Phe	10244	82289	109.0	1002.0	10.90	100.20
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Lys	5760	25769	323.3	1551.4	32.33	155.14
Cys	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Tyr	nd	399	nd	1013.2	nd	101.32

图6-6

样品: D-氨基酸

	S3	S4	S5	C3	C4	C5	t检验
His	7.23	8.19	6.25	13.46	6.76	13.36	0.158
Asn	134.42	170.72	117.72	158.03	109.40	247.64	0.518
Ser	162.94	343.22	170.54	258.45	225.95	518.19	0.378
Gln	25.33	nd	nd	nd	nd	nd	-
Arg	560.47	422.59	489.09	217.32	160.58	290.52	0.008
Asp	3.10	3.02	3.17	3.86	2.61	6.10	0.343
Gly	-	-	-	-	-	-	-
allo-Thr	27.14	23.36	20.99	24.35	18.23	36.64	0.674
Glu	22.55	27.88	12.53	11.33	25.70	14.59	0.578
Thr	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Ala	101.77	428.16	137.34	293.34	217.64	364.99	0.567
Pro	62.57	68.17	55.81	165.39	44.68	128.71	0.230
Met	16.76	167.09	11.81	58.50	63.16	275.09	0.487
Val	46.00	30.06	24.99	31.79	31.33	53.57	0.619
allo-Ile	85.54	37.03	37.86	49.37	36.51	53.67	0.701
Ile	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Leu	1.94	8.07	1.05	2.89	3.79	7.32	0.723
Phe	4.50	7.85	2.29	5.51	5.54	10.90	0.370
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Lys	69.67	93.34	32.33	49.60	52.67	32.33	0.343
Cys	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Tyr	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-

图6-7

样品: L- 氨基酸

	S3	S4	S5	C3	C4	C5	t _{检验}
His	82.38	519.69	137.43	164.64	123.05	280.31	0.714
Asn	78.17	162.78	90.74	85.62	74.56	130.74	0.688
Ser	139.62	390.63	169.43	188.28	126.79	314.19	0.820
Gln	1142.24	3304.99	1973.82	2269.36	1543.40	4107.81	0.640
Arg	171.53	190.57	209.66	247.74	76.21	495.54	0.536
Asp	70.10	112.66	116.06	99.51	70.65	144.81	0.847
Gly	739.64	5013.42	1122.68	1555.90	652.16	2351.91	0.623
allo-Thr	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Glu	214.00	387.56	357.03	240.80	165.85	469.57	0.808
Thr	384.66	2124.28	543.80	906.80	600.98	1656.46	0.956
Ala	294.06	607.29	419.94	278.55	215.63	524.78	0.485
Pro	94.85	217.61	176.33	246.30	154.29	538.48	0.284
Met	249.62	1809.99	639.75	1057.48	542.20	2359.48	0.589
Val	102.81	459.92	159.01	200.25	148.10	327.72	0.907
allo-Ile	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Ile	50.66	211.70	86.21	84.54	61.60	127.29	0.658
Leu	277.79	1247.14	448.02	551.55	422.33	813.41	0.856
Phe	48.79	176.51	63.13	71.01	57.55	100.20	0.663
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Lys	266.74	235.75	155.14	174.92	130.62	155.14	0.139
Cys	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Tyr	1037.58	1460.13	101.32	119.35	101.57	101.32	0.132

图6-8

样品: D/(D+L)

	S3	S4	S5	C3	C4	C5	t 检验
His	8.07	1.55	4.35	7.56	5.20	4.55	0.623
Asn	63.23	51.19	56.47	64.86	59.47	65.45	0.188
Ser	53.85	46.77	50.16	57.85	64.05	62.25	0.016
Gln	2.17	-	-	-	-	-	-
Arg	76.57	68.92	69.99	46.73	67.81	36.96	0.086
Asp	4.23	2.61	2.66	3.74	3.57	4.04	0.326
Gly	-	-	-	-	-	-	-
allo-Thr	6.59	1.09	3.72	2.62	2.94	2.16	0.488
Glu	9.53	6.71	3.39	4.50	13.42	3.01	0.913
Thr	to allo-Thr	to allo-Thr	to allo-Thr	to allo-Thr	to allo-Thr	to allo-Thr	to allo-Thr
Ala	25.71	41.35	24.64	51.29	50.23	41.02	0.055
Pro	39.74	23.85	24.04	40.17	22.46	19.29	0.831
Met	6.29	8.45	1.81	5.24	10.43	10.44	0.289
Val	30.91	6.13	13.58	13.70	17.46	14.05	0.820
allo-Ile	62.81	14.89	30.52	36.87	37.22	29.66	0.922
Ile	to allo-Ile	to allo-Ile	to allo-Ile	to allo-Ile	to allo-Ile	to allo-Ile	to allo-Ile
Leu	0.69	0.64	0.23	0.52	0.89	0.89	0.267
Phe	8.45	4.26	3.50	7.20	8.79	9.81	0.136
Trp	-	-	-	-	-	-	-
Lys	20.71	28.36	17.25	22.09	28.74	17.25	0.906
Cys	-	-	-	-	-	-	-
Tyr	-	-	-	-	-	-	-

图6-9

样品: D/总 L

	S3	S4	S5	C3	C4	C5	t 检验
His	0.16	0.05	0.09	0.16	0.13	0.09	0.549
Asn	3.05	0.99	1.71	1.88	2.12	1.66	0.959
Ser	3.70	2.00	2.48	3.07	4.37	3.48	0.224
Gln	0.57	—	—	—	—	—	—
Arg	12.71	2.46	7.12	2.58	3.11	1.95	0.177
Asp	0.07	0.02	0.05	0.05	0.05	0.04	0.945
Gly	—	—	—	—	—	—	—
allo-Thr	0.62	0.14	0.31	0.29	0.35	0.25	0.715
Glu	0.51	0.16	0.18	0.13	0.50	0.10	0.817
Thr	—	—	—	—	—	—	—
Ala	2.31	2.49	2.00	3.48	4.21	2.45	0.104
Pro	1.42	0.40	0.81	1.96	0.86	0.86	0.494
Met	0.38	0.97	0.17	0.69	1.22	1.85	0.143
Val	1.04	0.18	0.36	0.38	0.61	0.36	0.787
allo-Ile	1.94	0.22	0.55	0.59	0.71	0.36	0.549
Ile	—	—	—	—	—	—	—
Leu	0.04	0.05	0.02	0.03	0.07	0.05	0.329
Phe	0.10	0.05	0.03	0.07	0.11	0.07	0.433
Trp	—	—	—	—	—	—	—
Lys	1.58	0.54	0.47	0.59	1.02	0.22	0.580
Cys	—	—	—	—	—	—	—
Tyr	—	—	—	—	—	—	—

图6-10

样品:D/总 D

	S3	S4	S5	C3	C4	C5	t检验
His	0.54	0.45	0.56	1.00	0.67	0.65	0.094
Asn	10.09	9.28	10.47	11.77	10.89	12.06	0.031
Ser	12.23	18.66	15.17	19.24	22.48	25.23	0.052
Gln	1.90	-	-	-	-	-	-
Arg	42.08	22.98	43.51	16.18	15.98	14.14	0.035
Asp	0.23	0.16	0.28	0.29	0.26	0.30	0.198
Gly	-	-	-	-	-	-	-
allo-Thr	2.04	1.27	1.87	1.81	1.81	1.78	0.752
Glu	1.69	1.52	1.12	0.84	2.56	0.71	0.914
Thr	-	-	-	-	-	-	-
Ala	7.64	23.28	12.22	21.84	21.66	17.77	0.279
Pro	4.70	3.71	4.97	12.31	4.45	6.27	0.252
Met	1.26	9.09	1.05	4.36	6.28	13.39	0.331
Val	3.45	1.63	2.22	2.37	3.12	2.61	0.677
allo-Ile	6.42	2.01	3.37	3.68	3.63	2.61	0.666
Ile	-	-	-	-	-	-	-
Leu	0.15	0.44	0.09	0.22	0.38	0.36	0.489
Phe	0.34	0.43	0.20	0.41	0.55	0.53	0.090
Trp	-	-	-	-	-	-	-
Lys	5.23	5.08	2.88	3.69	5.24	1.57	0.533
Cys	-	-	-	-	-	-	-
Tyr	-	-	-	-	-	-	-

图6-11

样品: D/D-Asn

	S3	S4	S5	C3	C4	C5	t 检验
His	5.38	4.80	5.31	8.51	6.17	5.40	0.183
Asn	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	0.320
Ser	121.22	201.05	144.87	163.54	206.53	209.25	0.251
Gln	18.84	-	-	-	-	-	-
Arg	416.96	247.53	415.47	137.52	146.78	117.31	0.016
Asp	2.30	1.77	2.69	2.44	2.39	2.46	0.545
Gly	-	-	-	-	-	-	-
allo-Thr	20.19	13.69	17.83	15.41	16.67	14.80	0.461
Glu	16.78	16.33	10.65	7.17	23.50	5.89	0.710
Thr	-	-	-	-	-	-	-
Ala	75.71	250.80	116.67	185.62	198.94	147.39	0.620
Pro	46.54	39.93	47.41	104.66	40.84	51.97	0.345
Met	12.47	97.87	10.03	37.02	57.73	111.09	0.477
Val	34.22	17.61	21.23	20.11	28.64	21.63	0.883
allo-Ile	63.64	21.69	32.16	31.24	33.38	21.67	0.472
Ile	-	-	-	-	-	-	-
Leu	1.44	4.73	0.89	1.83	3.47	2.96	0.773
Phe	3.35	4.60	1.95	3.49	5.07	4.40	0.316
Trp	-	-	-	-	-	-	-
Lys	51.83	54.67	27.47	31.39	48.15	13.06	0.359
Cys	-	-	-	-	-	-	-
Tyr	-	-	-	-	-	-	-

图6-12

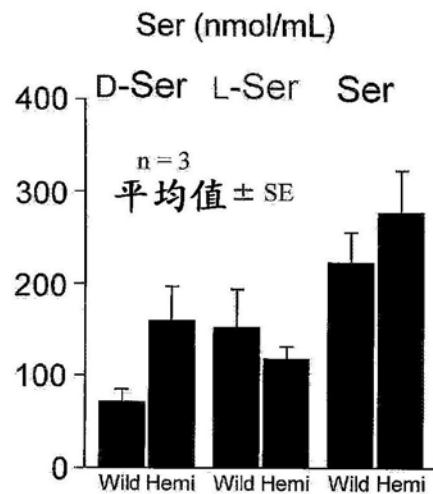


图7-1

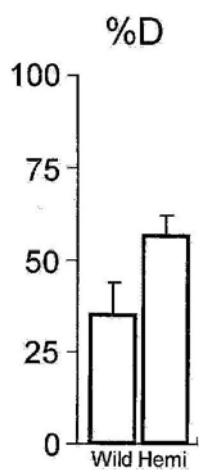


图7-2

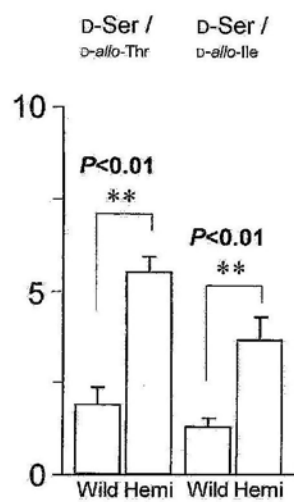


图7-3

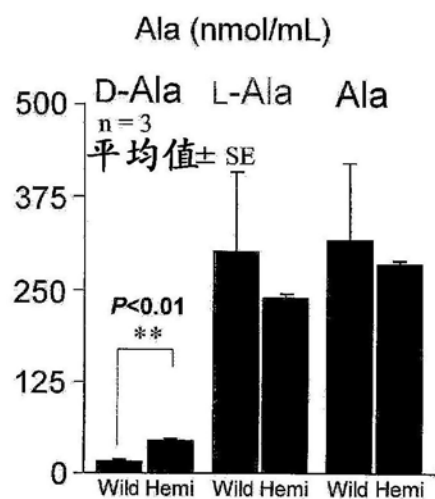


图7-4

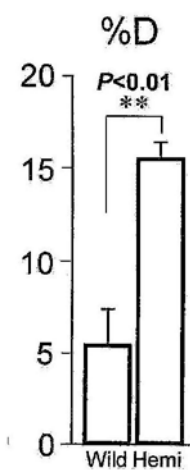


图7-5

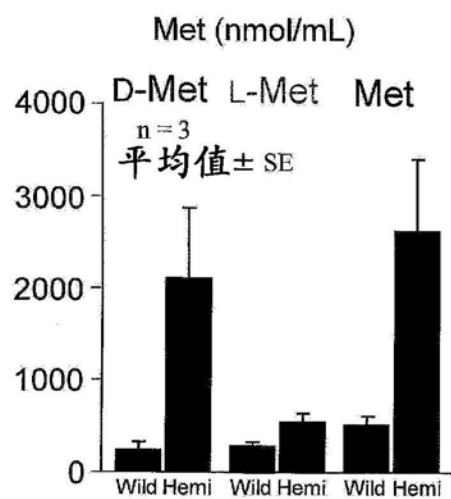


图7-6

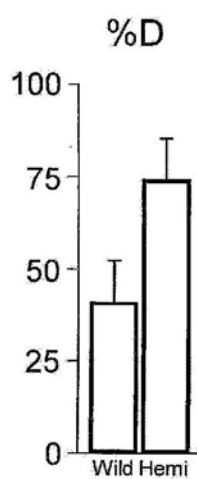


图7-7

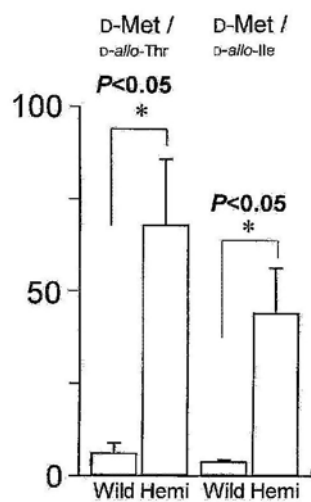


图7-8

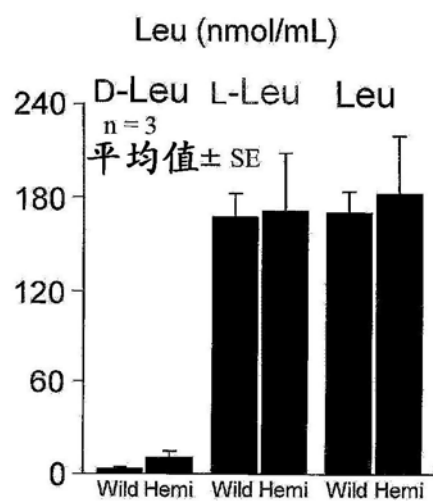


图7-9

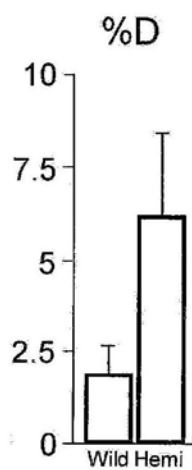


图7-10

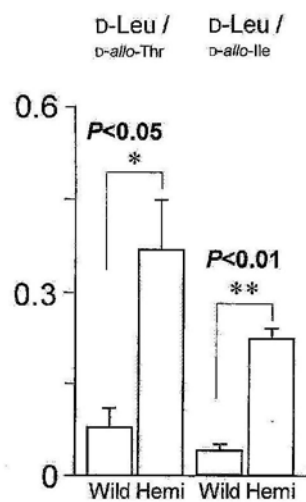


图7-11

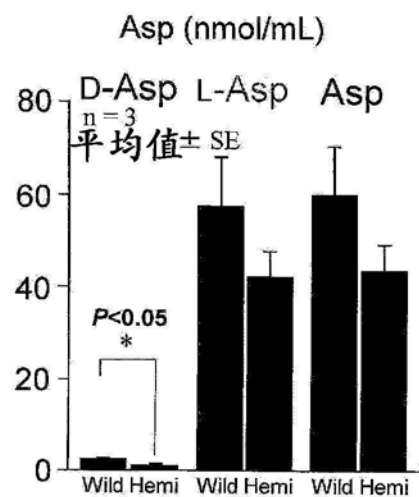


图7-12

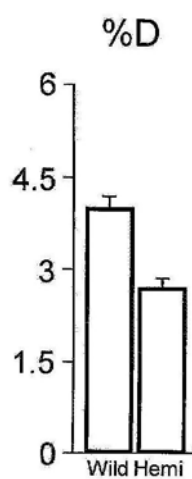


图7-13

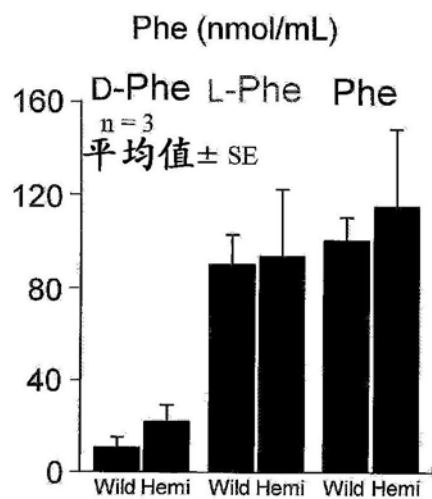


图7-14

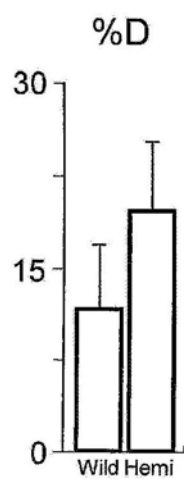


图7-15

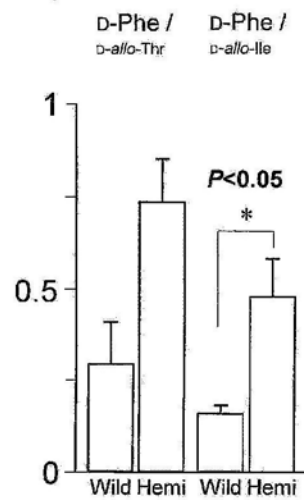


图7-16

样品: ddY/DAO+ 尿 -1采集 : 100107/1150

标准: 091221/2327

	D (高度)	L (高度)	D (fmol/inj)	L (fmol / inj)	D (nmol/mL)	L (nmol/mL)
His	205	3229	37.3	804.6	3.73	80.46
Asn	36981	41076	616.3	799.3	61.63	79.93
Ser	46430	41717	778.1	812.1	77.81	81.21
Gln	5204	254689	84.4	4609.3	8.44	460.93
Arg	312	1544	171.1	882.8	17.11	88.28
Asp	108	4180	7.8	356.5	0.78	35.65
Gly	-	203612	-	3029.8	-	258.4
allo-Thr	6473	nd	79.2	nd	7.92	nd
Glu	653	35932	31.1	1942.4	3.11	194.24
Thr	nd	91402	nd	1364.9	nd	136.49
Ala	39695	182443	430.1	2478.8	43.01	247.88
Pro	7389	23098	246.7	899.3	24.67	89.93
Met	6962	12400	419.8	932.2	41.98	93.22
Val	2253	27246	41.7	556.7	4.17	55.67
allo-Ile	4241	nd	81.9	nd	8.19	nd
Ile	nd	15009	nd	246.7	nd	24.67
Leu	1125	76766	17.0	1252.4	1.70	125.24
Phe	1889	42878	20.1	522.1	2.01	52.21
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Lys	2003	20140	112.4	1212.5	11.24	121.25
Cys	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Tyr	nd	566	nd	1437.3	nd	143.73

图8-1

样品: ddY/DAO+ 尿 -2采集 : 100108/0152

标准: 091221/2327

	D (高度)	L (高度)	D (fmol/inj.)	L (fmol / inj.)	D (nmol/mL)	L (nmol/mL)
His	526	7957	95.8	1982.8	9.58	198.28
Asn	103998	74346	1733.2	1446.7	173.32	144.67
Ser	124441	116029	2085.6	2258.7	208.56	225.87
Gln	13924	472122	225.7	8544.4	22.57	854.44
Arg	590	3610	323.5	2064.0	32.35	206.40
Asp	271	7742	19.6	660.4	1.96	66.04
Gly	-	850162	-	12650.5	-	1079.0
allo-Thr	21703	nd	265.4	nd	26.54	nd
Glu	1144	65140	54.5	3521.3	5.45	352.13
Thr	nd	424007	nd	6331.7	nd	633.17
Ala	83342	291070	903.0	3954.8	90.30	395.48
Pro	13549	37378	452.4	1455.4	45.24	145.54
Met	16112	42435	971.4	3190.2	97.14	319.02
Val	6519	87425	120.6	1786.2	12.06	178.62
allo-Ile	12804	nd	247.2	nd	24.72	nd
Ile	nd	47554	nd	781.6	nd	78.16
Leu	3247	273577	49.1	4463.1	4.91	446.31
Phe	4649	66725	49.5	812.5	4.95	81.25
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Lys	2722	26832	152.8	1615.4	15.28	161.54
Cys	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Tyr	nd	263	nd	667.9	nd	66.79

图8-2

样品: ddY/DAO+ 尿 - 3采集: 100121/0137

标准: 091221/2327

	D (高度)	L (高度)	D (fmol/inj)	L (fmol / inj)	D (nmol/mL)	L (nmol/mL)
His	896	5024	163.1	1251.9	16.31	125.19
Asn	137509	31377	2291.7	610.6	229.17	61.06
Ser	83876	56621	1405.7	1102.2	140.57	110.22
Gln	15810	347321	256.3	6285.8	25.63	628.58
Arg	7233	5363	3965.5	3066.3	396.55	306.63
Asp	190	4095	13.7	349.3	1.37	34.93
Gly	-	632713	-	9414.8	-	803.0
allo-Thr	22827	nd	279.1	nd	27.91	nd
Glu	1799	26903	85.7	1454.3	8.57	145.43
Thr	nd	224739	nd	3356.0	nd	335.60
Ala	167673	139831	1816.8	1899.9	181.68	189.99
Pro	8143	10900	271.9	424.4	27.19	42.44
Met	nd	20964	nd	1576.0	nd	157.60
Val	23113	49573	427.6	1012.8	42.76	101.28
allo-Ile	46155	nd	891.1	nd	89.11	nd
Ile	nd	30207	nd	496.5	nd	49.65
Leu	2485	182629	37.6	2979.4	3.76	297.94
Phe	14621	37137	155.6	452.2	15.56	45.22
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Lys	22592	21397	1268.1	1288.2	126.81	128.82
Cys	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Tyr	nd	1849	nd	4695.3	nd	469.53

图8-3

样品: ddY/DAO- 尿 -1 采集: 100108/1553

标准: 091221/2327

	D (高度)	L (高度)	D (fmol/inj)	L (fmol / inj)	D (nmol/mL)	L (nmol/mL)
His	1572	7144	286.2	1780.2	28.62	178.02
Asn	147059	72585	2450.8	1412.4	245.08	141.24
Ser	810429	79698	13582.3	1551.5	1358.23	155.15
Gln	19762	570459	320.4	10324.1	32.04	1032.41
Arg	6072	4464	3328.9	2552.3	332.89	255.23
Asp	755	8502	54.5	725.2	5.45	72.52
Gly	-	420666	-	6259.5	-	533.9
allo-Thr	37582	nd	459.6	nd	45.96	nd
Glu	2171	55318	103.4	2990.3	10.34	299.03
Thr	nd	228597	nd	3413.6	nd	341.36
Ala	4098335	236056	44406.2	3207.3	4440.62	320.73
Pro	150921	25428	5039.4	990.1	503.94	99.01
Met	828235	27891	49937.0	2096.8	4993.70	209.68
Val	24422	75055	451.9	1533.4	45.19	153.34
allo-Ile	34027	nd	656.9	nd	65.69	nd
Ile	nd	41573	nd	683.3	nd	68.33
Leu	169421	184833	2564.5	3015.4	256.45	301.54
Phe	37312	69310	397.1	843.9	39.71	84.39
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Lys	6243	46412	350.4	2794.2	35.04	279.42
Cys	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Tyr	nd	495	nd	1257.0	nd	125.70

图8-4

样品: ddY/DAO- 尿 -2采集: 100109/0555

标准: 091221/2327

	D (高度)	L (高度)	D (fmol/inj)	L (fmol / inj)	D (nmol/mL)	L (nmol/mL)
His	1390	5964	253.1	1486.2	25.31	148.62
Asn	135552	71605	2259.0	1393.3	225.90	139.33
Ser	787541	76908	13198.7	1497.1	1319.87	149.71
Gln	19040	511922	308.6	9264.7	30.86	926.47
Arg	5542	3731	3038.4	2133.2	303.84	213.32
Asp	408	8158	29.5	695.8	2.95	69.58
Gly	-	422775	-	6290.9	-	536.6
allo-Thr	36705	nd	448.8	nd	44.88	nd
Glu	1890	55214	90.0	2984.7	9.00	298.47
Thr	nd	225423	nd	3366.2	nd	336.62
Ala	4524703	227707	49026.0	3093.8	4902.60	309.38
Pro	125826	24174	4201.5	941.2	420.15	94.12
Met	727290	26930	43850.7	2024.5	4385.07	202.45
Val	27073	70291	500.9	1436.1	50.09	143.61
allo-Ile	40478	nd	781.5	nd	78.15	nd
Ile	nd	40793	nd	670.5	nd	67.05
Leu	168716	179624	2553.8	2930.4	255.38	293.04
Phe	39803	63484	423.6	773.0	42.36	77.30
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Lys	5083	39403	285.3	2372.2	28.53	237.22
Cys	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Tyr	nd	498	nd	1264.6	nd	126.46

图8-5

样品: ddY/DAO- 尿 -3采集: 100121/1539

标准: 091221/2327

	D (高度)	L (高度)	D (fmol/inj)	L (fmol / inj)	D (nmol/mL)	L (nmol/mL)
His	3215	3628	585.4	904.1	58.54	90.41
Asn	133803	32277	2229.9	628.1	222.99	62.81
Ser	672264	47192	11266.7	918.7	1126.67	91.87
Gln	29985	288576	486.1	5222.6	48.61	522.26
Arg	12430	5485	6814.7	3136.1	681.47	313.61
Asp	350	6090	25.3	519.4	2.53	51.94
Gly	-	414565	-	6168.8	-	526.2
allo-Thr	38905	nd	475.8	nd	47.58	nd
Glu	1792	28297	85.3	1529.7	8.53	152.97
Thr	nd	154345	nd	2304.8	nd	230.48
Ala	5207589	154249	56425.1	2095.8	5642.51	209.58
Pro	253001	8203	8448.0	319.4	844.80	31.94
Met	14075	4103	848.6	308.5	84.86	30.85
Val	55980	83980	1035.7	1715.8	103.57	171.58
allo-Ile	80327	nd	1550.8	nd	155.08	nd
Ile	nd	46110	nd	757.9	nd	75.79
Leu	219867	162732	3328.1	2654.8	332.81	265.48
Phe	52095	37548	554.4	457.2	55.44	45.72
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Lys	15146	14045	850.2	845.6	85.02	84.56
Cys	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Tyr	nd	83	nd	210.8	nd	21.08

图8-6

样品:D-氨基酸

	DAO+/+ 1	DAO+/+ 2	DAO+/+ 3	DAO-/- 1	DAO-/- 2	DAO-/- 3	t 检验
His	3.73	9.58	16.31	28.62	25.31	58.54	0.069
Asn	61.63	173.32	229.17	245.08	225.90	222.99	0.198
Ser	77.81	208.56	140.57	1358.23	1319.87	1126.67	0.000
Gln	8.44	22.57	25.63	32.04	30.86	48.61	-
Arg	17.11	32.35	396.55	332.89	303.84	681.47	0.169
Asp	0.78	1.96	1.37	5.45	2.95	2.53	0.080
Gly	-	-	-	-	-	-	-
allo-Thr	7.92	26.54	27.91	45.96	44.88	47.58	0.018
Glu	3.11	5.45	8.57	10.34	9.00	8.53	0.099
Thr	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Ala	43.01	90.30	181.68	4440.62	4902.60	5642.51	0.000
Pro	24.67	45.24	27.19	503.94	420.15	844.80	0.013
Met	41.98	97.14	nd	4993.70	4385.07	84.86	0.220
Val	4.17	12.06	42.76	45.19	50.09	103.57	0.103
allo-Ile	8.19	24.72	89.11	65.69	78.15	155.08	0.189
Ile	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Leu	1.70	4.91	3.76	256.45	255.38	332.81	0.000
Phe	2.01	4.95	15.56	39.71	42.36	55.44	0.004
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Lys	11.24	15.28	126.81	35.04	28.53	85.02	0.972
Cys	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Tyr	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-

图8-7

样品:L-氨基酸

	DAO+/+ 1	DAO+/+ 2	DAO+/+ 3	DAO-/- 1	DAO-/- 2	DAO-/- 3	t检验
His	80.46	198.28	125.19	178.02	148.62	90.41	0.924
Asn	79.93	144.67	61.06	141.24	139.33	62.81	0.623
Ser	81.21	225.87	110.22	155.15	149.71	91.87	0.895
Gln	460.93	854.44	628.58	1032.41	926.47	522.26	0.406
Arg	88.28	206.40	306.63	255.23	213.32	313.61	0.435
Asp	35.65	66.04	34.93	72.52	69.58	51.94	0.189
Gly	258.42	1079.02	803.04	533.91	536.58	526.16	0.494
allo-Thr	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Glu	194.24	352.13	145.43	299.03	298.47	152.97	0.817
Thr	136.49	633.17	335.60	341.36	336.62	230.48	0.682
Ala	247.88	395.48	189.99	320.73	309.38	209.58	0.978
Pro	89.93	145.54	42.44	99.01	94.12	31.94	0.657
Met	93.22	319.02	157.60	209.68	202.45	30.85	0.660
Val	55.67	178.62	101.28	153.34	143.61	171.58	0.295
allo-Ile	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Ile	24.67	78.16	49.65	68.33	67.05	75.79	0.281
Leu	125.24	446.31	297.94	301.54	293.04	265.48	0.975
Phe	52.21	81.25	45.22	84.39	77.30	45.72	0.586
Trp	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Lys	121.25	161.54	128.82	279.42	237.22	84.56	0.355
Cys	nd	nd	nd	nd	nd	nd	-
Tyr	143.73	66.79	469.53	125.70	126.46	21.08	0.350

图8-8

样品: D/(D+L)

	DAO+/+ 1	DAO+/+ 2	DAO+/+ 3	DAO-/- 1	DAO-/- 2	DAO-/- 3	t 检验
His	4.43	4.61	11.53	13.85	14.55	39.30	0.145
Asn	43.54	54.51	78.96	63.44	61.85	78.02	0.494
Ser	48.93	48.01	56.05	89.75	89.81	92.46	0.000
Gln	1.80	-	-	-	-	-	-
Arg	16.23	13.55	56.39	56.60	58.75	68.48	0.086
Asp	2.14	2.88	3.78	6.99	4.06	4.64	0.086
Gly	-	-	-	-	-	-	-
allo-Thr	5.48	4.02	7.68	11.87	11.77	17.11	0.019
Glu	1.58	1.52	5.56	3.34	2.93	5.28	0.561
Thr	to allo-Thr	to allo-Thr	to allo-Thr	to allo-Thr	to allo-Thr	to allo-Thr	to allo-Thr
Ala	14.79	18.59	48.88	93.26	94.06	96.42	0.003
Pro	21.53	23.71	39.05	83.58	81.70	96.36	0.001
Met	31.05	23.34	-	95.97	95.59	73.34	-
Val	6.97	6.33	29.69	22.76	25.86	37.64	0.181
allo-Ile	24.92	24.03	64.22	49.02	53.82	67.17	0.256
Ile	to allo-Ile	to allo-Ile	to allo-Ile	to allo-Ile	to allo-Ile	to allo-Ile	to allo-Ile
Leu	1.34	1.09	1.25	45.96	46.57	55.63	0.000
Phe	3.71	5.74	25.60	32.00	35.40	54.80	0.043
Trp	-	-	-	-	-	-	-
Lys	8.49	8.64	49.61	11.14	10.74	50.14	0.930
Cys	-	-	-	-	-	-	-
Tyr	-	-	-	-	-	-	-

图8-9

样品:D/总 L

	DAO+/+ 1	DAO+/+ 2	DAO+/+ 3	DAO-/- 1	DAO-/- 2	DAO-/- 3	检验
His	0.17	0.17	0.46	0.63	0.60	1.98	0.159
Asn	2.77	3.11	6.43	5.42	5.32	7.54	0.221
Ser	3.50	3.75	3.94	30.02	31.11	38.09	0.000
Gln	0.38	0.41	0.72	0.71	0.73	1.64	-
Arg	0.77	0.58	11.13	7.36	7.16	23.04	0.256
Asp	0.04	0.04	0.04	0.12	0.07	0.09	0.021
Gly	-	-	-	-	-	-	-
allo-Thr	0.36	0.48	0.78	1.02	1.06	1.61	0.040
Glu	0.14	0.10	0.24	0.23	0.21	0.29	0.158
Thr	-	-	-	-	-	-	-
Ala	1.93	1.62	5.10	98.14	115.55	190.75	0.010
Pro	1.11	0.81	0.76	11.14	9.90	28.56	0.060
Met	1.89	1.75	-	110.36	103.35	2.87	-
Val	0.19	0.22	1.20	1.00	1.18	3.50	0.194
allo-Ile	0.37	0.44	2.50	1.45	1.84	5.24	0.279
Ile	-	-	-	-	-	-	-
Leu	0.08	0.09	0.11	5.67	6.02	11.25	0.014
Phe	0.09	0.09	0.44	0.88	1.00	1.87	0.035
Trp	-	-	-	-	-	-	-
Lys	0.51	0.27	3.56	0.77	0.67	2.87	0.997
Cys	-	-	-	-	-	-	-
Tyr	-	-	-	-	-	-	-

图8-10

样品:D/总 D

	DAO+/+ 1	DAO+/+ 2	DAO+/+ 3	DAO-/- 1	DAO-/- 2	DAO-/- 3 t	检验
His	1.17	1.24	1.22	0.23	0.21	0.62	0.003
Asn	19.38	22.36	17.19	1.97	1.86	2.35	0.000
Ser	24.47	26.91	10.55	10.92	10.89	11.86	0.139
Gln	2.65	2.91	1.92	0.26	0.25	0.51	0.002
Arg	5.38	4.17	29.75	2.68	2.51	7.17	0.349
Asp	0.25	0.25	0.10	0.04	0.02	0.03	0.026
Gly	-	-	-	-	-	-	-
allo-Thr	2.49	3.42	2.09	0.37	0.37	0.50	0.005
Glu	0.98	0.70	0.64	0.08	0.07	0.09	0.003
Thr	-	-	-	-	-	-	-
Ala	13.53	11.65	13.63	35.70	40.43	59.39	0.011
Pro	7.76	5.84	2.04	4.05	3.47	8.89	0.920
Met	13.20	12.53	-	40.15	36.17	0.89	0.483
Val	1.31	1.56	3.21	0.36	0.41	1.09	0.094
allo-Ile	2.57	3.19	6.68	0.53	0.64	1.63	0.073
Ile	-	-	-	-	-	-	-
Leu	0.54	0.63	0.28	2.06	2.11	3.50	0.013
Phe	0.63	0.64	1.17	0.32	0.35	0.58	0.114
Trp	-	-	-	-	-	-	-
Lys	3.54	1.97	9.51	0.28	0.24	0.89	0.121
Cys	-	-	-	-	-	-	-
Tyr	-	-	-	-	-	-	-

图8-11

样品: D/D-Asn

	DAO+/+ 1	DAO+/+ 2	DAO+/+ 3	DAO-/- 1	DAO-/- 2	DAO-/- 3 t	检验
His	6.06	5.53	7.12	11.68	11.20	26.25	0.110
Asn	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	0.286
Ser	126.26	120.33	61.34	554.20	584.27	505.26	0.000
Gln	13.69	13.02	11.18	13.07	13.66	21.80	-
Arg	27.75	18.66	173.04	135.83	134.50	305.61	0.192
Asp	1.27	1.13	0.60	2.22	1.30	1.13	0.232
Gly	-	-	-	-	-	-	-
allo-Thr	12.84	15.31	12.18	18.75	19.87	21.34	0.006
Glu	5.05	3.14	3.74	4.22	3.98	3.83	0.955
Thr	-	-	-	-	-	-	-
Ala	69.79	52.10	79.28	1811.91	2170.25	2530.39	0.001
Pro	40.03	26.10	11.86	205.62	185.99	378.85	0.020
Met	68.11	56.05	-	2037.58	1941.15	38.06	0.226
Val	6.76	6.96	18.66	18.44	22.17	46.45	0.131
allo-Ile	13.29	14.26	38.88	26.81	34.59	69.55	0.240
Ile	-	-	-	-	-	-	-
Leu	2.76	2.84	1.64	104.64	113.05	149.25	0.001
Phe	3.26	2.85	6.79	16.20	18.75	24.86	0.005
Trp	-	-	-	-	-	-	-
Lys	18.24	8.82	55.34	14.30	12.63	38.13	0.743
Cys	-	-	-	-	-	-	-
Tyr	-	-	-	-	-	-	-

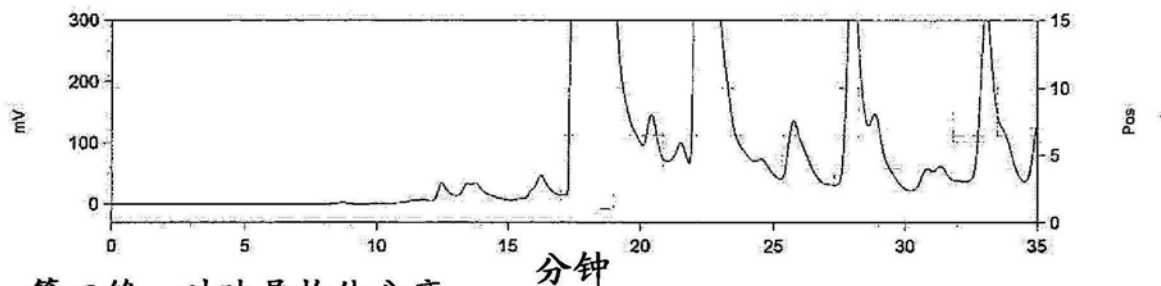
图8-12

面积%报告

数据文件: C:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\AAA\data\100302\2010-03-09 21-44-47 AAA DDO+urine 2uL 1D ML-1000 3G-K001 45C PA5u PC20u PD75%MeCN 2D OA250015250-S042 R028 25C 2D 012.dat

采集: 2010/03/09 21:46:01

第一维, 反相分离



第二维, 对映异构体分离

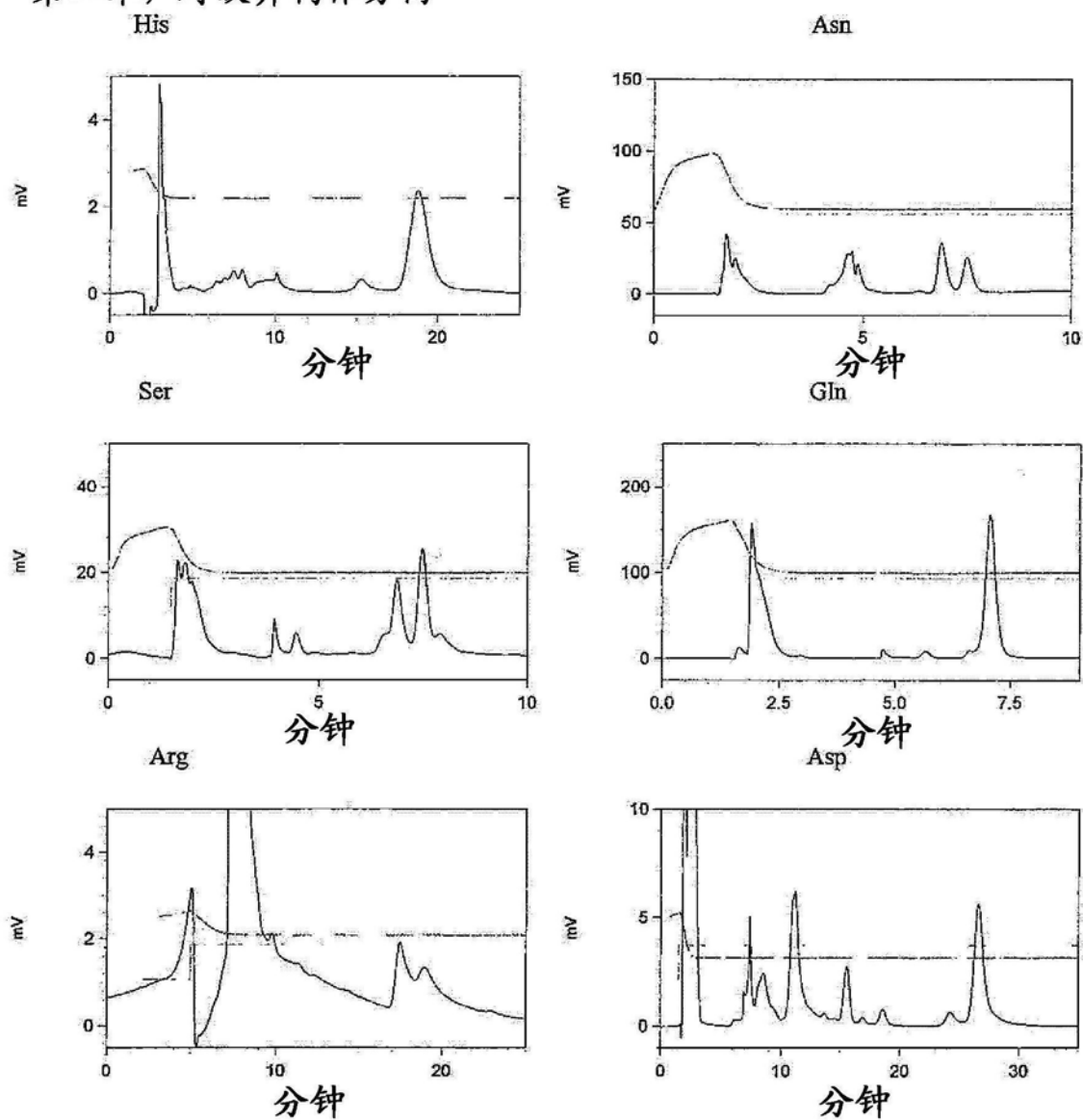


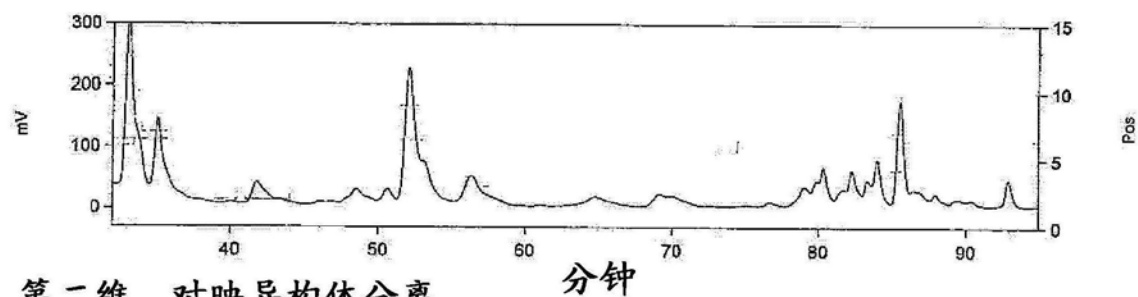
图9-1

面积%报告

数据文件: C:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\AAA\data\100302\2010-03-09 21-44-47 AAA DDO+
urine 2uL 1D ML-1000 3G-K001 45C PA5u PC20u PD75%MeCN 2D OA250015250-S042 R028 25C 2D
012.dat

采集: 2010/03/09 21:46:01

第一维, 反相分离



第二维, 对映异构体分离

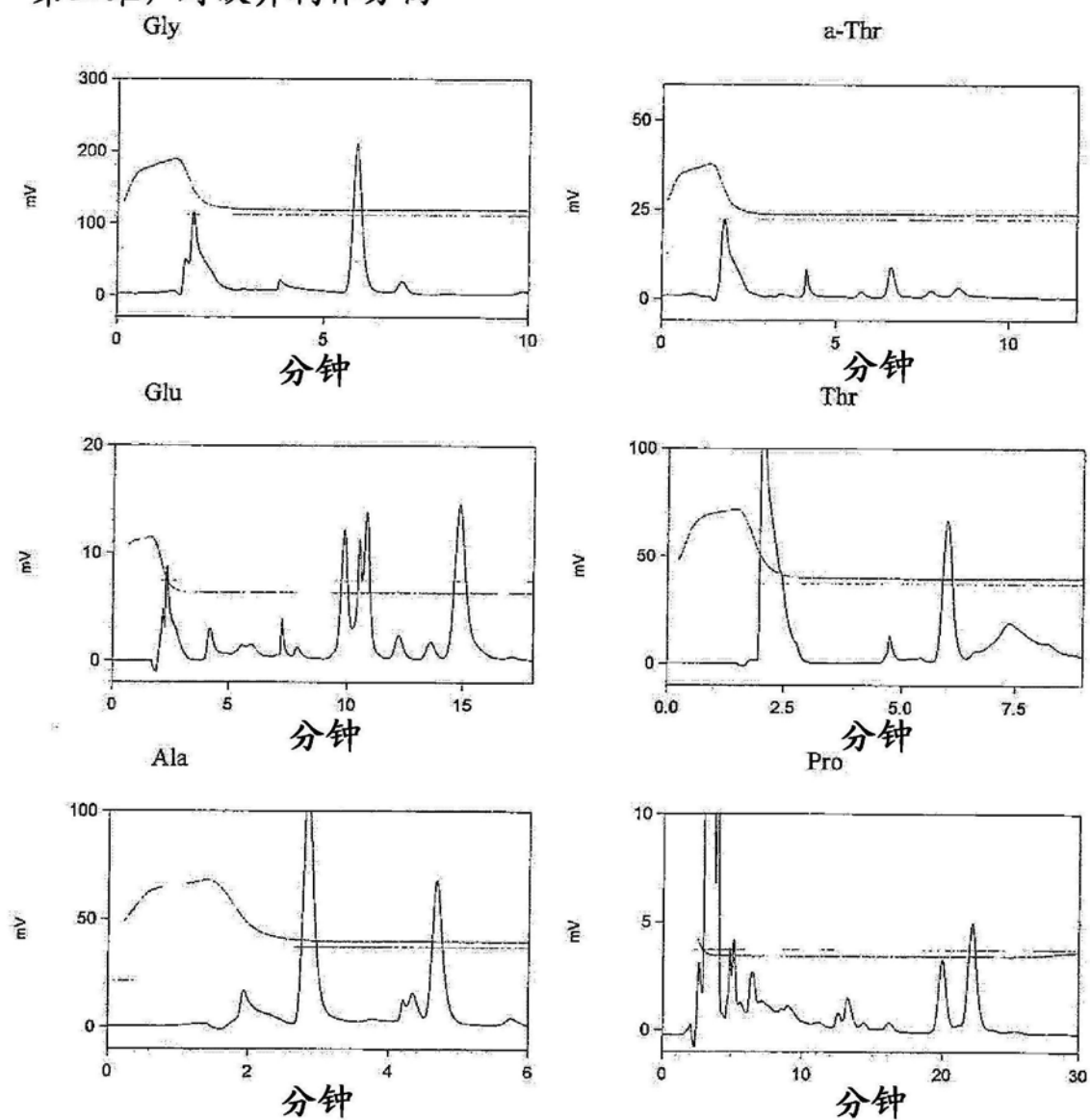


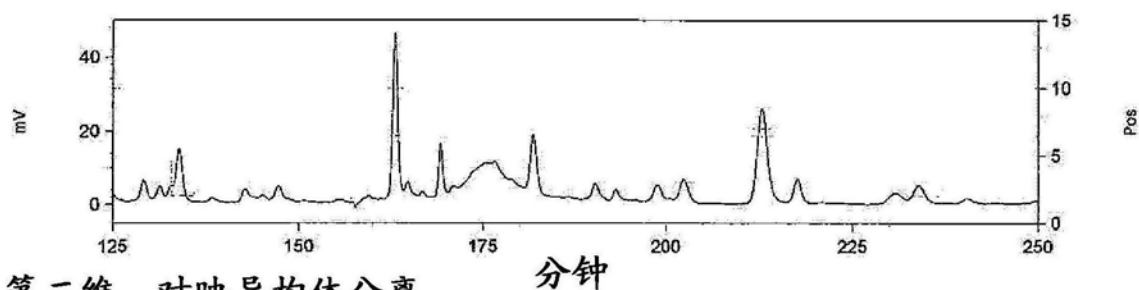
图9-2

面积%报告

数据文件: C:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\AAA\data\100302\2010-03-09 21-44-47 AAA DDO+
urine 2uL 1D ML-1000 3G-K001 45C PA5u PC20u PD75%MeCN 2D OA250015250-S042 R028 25C 2D
012.dat

采集: 2010/03/09 21:46:01

第一维，反相分离



第二维，对映异构体分离

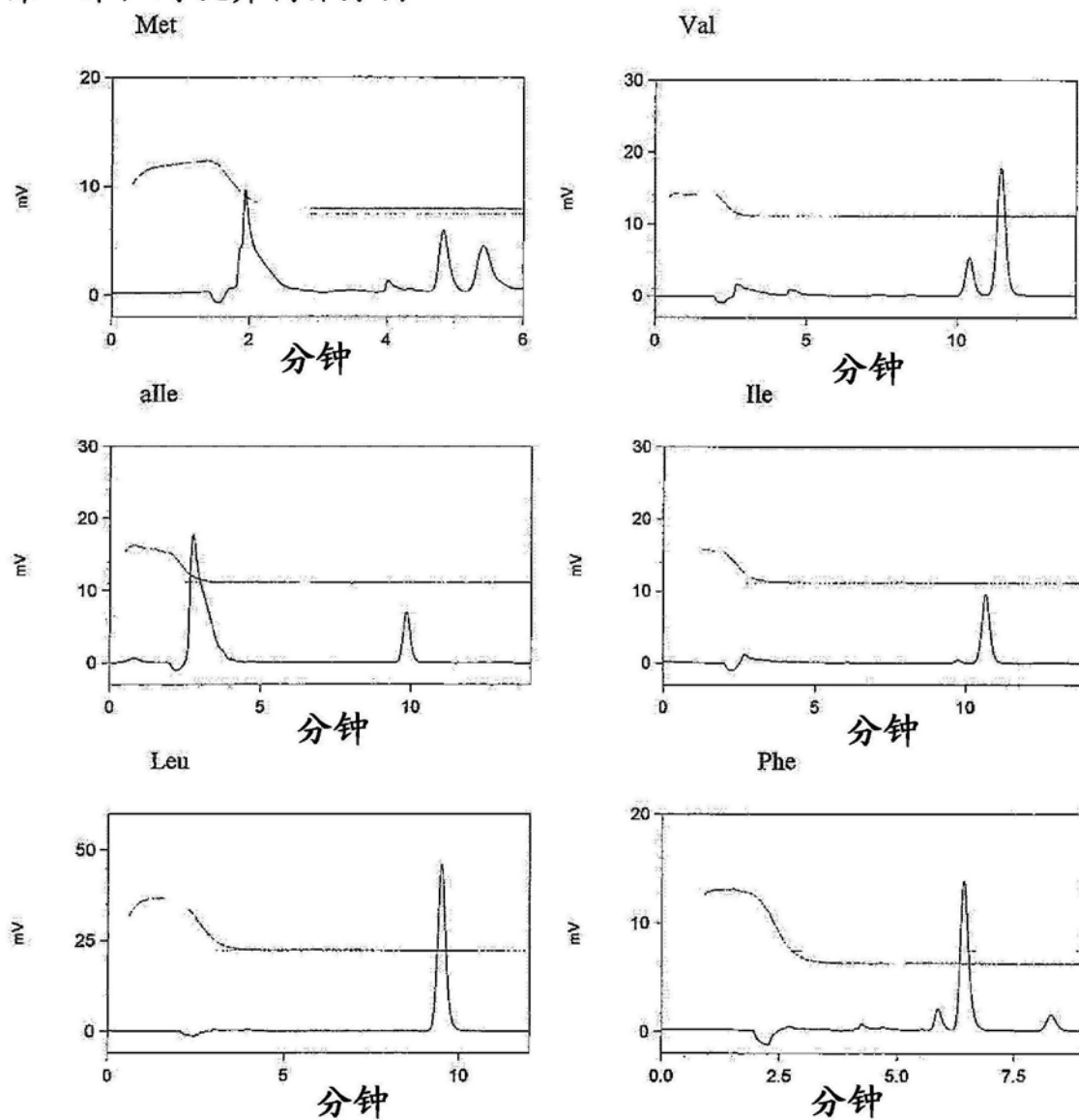


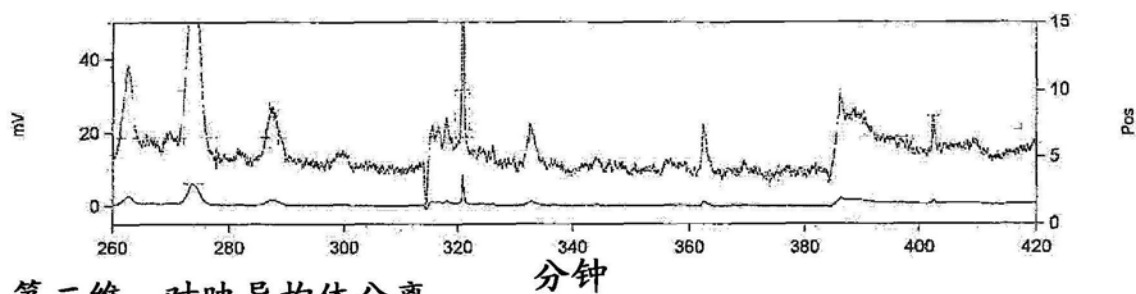
图9-3

面积%报告

数据文件: C:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\AAA\data\100302\2010-03-09 21-44-47 AAA DDO+
urine 2uL 1D ML-1000 3G-K001 45C PA5u PC20u PD75%MeCN 2D OA250015250-S042 R028 25C 2D
012.dat

采集: 2010/03/09 21:46:01

第一维, 反相分离



第二维, 对映异构体分离

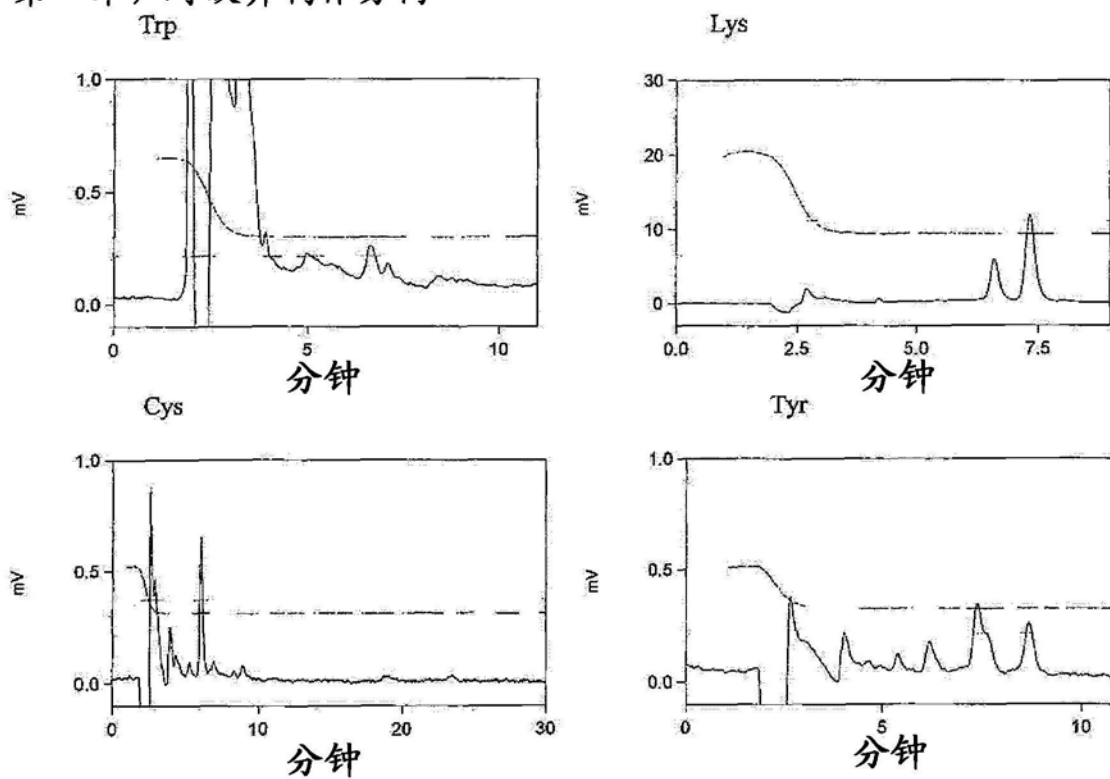


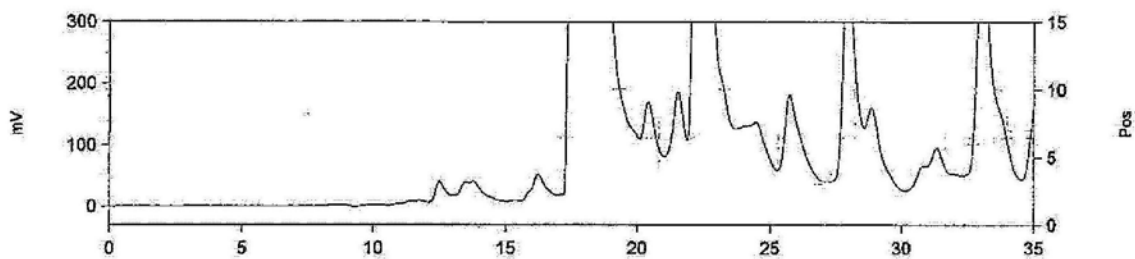
图9-4

面积%报告

数据文件: C:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\AAA\data\100302\2010-03-10 11-46-28 AAA DDO-urine 2uL 1D ML-1000 3G-K001 45C PA5u PC20u PD75%MeCN 2D OA250015250-S042 R028 25C 2D 013.dat

采集: 2010/03/10 11:47:41

第一维, 反相分离



第二维, 对映异构体分离

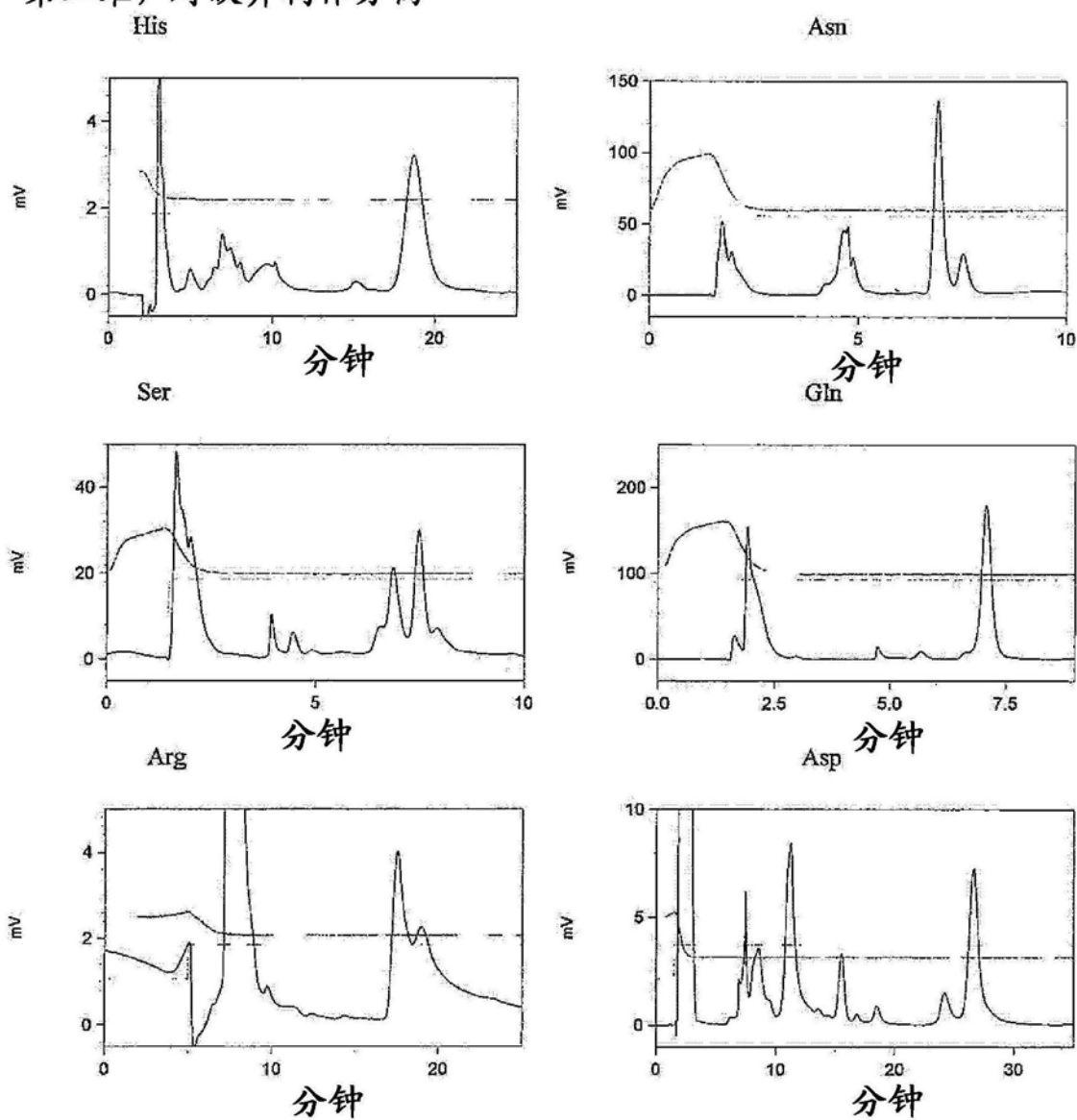


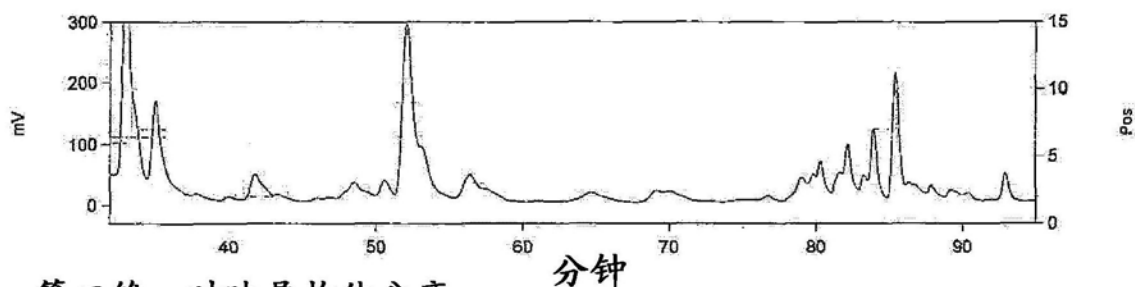
图9-5

面积%报告

数据文件: C:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\AAA\data\100302\2010-03-10 11-46-28 AAA DDO-urine 2uL 1D ML-1000 3G-K001 45C PA5u PC20u PD75%MeCN 2D OA250015250-S042 R028 25C 2D 013.dat

采集: 2010/03/10 11:47:41

第一维, 反相分离



第二维, 对映异构体分离

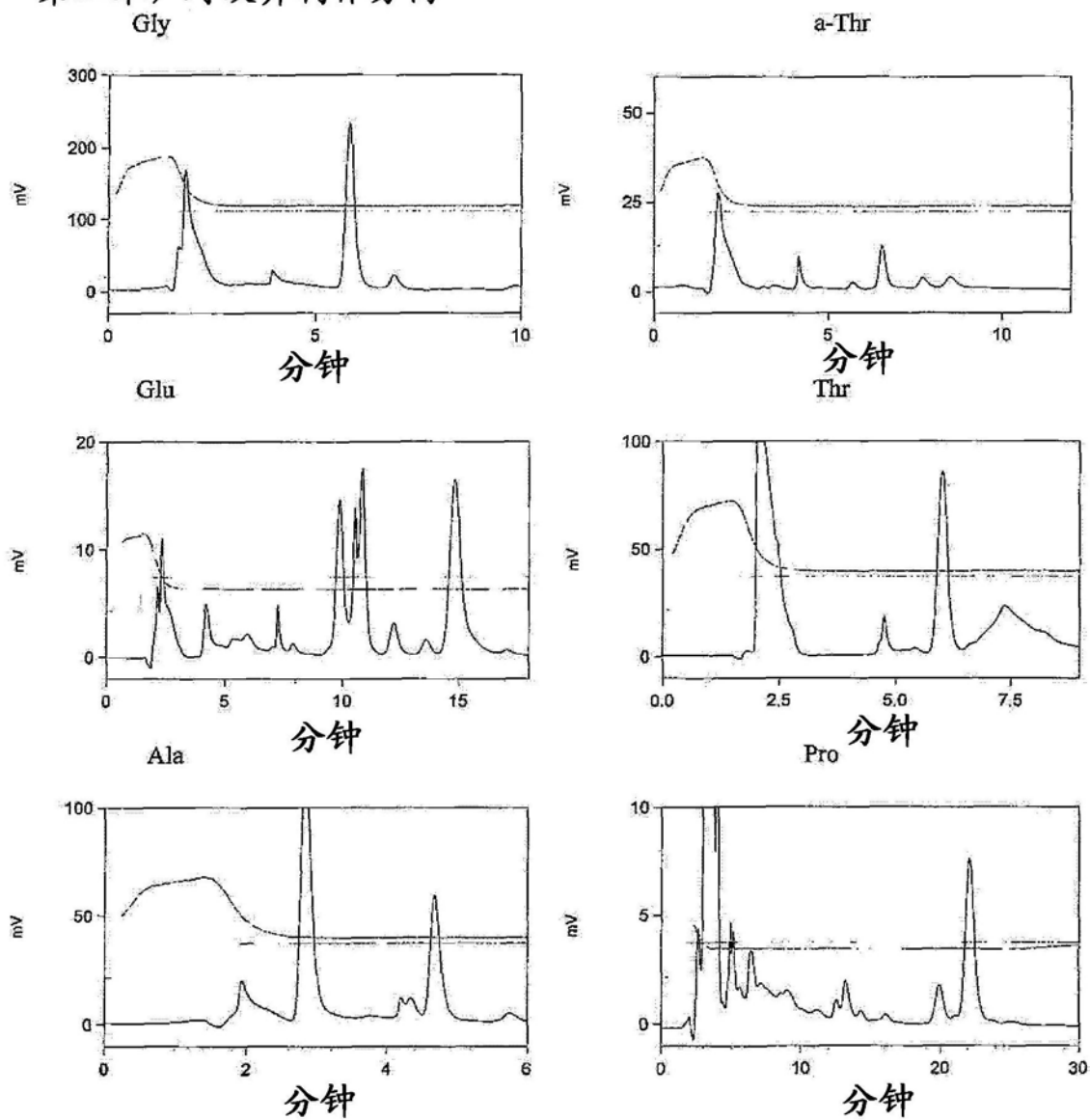


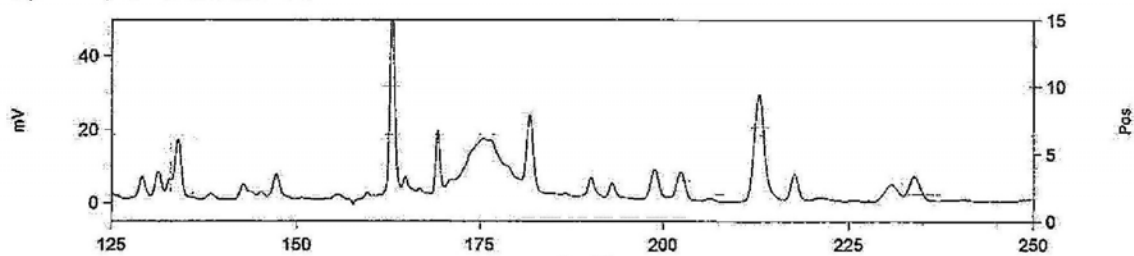
图9-6

面积%报告

数据文件: C:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\AAA\data\100302\2010-03-10 11-46-28 AAA DDO-
urine 2uL 1D ML-1000 3G-K001 45C PA5u PC20u PD75%MeCN 2D OA250015250-S042 R028 25C 2D
013.dat

采集: 2010/03/10 11:47:41

第一维, 反相分离



第二维, 对映异构体分离

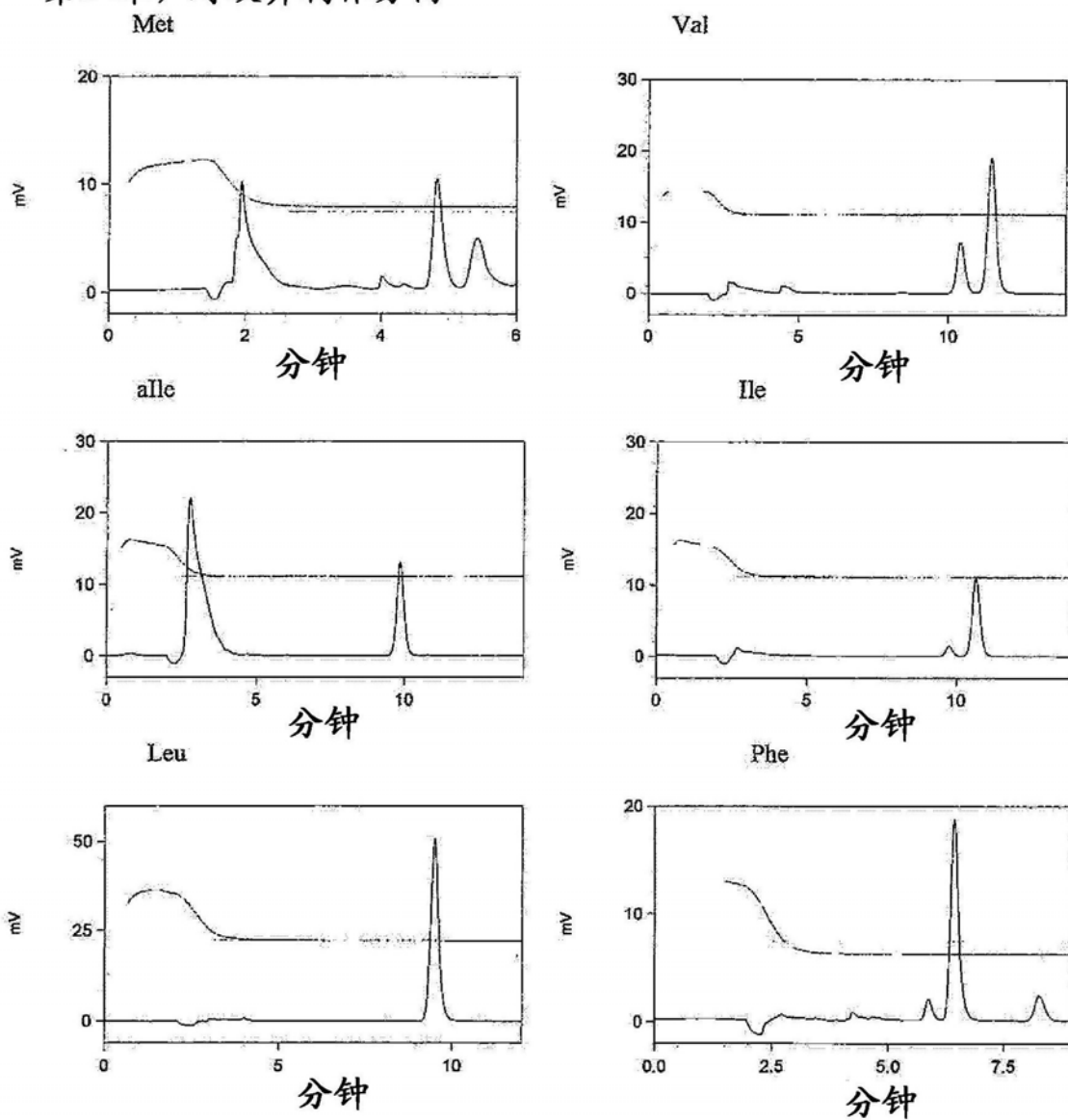


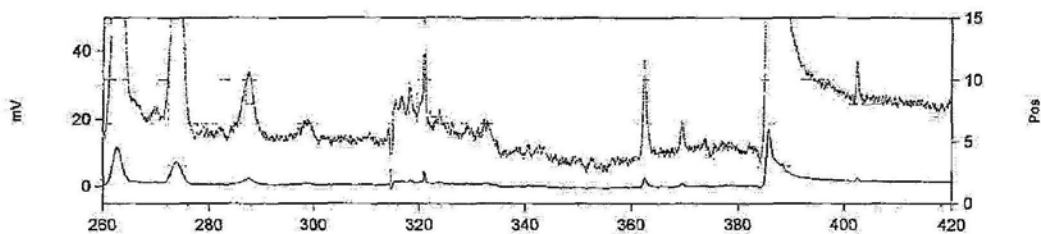
图9-7

面积%报告

数据文件: C:\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\AAA\data\100302\2010-03-10 11-46-28 AAA DDO-
urine 2uL ID ML-1000 3G-K001 45C PA5u PC20u PD75%MeCN 2D OA250015250-S042 R028 25C 2D
013.dat

采集: 2010/03/10 11:47:41

第一维, 反相分离



第二维, 对映异构体分离

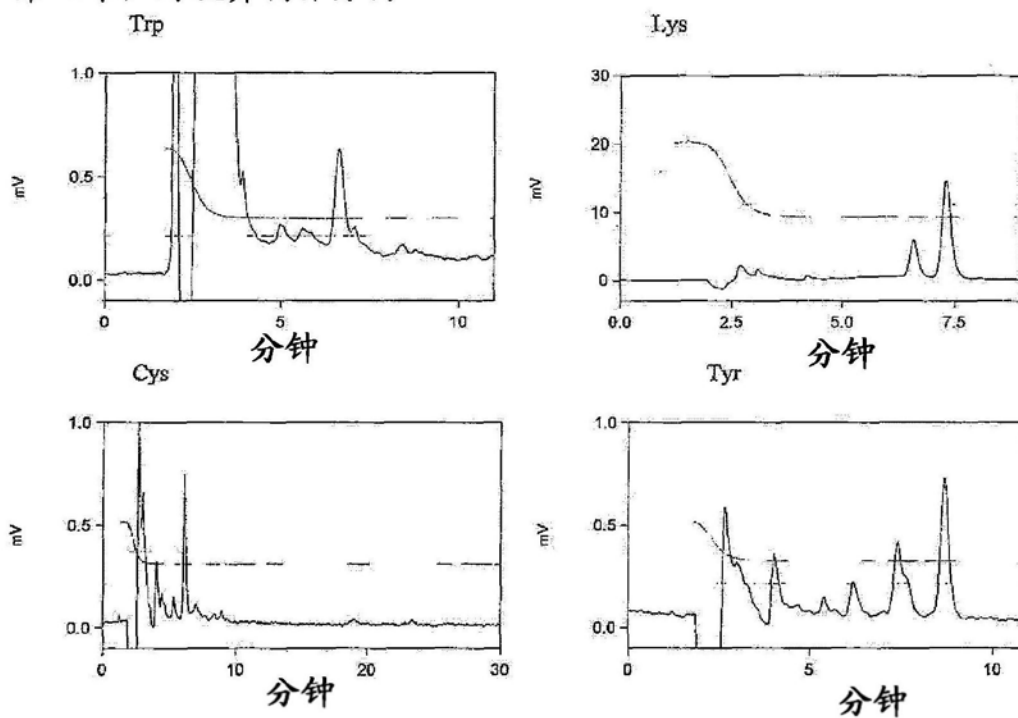


图9-8

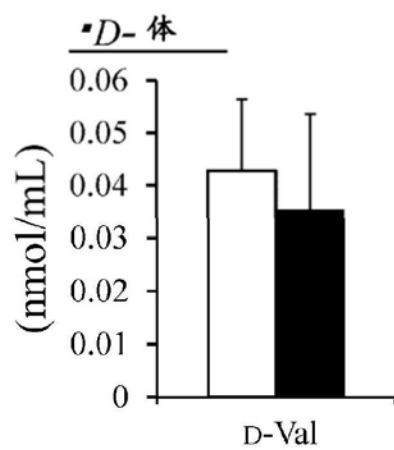


图10-1

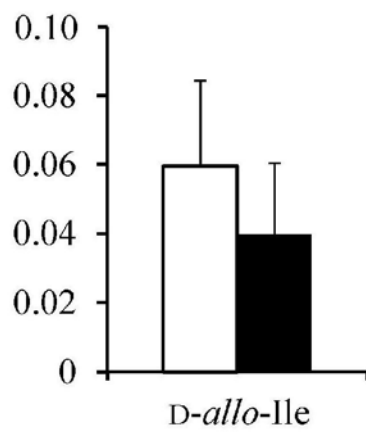


图10-2

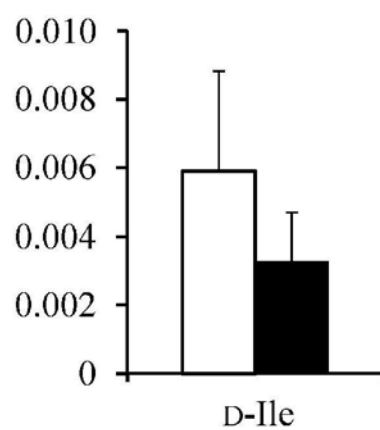


图10-3

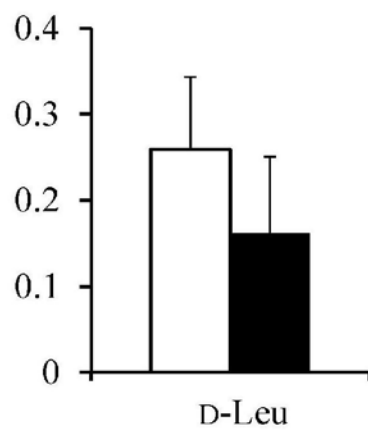


图10-4

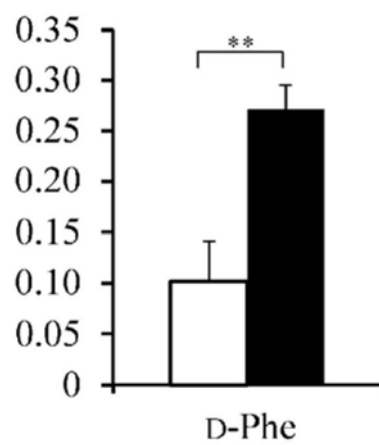


图10-5

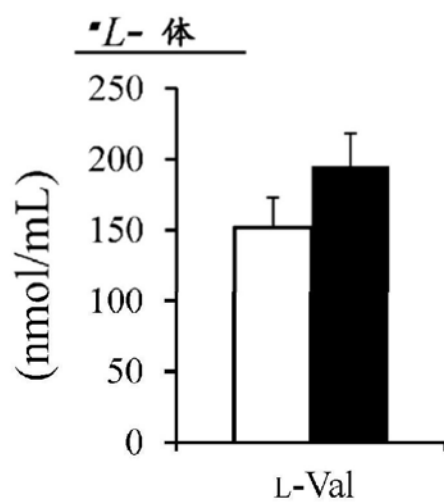


图10-6

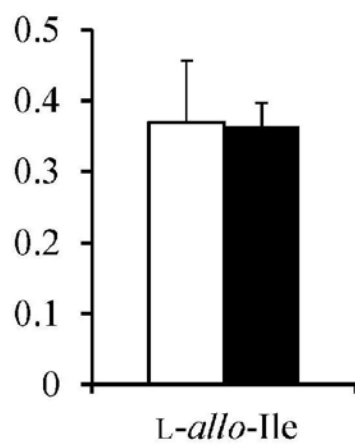


图10-7

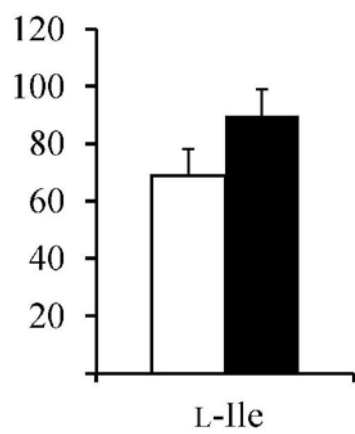


图10-8

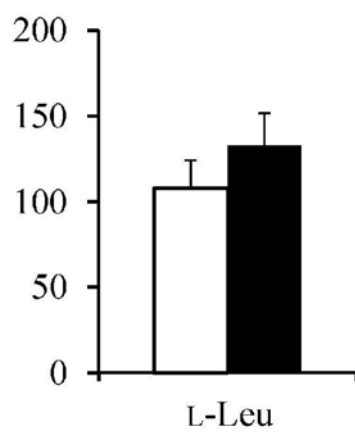


图10-9

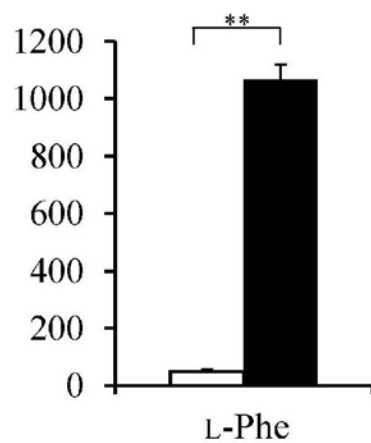


图10-10

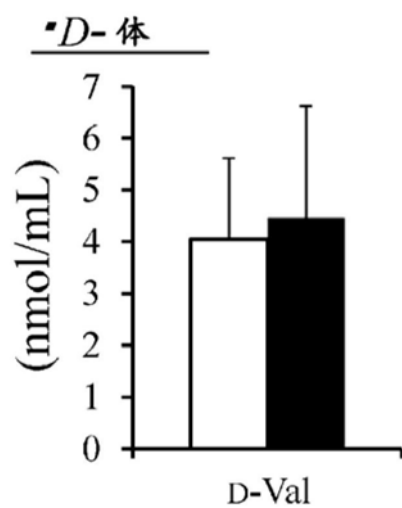


图10-11

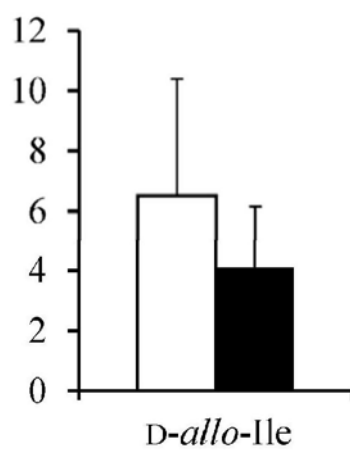


图10-12

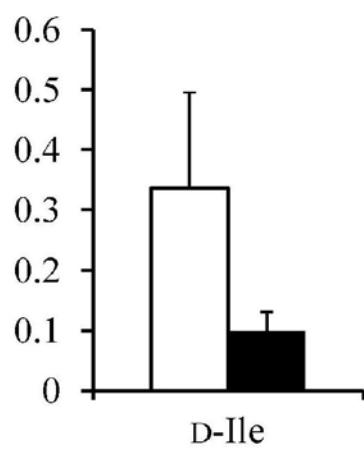


图10-13

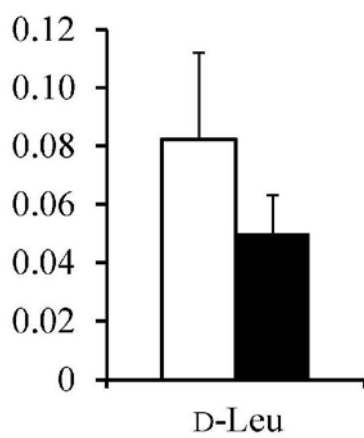


图10-14

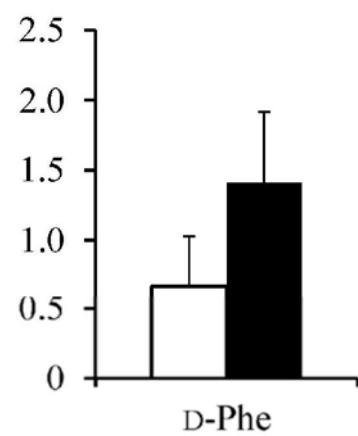


图10-15

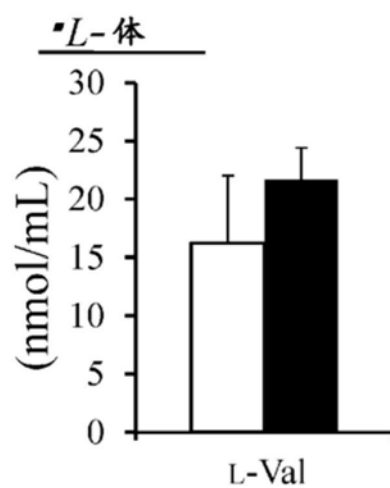


图10-16

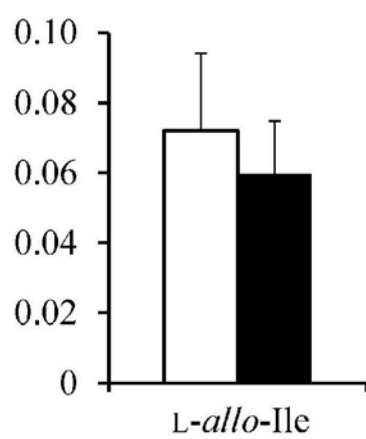


图10-17

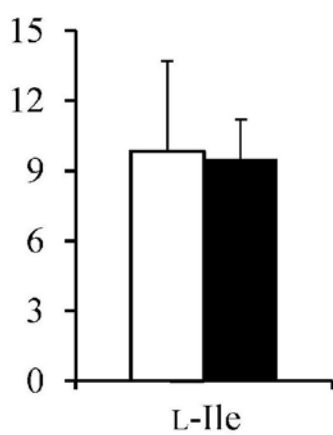


图10-18

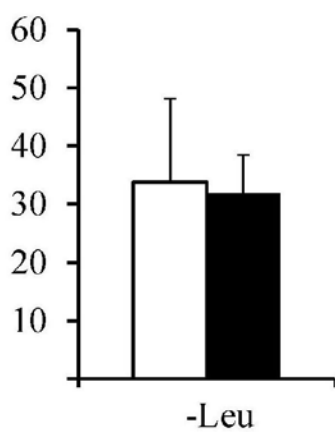


图10-19

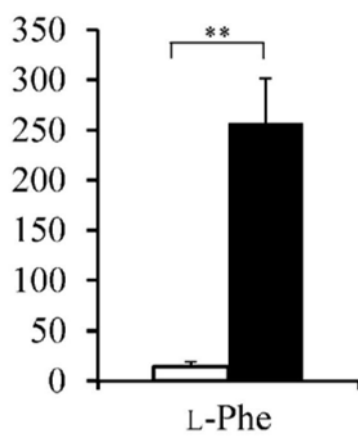


图10-20

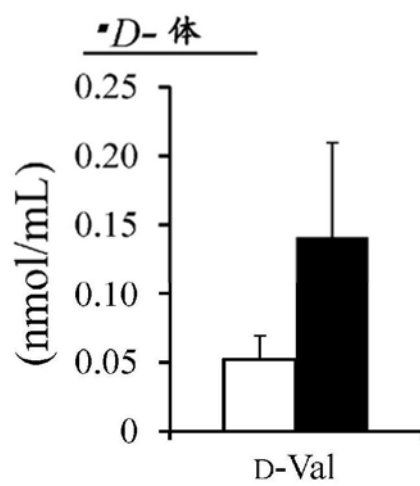


图11-1

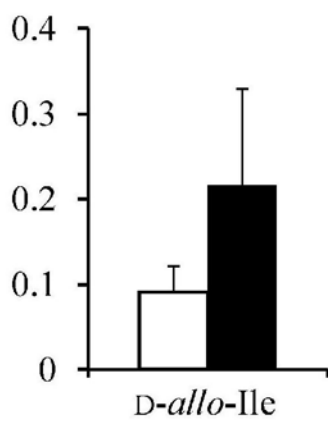


图11-2

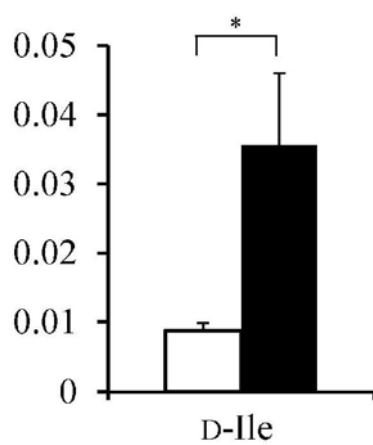


图11-3

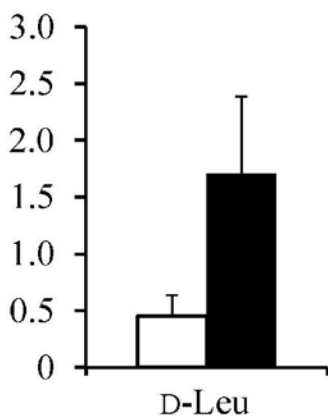


图11-4

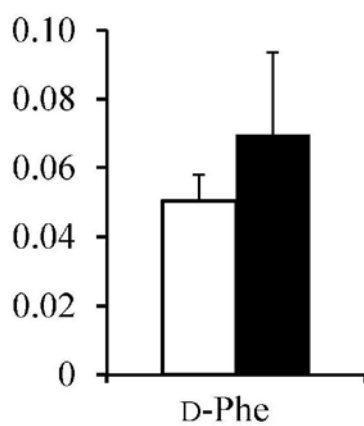


图11-5

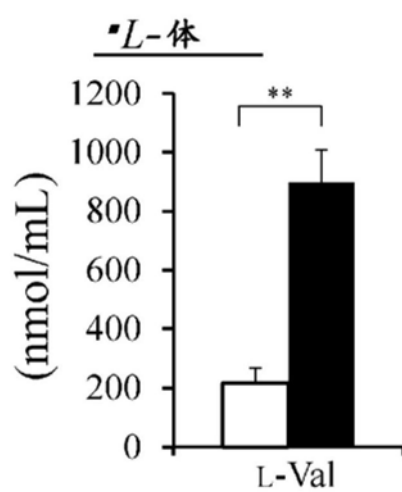


图11-6

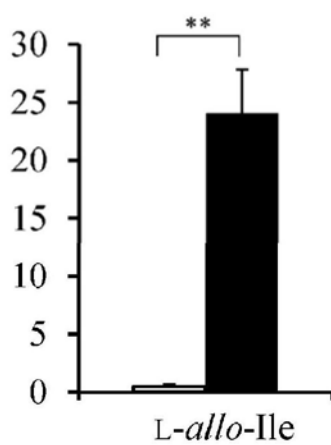


图11-7

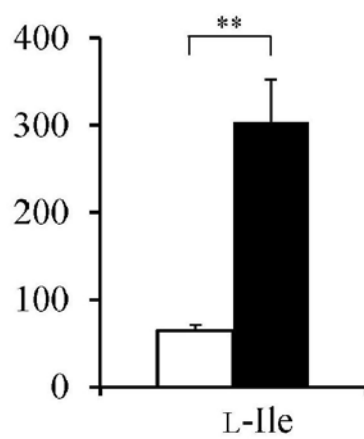


图11-8

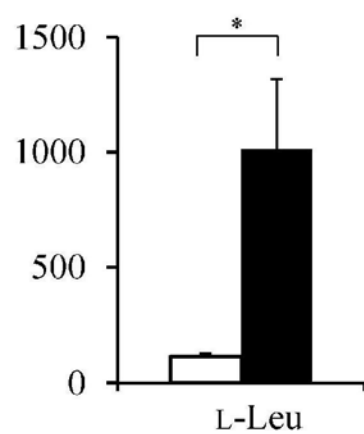


图11-9

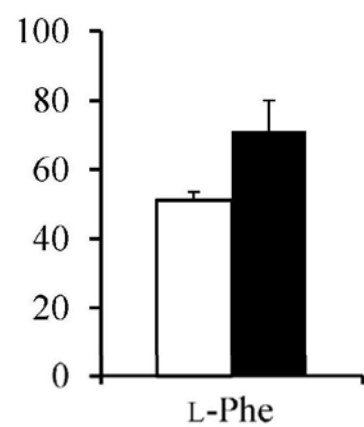


图11-10

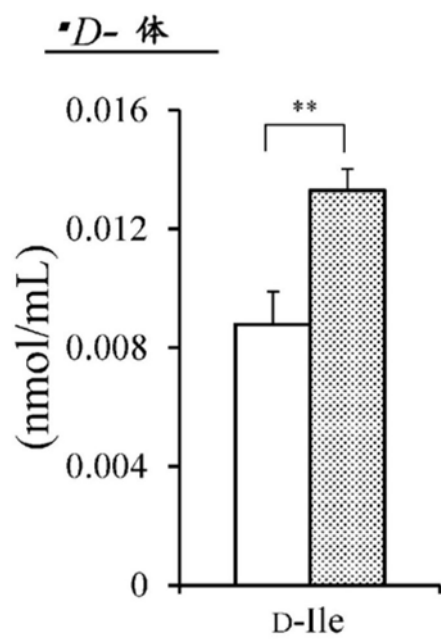


图11-11

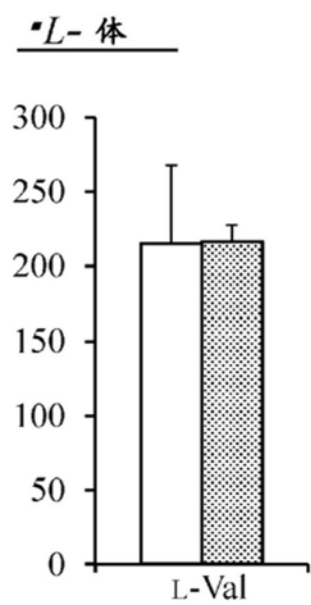


图11-12

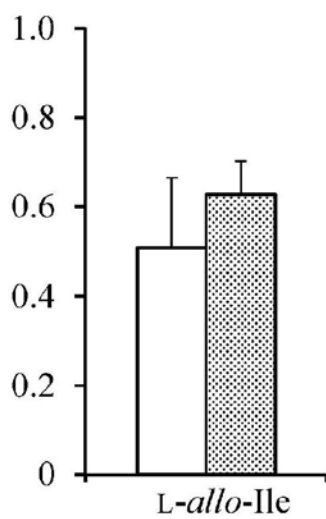


图11-13

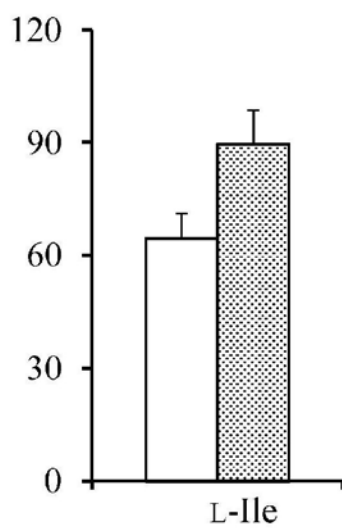


图11-14

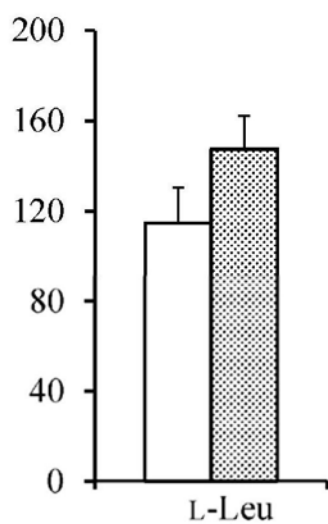


图11-15

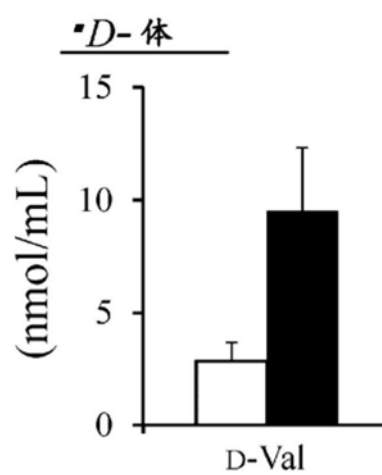


图12-1

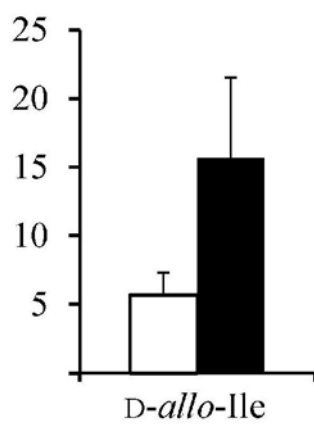


图12-2

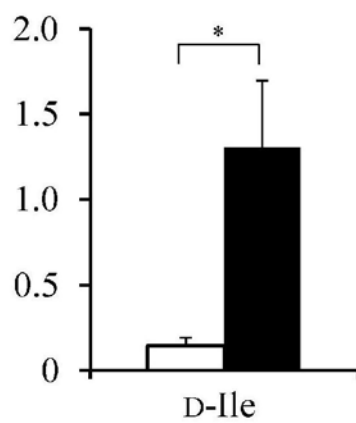


图12-3

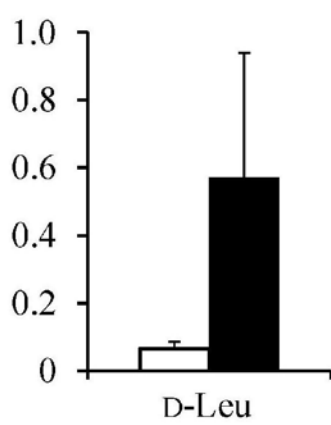


图12-4

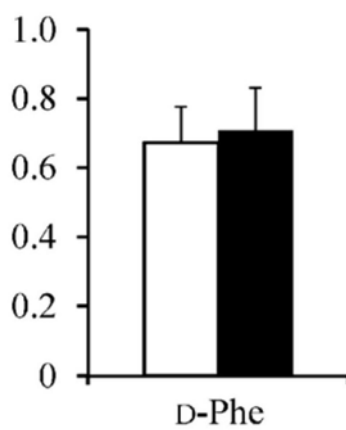


图12-5

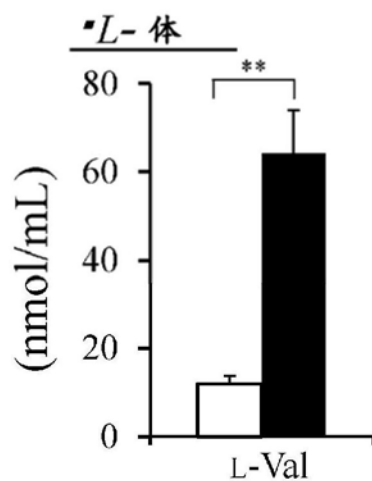


图12-6

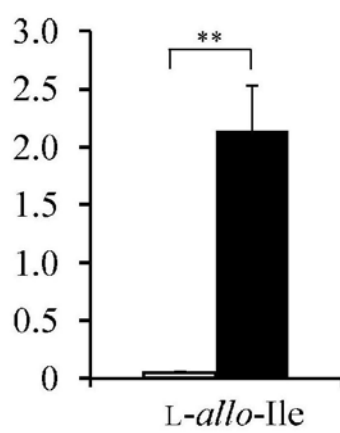


图12-7

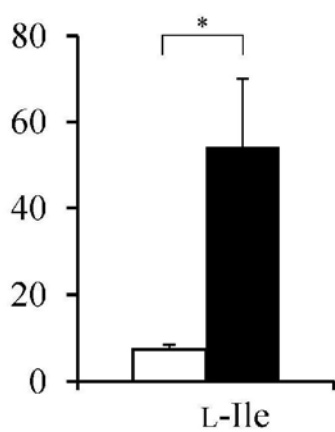


图12-8

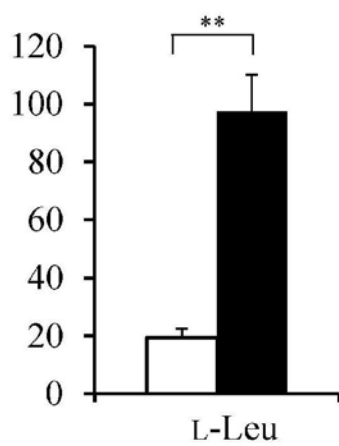


图12-9

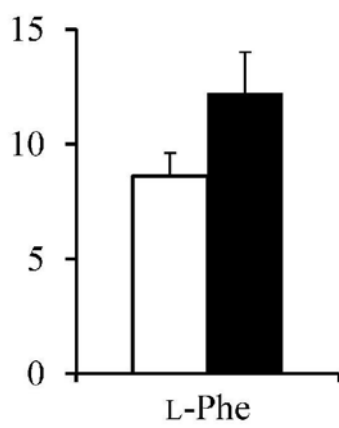


图12-10

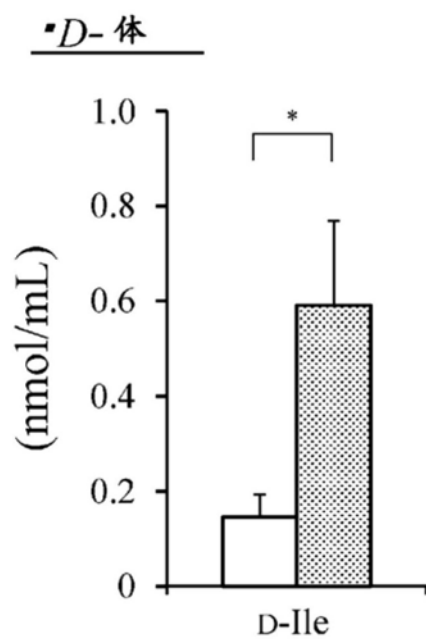


图12-11

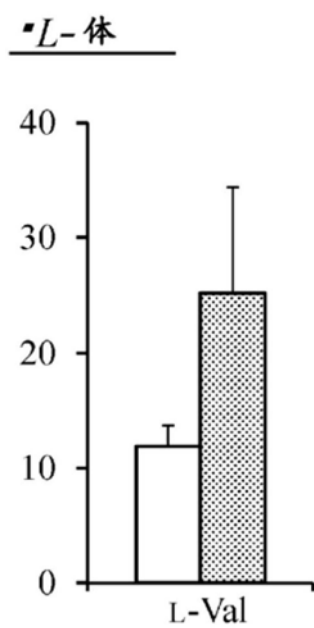


图12-12

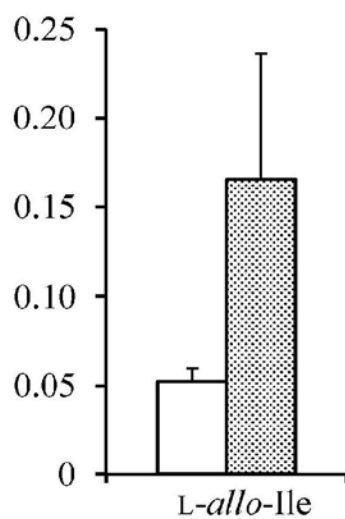


图12-13

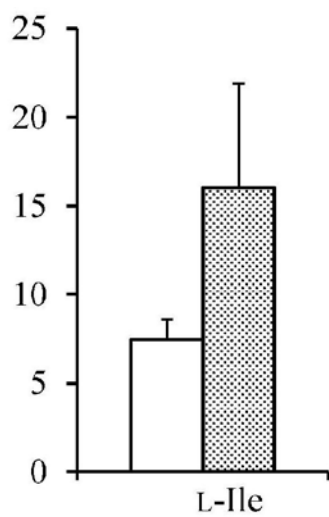


图12-14

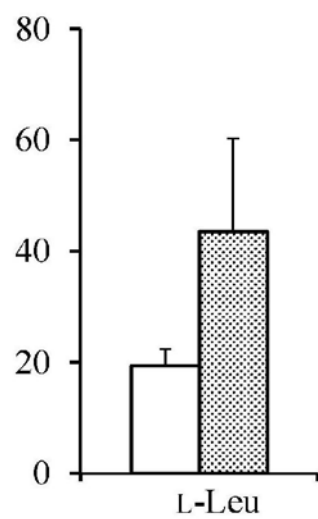


图12-15

D-氨基酸	His	Asn	Ser	Gln	Arg	Asp	Gly	allo L-Thr	allo D-Thr	Glu	Thr	Ala	Pro	Met	Val	allo D-Ile	Ile	Leu	Phe	Trp	Lys	Cys	Tyr
类风湿性 关节炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肾脏癌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肺癌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心血管疾病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
多发性硬化症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
急性骨髓性 白血病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
淋巴瘤	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
急性淋巴性 白血病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
疥疮	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
糖尿病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

图13-1

L-氨基酸	His	Asn	Ser	Gln	Arg	Asp	Gly	allo L-Thr	allo D-Thr	Glu	Thr	Ala	Pro	Met	Val	allo D-Ile	Ile	Leu	Phe	Trp	Lys	Cys	Tyr
类风湿性关节炎	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
肾脏癌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肺癌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心血管疾病	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
多发性硬化症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
急性骨髓性白血病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
淋巴瘤	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
急性淋巴细胞白血病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
疥疮	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
糖尿病	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-

图13-2