

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-533960

(P2013-533960A)

(43) 公表日 平成25年8月29日(2013.8.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/49 (2006.01)	GO 1 N 33/49 A	2GO45
GO 1 N 21/35 (2006.01)	GO 1 N 21/35 Z	2GO59
GO 1 N 33/483 (2006.01)	GO 1 N 33/483 C	
	GO 1 N 33/49 K	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 36 頁)

(21) 出願番号	特願2013-513040 (P2013-513040)	(71) 出願人	512308351 トドス メディカル リミテッド イスラエル国、エアポート シティ 70 100、ピーオービー 293、キネレッ ト ストリート 12
(86) (22) 出願日	平成23年6月1日 (2011.6.1)	(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一
(85) 翻訳文提出日	平成25年1月28日 (2013.1.28)	(74) 代理人	100125070 弁理士 土井 京子
(86) 国際出願番号	PCT/IL2011/000426	(74) 代理人	100136629 弁理士 鎌田 光宜
(87) 国際公開番号	W02011/151825	(74) 代理人	100121212 弁理士 田村 弥栄子
(87) 国際公開日	平成23年12月8日 (2011.12.8)	(74) 代理人	100122688 弁理士 山本 健二
(31) 優先権主張番号	61/350,073		
(32) 優先日	平成22年6月1日 (2010.6.1)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

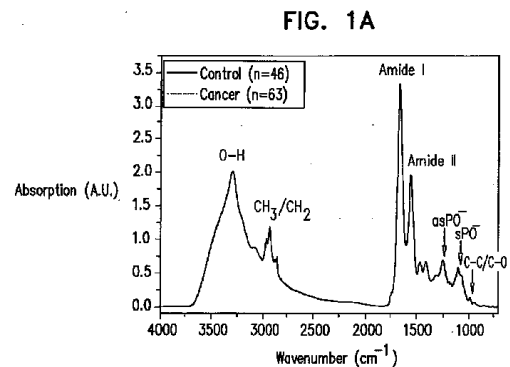
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 がんの診断

(57) 【要約】

赤外分光法により末梢血単核球(PBMC)試料を分析することにより、前記試料の赤外(IR)スペクトルを取得すること、および、前記赤外スペクトルに基づいて、固形腫瘍または前がん状態の存在を示す出力を生成することを含む方法が提供される。他の実施形態も提供される。

【選択図】 図 1 A



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

赤外分光法により末梢血単核球(PBMC)試料を分析することにより、前記試料の赤外(IR)スペクトルを取得すること、および

前記赤外スペクトルに基づいて、固形腫瘍または前がん状態の存在を示す出力を生成すること

を含む方法。

【請求項 2】

前記出力を生成することが、前記固形腫瘍の存在を示す前記出力を生成することを含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

赤外(IR)分光法により前記試料を分析することが、フーリエ変換赤外(FTIR)分光法により前記試料を分析することを含み、かつ、前記赤外(IR)スペクトルを取得することが、フーリエ変換赤外(FTIR)スペクトルを取得することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

赤外(IR)分光法により前記試料を分析することが、フーリエ変換赤外顕微分光法(FTIR-MSP)により前記試料を分析することを含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

分析することが、 $765 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $798 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $809 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $814 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $875 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $997 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1001 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1015 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1103 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1118 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1162 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1221 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1270 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1283 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1295 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1315 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1341 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1367 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1392 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1429 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1440 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1445 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ および $1455 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ からなる群から選択される少なくとも1つの波数において、前記試料の特徴を評価することを含む、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 6】

分析することが、前記の群から選択される少なくとも2つの波数において前記特徴を評価することを含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

分析することが、前記の群から選択される少なくとも3つの波数において前記特徴を評価することを含む、請求項 5 に記載の方法。

30

【請求項 8】

前記特徴を評価することが、前記の群から選択される少なくとも1つの波数の周囲の前記IRスペクトルのバンドを分析することを含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 9】

前記試料を分析することが、前記試料の前記赤外(IR)スペクトルの二次導関数を取得することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記赤外(IR)スペクトルが吸収スペクトルを含み、かつ、前記赤外(IR)スペクトルを取得することが、前記吸収スペクトルを取得することを含む、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 11】

前記赤外(IR)スペクトルが反射スペクトルを含み、かつ、前記赤外(IR)スペクトルを取得することが、前記反射スペクトルを取得することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記出力を生成することが、前記出力を通じて、前記固形腫瘍が第1の種類の固形腫瘍であるのか、それとも第2の種類の固形腫瘍であるのかを示すことを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記固形腫瘍が、頭頸部、食道および膵臓からなる群から選択される組織中の固形腫瘍を含み、かつ、前記出力を生成することが、前記の群から選択される組織中の固形腫瘍の

50

存在を示す出力を生成することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記固形腫瘍が、胸部、消化管、前立腺および肺からなる群から選択される組織中の固形腫瘍を含み、かつ、前記出力を生成することが、前記の群から選択される組織中の固形腫瘍の存在を示す出力を生成することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

分析することが、 $752 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1030 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1046 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1128 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ および $1237 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ からなる群から選択される少なくとも 1 つの波数において、前記試料の特徴を評価することを含み、かつ、生成することが、胸部組織中の腫瘍の存在を示す出力を生成することを含む、請求項 1 4 に記載の方法。

10

【請求項 1 6】

分析することが、 $797 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $830 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $893 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $899 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1128 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1298 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1354 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1714 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1725 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1738 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ および $3013 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ からなる群から選択される少なくとも 1 つの波数において、前記試料の特徴を評価することを含み、かつ、生成することが、消化管組織中の腫瘍の存在を示す出力を生成することを含む、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 7】

分析することが、 $765 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $780 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $797 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $851 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $874 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $881 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $913 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $923 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $958 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $968 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1044 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1085 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1191 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1241 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1344 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1373 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1417 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1458 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1469 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1692 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1714 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1728 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2852 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ および $2984 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ からなる群から選択される少なくとも 1 つの波数において、前記試料の特徴を評価することを含み、かつ、生成することが、肺組織中の腫瘍の存在を示す出力を生成することを含む、請求項 1 4 に記載の方法。

20

【請求項 1 8】

分析することが、 $828 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $932 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $997 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1059 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1299 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1302 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1403 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1454 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1714 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2979 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ および $3013 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ からなる群から選択される少なくとも 1 つの波数において、前記試料の特徴を評価することを含み、かつ、生成することが、前立腺組織中の腫瘍の存在を示す出力を生成することを含む、請求項 1 4 に記載の方法。

30

【請求項 1 9】

赤外分光法により白血球の試料を分析することにより、前記試料の赤外 (IR) スペクトルを取得すること、および

前記赤外スペクトルに基づいて、固形腫瘍または前がん状態の存在を示す出力を生成すること

を含む方法。

【請求項 2 0】

前記出力を生成することが、前記固形腫瘍の存在を示す前記出力を生成することを含む、請求項 1 9 に記載の方法。

40

【請求項 2 1】

赤外 (IR) 分光法により前記試料を分析することが、フーリエ変換赤外 (FTIR) 分光法により前記試料を分析することを含み、かつ、前記赤外 (IR) スペクトルを取得することが、フーリエ変換赤外 (FTIR) スペクトルを取得することを含む、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 2】

赤外 (IR) 分光法により前記試料を分析することが、フーリエ変換赤外顕微分光法 (FTIR-MSP) により前記試料を分析することを含む、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

固形腫瘍に対する抗がん治療を受けている対象において抗がん治療の効果をモニタリングするための方法であって、当該方法は、前記治療の開始前に取得された前記対象の血液

50

から分離された第 1 の末梢血単核球 (PBMC) 試料および前記治療の開始後に取得された前記対象の血液から分離された第 2 の PBMC 試料を用いて使用するための方法であって、当該方法は、

IR分光法により前記第 1 の PBMC 試料および前記第 2 の PBMC 試料を分析することにより、前記第 1 の PBMC 試料および前記第 2 の PBMC 試料の IR スペクトルを取得すること、および前記 IR スペクトルに基づいて、前記治療の効果を示す出力を生成することを含む、前記方法。

【請求項 2 4】

IR分光法により前記第 1 の PBMC 試料および前記第 2 の PBMC 試料を分析することが、フーリエ変換赤外分光法により前記試料を分析することを含み、かつ、前記 IR スペクトルを取得することが、フーリエ変換赤外 (FTIR) スペクトルを取得することを含む、請求項 2 3 に記載の方法。

10

【請求項 2 5】

赤外 (IR) 分光法により前記第 1 の PBMC 試料および前記第 2 の PBMC 試料を分析することが、フーリエ変換赤外顕微分光法 (FTIR-MSP) により前記第 1 の PBMC 試料および前記第 2 の PBMC 試料を分析することを含む、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記治療の終了後に取得された前記対象の血液から分離された第 3 の PBMC 試料を IR 分光法により分析することにより、前記第 3 の PBMC 試料の IR スペクトルを取得することを更に含む、請求項 2 3 に記載の方法。

20

【請求項 2 7】

分析することが、 $765 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $798 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $809 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $814 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $875 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $997 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1001 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1015 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1103 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1118 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1162 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1221 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1270 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1283 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1295 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1315 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1341 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1367 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1392 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1429 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1440 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1445 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ および $1455 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ からなる群から選択される少なくとも 1 つの波数において、前記試料の特徴を評価することを含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 2 8】

分析することが、前記の群から選択される少なくとも 2 つの波数において前記特徴を評価することを含む、請求項 2 7 に記載の方法。

30

【請求項 2 9】

分析することが、前記の群から選択される少なくとも 3 つの波数において前記特徴を評価することを含む、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 3 0】

末梢血単核球 (PBMC) 試料を分析することにより、前記試料の赤外 (IR) スペクトルを取得すること、および

前記赤外スペクトルに基づいて、固形腫瘍または前がん状態の存在を示す出力を生成すること

を含む方法。

40

【請求項 3 1】

前記出力を生成することが、前記固形腫瘍の存在を示す前記出力を生成することを含む、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

固形腫瘍を診断するためのシステムであって、当該システムは、

データ処理装置を含み、前記データ処理装置は、対象の末梢血単核球 (PBMC) 試料の赤外 (IR) スペクトルを分析するように構成されており、かつ

出力ユニットを含み、前記出力ユニットは、前記赤外 (IR) スペクトルに基づいて、固形腫瘍の存在を示す出力を生成するように構成されている、

前記システム。

50

【請求項 3 3】

前記データ処理装置が、前記PBMC試料の前記赤外(IR)スペクトルの二次導関数を算出するように、および、前記赤外(IR)スペクトルの前記二次導関数に基づいて、固形腫瘍の存在を示す出力を生成するように構成されている、請求項 3 2 に記載のシステム。

【請求項 3 4】

前記IRスペクトルがフーリエ変換赤外(FTIR)スペクトルを含み、かつ、前記データ処理装置が、前記FTIRスペクトルの二次導関数を算出するように構成されている、請求項 3 3 に記載のシステム。

【請求項 3 5】

前記データ処理装置が、 $765 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $798 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $809 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $814 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $875 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $997 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1001 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1015 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1103 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1118 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1162 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1221 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1270 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1283 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1295 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1315 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1341 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1367 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1392 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1429 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1440 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1445 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ および $1455 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ からなる群から選択される少なくとも1つの波数において、前記PBMC試料の特徴を評価することにより、前記赤外(IR)スペクトルを分析するように構成されている、請求項 3 2 に記載のシステム。

【請求項 3 6】

前記データ処理装置が、前記の群から選択される少なくとも2つの波数において前記特徴を評価することにより、前記赤外(IR)スペクトルを分析するように構成されている、請求項 3 5 に記載のシステム。

【請求項 3 7】

前記データ処理装置が、前記の群から選択される少なくとも3つの波数において前記特徴を評価することにより、前記赤外(IR)スペクトルを分析するように構成されている、請求項 3 5 に記載のシステム。

【請求項 3 8】

データ集合の処理を管理するためのコンピュータプログラム製品であって、当該製品は、コンピュータに読み込み可能な媒体を含み、前記媒体にはプログラム命令が実装されており、前記命令は、コンピュータにより読み込まれたときに、前記コンピュータが、

赤外分光法により末梢血単核球(PBMC)を分析することにより、前記PBMCの赤外(IR)スペクトルを取得すること、および

前記赤外スペクトルに基づいて、固形腫瘍の存在を示す出力を生成することを引き起こすものである、前記製品。

【請求項 3 9】

赤外分光法により末梢血単核球(PBMC)試料を分析することにより、前記試料の赤外(IR)スペクトルを取得すること、および

前記赤外スペクトルに基づいて、対象の胸部組織中の固形腫瘍の存在を示す出力を生成することを含む方法。

【請求項 4 0】

分析することが、 $752 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1030 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1046 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1128 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ および $1237 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ からなる群から選択される少なくとも1つの波数において、前記試料の特徴を評価することを含む、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

分析することが、前記の群から選択される少なくとも2つの波数において前記特徴を評価することを含む、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

分析することが、前記の群から選択される少なくとも3つの波数において前記特徴を評価することを含む、請求項 4 0 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 4 3】

赤外 (IR) 分光法により前記試料を分析することが、フーリエ変換赤外 (FTIR) 分光法により前記試料を分析することを含み、かつ、前記赤外 (IR) スペクトルを取得することがフーリエ変換赤外 (FTIR) スペクトルを取得することを含む、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 4】

赤外 (IR) 分光法により前記試料を分析することが、フーリエ変換赤外顕微分光法 (FTIR-MSP) により前記試料を分析することを含む、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

赤外分光法により末梢血単核球 (PBMC) 試料を分析することにより、前記試料の赤外 (IR) スペクトルを取得すること、および

10

前記赤外スペクトルに基づいて、対象の消化管の組織中の固形腫瘍の存在を示す出力を生成することを含む方法。

【請求項 4 6】

分析することが、 $797 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $830 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $893 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $899 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1128 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1298 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1354 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1714 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1725 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1738 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ および $3013 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ からなる群から選択される少なくとも 1 つの波数において、前記試料の特徴を評価することを含む、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

分析することが、前記の群から選択される少なくとも 2 つの波数において前記特徴を評価することを含む、請求項 4 6 に記載の方法。

20

【請求項 4 8】

分析することが、前記の群から選択される少なくとも 3 つの波数において前記特徴を評価することを含む、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 9】

赤外 (IR) 分光法により前記試料を分析することが、フーリエ変換赤外 (FTIR) 分光法により前記試料を分析することを含み、かつ、前記赤外 (IR) スペクトルを取得することが、フーリエ変換赤外 (FTIR) スペクトルを取得することを含む、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 5 0】

赤外 (IR) 分光法により前記試料を分析することが、フーリエ変換赤外顕微分光法 (FTIR-MSP) により前記試料を分析することを含む、請求項 4 9 に記載の方法。

30

【請求項 5 1】

赤外分光法により末梢血単核球 (PBMC) 試料を分析することにより、前記試料の赤外 (IR) スペクトルを取得すること、および

前記赤外スペクトルに基づいて、対象の肺組織中の固形腫瘍の存在を示す出力を生成することを含む方法。

【請求項 5 2】

分析することが、 $765 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $780 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $797 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $851 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $874 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $881 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $913 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $923 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $958 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $968 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1044 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1085 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1191 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1241 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1344 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1373 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1417 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1458 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1469 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1692 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1714 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1728 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2852 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ および $2984 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ からなる群から選択される少なくとも 1 つの波数において、前記試料の特徴を評価することを含む、請求項 5 1 に記載の方法。

40

【請求項 5 3】

分析することが、前記の群から選択される少なくとも 2 つの波数において前記特徴を評価することを含む請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

分析することが、前記の群から選択される少なくとも 3 つの波数において前記特徴を評

50

価することを含む、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 5】

赤外 (IR) 分光法により前記試料を分析することが、フーリエ変換赤外 (FTIR) 分光法により前記試料を分析することを含み、かつ、前記赤外 (IR) スペクトルを取得することが、フーリエ変換赤外 (FTIR) スペクトルを取得することを含む、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 6】

赤外 (IR) 分光法により前記試料を分析することが、フーリエ変換赤外顕微分光法 (FTIR-MSP) により前記試料を分析することを含む、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

赤外分光法により末梢血単核球 (PBMC) 試料を分析することにより、前記試料の赤外 (IR) スペクトルを取得すること、および

前記赤外スペクトルに基づいて、対象の前立腺組織中の固形腫瘍の存在を示す出力を生成すること

を含む方法。

【請求項 5 8】

分析することが、 $828 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $932 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $997 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1059 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1299 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1302 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1403 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1454 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1714 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2979 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ および $3013 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ からなる群から選択される少なくとも 1 つの波数において、前記試料の特徴を評価することを含む、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

分析することが、前記の群から選択される少なくとも 2 つの波数において前記特徴を評価することを含む、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 0】

分析することが、前記の群から選択される少なくとも 3 つの波数において前記特徴を評価することを含む、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 1】

赤外 (IR) 分光法により前記試料を分析することが、フーリエ変換赤外 (FTIR) 分光法により前記試料を分析することを含み、かつ、前記赤外 (IR) スペクトルを取得することが、フーリエ変換赤外 (FTIR) スペクトルを取得することを含む、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 2】

赤外 (IR) 分光法により前記試料を分析することが、フーリエ変換赤外顕微分光法 (FTIR-MSP) により前記試料を分析することを含む、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

赤外分光法によりがん患者由来の末梢血単核球 (PBMC) 試料を分析することにより、前記試料の赤外 (IR) スペクトルを取得すること、および

前記赤外スペクトルに基づいて、前記がんのステージを示す出力を生成することを含む方法。

【請求項 6 4】

分析することが、 $865 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $897 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $924 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1030 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1047 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1191 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ および $1238 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ からなる群から選択される少なくとも 1 つの波数において、前記試料の特徴を評価することを含む、請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 5】

分析することが、前記の群から選択される少なくとも 2 つの波数において前記特徴を評価することを含む、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

分析することが、前記の群から選択される少なくとも 3 つの波数において前記特徴を評価することを含む、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 7】

赤外 (IR) 分光法により前記試料を分析することが、フーリエ変換赤外 (FTIR) 分光法によ

10

20

30

40

50

り前記試料を分析することを含み、かつ、前記赤外(IR)スペクトルを取得することが、フーリエ変換赤外(FTIR)スペクトルを取得することを含む、請求項63に記載の方法。

【請求項68】

赤外(IR)分光法により前記試料を分析することが、フーリエ変換赤外顕微分光法(FTIR-MSP)により前記試料を分析することを含む、請求項67に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2010年6月1日に出願されたKapelushnikらの米国仮出願61/350,073の優先権を主張する。該仮出願は、参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明の実施形態の分野

本発明の実施形態は、概しては、がんの診断およびモニタリングに関し、詳細には、悪性固形腫瘍の診断およびモニタリングのための方法に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

赤外分光法は、特有の吸収スペクトルをそれぞれ有する化学物質による赤外放射線の吸収または反射に基づく技術である。生化学化合物を特定し、生体試料の生化学的組成を調べるために、フーリエ変換赤外(FTIR)分光法は用いられる。通常、FTIRスペクトルは、脂質、タンパク質、炭水化物、核酸等の細胞成分に関する特定の官能基にそれぞれ対応する吸収バンドからなる。発がん等のプロセスは、がん細胞の生化学における大局的変化を誘発し得、FTIR分光技術により分析したときの吸収スペクトルの差異を生じ得る。従って、FTIR分光法は、脂質、タンパク質、炭水化物、核酸等の高分子の吸収バンドの変化を分析することにより正常組織と異常組織とを区別するために、一般に用いられている。また、FTIR分光法は、細胞死の様式、細胞周期の進行、造血細胞の成熟度の評価のために利用され得る。

【発明の概要】

【0004】

本発明の実施形態の要旨

【0005】

本発明のいくつかの適用では、複数の種類の悪性腫瘍(特に悪性固形腫瘍)を診断およびモニタリングするための方法およびシステムが提供される。

【0006】

追加的または代替的には、本発明のいくつかの適用は、前がん状態の診断およびモニタリングを含む。

【0007】

通常、固形腫瘍を診断するために、血液由来単核球の「全生化学赤外分析(Total Biochemical Infrared Analysis)」(TBIA)が用いられる。例えば、本発明のいくつかの適用は、固形腫瘍を検出するために、赤外(IR)分光法(例えば、FTIR分光法および顕微分光法)により、血液由来単核球の大局的な生化学的性質を分析することを含む。本発明のいくつかの適用により提供されるように、患者の末梢血単核球(PBMC)試料における生化学的変化の、FTIR光学診断技術(FTIR Optical Diagnosis Technology; FODT)による分析は、固形腫瘍および/または前がん状態の存在を示し得る。

【0008】

いくつかの適用では、がん患者から得られたPBMCおよび悪性固形腫瘍に罹患していない対照個体(例えば健常対照)から得られたPBMCの生化学分析が、FTIR顕微分光技術を用いて行われる。本発明のいくつかの適用によれば、固形腫瘍(例えば、胸部、膵臓、肺、頭頸部、前立腺、卵巣および消化管におけるもの)にそれぞれ罹患している複数のがん患者か

10

20

30

40

50

らのPBMCが、FTIR顕微分光技術により分析される。その後、がん患者のPBMC試料のFTIRスペクトル(吸収および/または反射)が、対照から得られたPBMC試料のFTIRスペクトルと比較される。

【0009】

悪性固形腫瘍に罹患しているがん患者から得られたPBMC試料は、悪性固形腫瘍に罹患していない対照個体のものとは異なるFTIRスペクトルを生じ、がん患者と対照との区別を可能とすることを、本発明者らは特定した。そのため、本発明のいくつかの適用を用いて、様々な種類の悪性腫瘍(特に固形腫瘍)に罹患しているがん患者を診断することができる。重要なことに、対照と固形腫瘍に罹患している患者とのFTIR分光法による区別は、通常、実際の腫瘍細胞ではなく、PBMCの分析に基づいて行われる。

10

【0010】

いくつかの適用では、被検者のPBMC試料のIRスペクトル(例えば、FTIRスペクトル)がデータ処理装置により分析される。データ処理装置からの情報は、通常、出力ユニットに送られ、出力ユニットは、赤外(IR)スペクトルに基づいて、固形腫瘍および/または前がん状態の存在を示す結果を生成する。追加的には、データ処理装置は、通常、PBMC試料の赤外(IR)スペクトルの二次導関数を算出するように、および、赤外(IR)スペクトルの二次導関数に基づいて、固形腫瘍の存在を示す出力を生成するように構成されている。

【0011】

また、固形腫瘍に罹患している各がん患者から得られたPBMCは、悪性腫瘍の種類(例えば、胸部、肺、前立腺または胃腸)に特徴的で他の種類の悪性腫瘍のスペクトルとは異なる特有のスペクトルパターンを有するFTIRスペクトルを生じること、本発明者らは特定した。

20

【0012】

いくつかの適用では、PBMCまたは任意の他の血液由来細胞の生化学のIR分光法(例えば、FTIR分光法)による分析が、大きな集団のスクリーニングのために用いられ、固形腫瘍の初期検出を助ける。FTIR分光法(および顕微分光法)は、通常、簡便で試薬の要らない迅速な方法であり、大きな集団のスクリーニング試験としての使用に適している。がんの初期検出は、一般に、初期の介入および治療を可能とし、死亡率の減少に寄与する。

【0013】

従って、本発明のいくつかの適用によれば、
赤外分光法により末梢血単核球(PBMC)試料を分析することにより、前記試料の赤外(IR)スペクトルを取得すること、および
前記赤外スペクトルに基づいて、固形腫瘍または前がん状態の存在を示す出力を生成すること
を含む方法が提供される。

30

【0014】

いくつかの適用では、前記出力を生成することは、前記固形腫瘍の存在を示す前記出力を生成することを含む。

【0015】

いくつかの適用では、赤外(IR)分光法により前記試料を分析することは、フーリエ変換赤外(FTIR)分光法により前記試料を分析することを含み、かつ、前記赤外(IR)スペクトルを取得することは、フーリエ変換赤外(FTIR)スペクトルを取得することを含む。

40

【0016】

いくつかの適用では、赤外(IR)分光法により前記試料を分析することは、フーリエ変換赤外顕微分光法(FTIR-MSP)により前記試料を分析することを含む。

【0017】

いくつかの適用では、分析することは、 $765 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $798 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $809 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $814 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $875 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $997 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1001 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1015 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1103 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1118 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1162 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1221 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1270 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1283 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1295 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1315 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1341 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1367 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、1

50

392 ± 4 cm⁻¹、1429 ± 4 cm⁻¹、1440 ± 4 cm⁻¹、1445 ± 4 cm⁻¹および1455 ± 4 cm⁻¹からなる群から選択される少なくとも1つの波数において、前記試料の特徴を評価することを含む。

【0018】

いくつかの適用では、分析することは、前記の群から選択される少なくとも2つの波数において前記特徴を評価することを含む。

【0019】

いくつかの適用では、分析することは、前記の群から選択される少なくとも3つの波数において前記特徴を評価することを含む。

【0020】

いくつかの適用では、前記特徴を評価することは、前記の群から選択される少なくとも1つの波数の周囲の前記IRスペクトルのバンドを分析することを含む。

【0021】

いくつかの適用では、前記試料を分析することは、前記試料の前記赤外(IR)スペクトルの二次導関数を取得することを含む。

【0022】

いくつかの適用では、前記赤外(IR)スペクトルは吸収スペクトルを含み、かつ、前記赤外(IR)スペクトルを取得することは、前記吸収スペクトルを取得することを含む。

【0023】

いくつかの適用では、前記赤外(IR)スペクトルは反射スペクトルを含み、かつ、前記赤外(IR)スペクトルを取得することは、前記反射スペクトルを取得することを含む。

【0024】

いくつかの適用では、前記出力を生成することは、前記出力を通じて、前記固形腫瘍が第1の種類の固形腫瘍であるのか、それとも第2の種類の固形腫瘍であるのかを示すことを含む。

【0025】

いくつかの適用では、前記固形腫瘍は、頭頸部、食道および膵臓からなる群から選択される組織中の固形腫瘍を含み、かつ、前記出力を生成することは、前記の群から選択される組織中の固形腫瘍の存在を示す出力を生成することを含む。

【0026】

いくつかの適用では、前記固形腫瘍は、胸部、消化管、前立腺および肺からなる群から選択される組織中の固形腫瘍を含み、かつ、前記出力を生成することは、前記の群から選択される組織中の固形腫瘍の存在を示す出力を生成することを含む。

【0027】

いくつかの適用では、分析することは、752 ± 4 cm⁻¹、1030 ± 4 cm⁻¹、1046 ± 4 cm⁻¹、1128 ± 4 cm⁻¹および1237 ± 4 cm⁻¹からなる群から選択される少なくとも1つの波数において、前記試料の特徴を評価することを含み、かつ、生成することは、胸部組織中の腫瘍の存在を示す出力を生成することを含む。

【0028】

いくつかの適用では、分析することは、797 ± 4 cm⁻¹、830 ± 4 cm⁻¹、893 ± 4 cm⁻¹、899 ± 4 cm⁻¹、1128 ± 4 cm⁻¹、1298 ± 4 cm⁻¹、1354 ± 4 cm⁻¹、1714 ± 4 cm⁻¹、1725 ± 4 cm⁻¹、1738 ± 4 cm⁻¹および3013 ± 4 cm⁻¹からなる群から選択される少なくとも1つの波数において、前記試料の特徴を評価することを含み、かつ、生成することは、消化管組織中の腫瘍の存在を示す出力を生成することを含む。

【0029】

いくつかの適用では、分析することは、765 ± 4 cm⁻¹、780 ± 4 cm⁻¹、797 ± 4 cm⁻¹、851 ± 4 cm⁻¹、874 ± 4 cm⁻¹、881 ± 4 cm⁻¹、913 ± 4 cm⁻¹、923 ± 4 cm⁻¹、958 ± 4 cm⁻¹、968 ± 4 cm⁻¹、1044 ± 4 cm⁻¹、1085 ± 4 cm⁻¹、1191 ± 4 cm⁻¹、1241 ± 4 cm⁻¹、1344 ± 4 cm⁻¹、1373 ± 4 cm⁻¹、1417 ± 4 cm⁻¹、1458 ± 4 cm⁻¹、1469 ± 4 cm⁻¹、1692 ± 4 cm⁻¹、1714 ± 4 cm⁻¹、1728 ± 4 cm⁻¹、2852 ± 4 cm⁻¹およ

10

20

30

40

50

び2984 ± 4 cmからなる群から選択される少なくとも1つの波数において、前記試料の特徴を評価することを含み、かつ、生成することは、肺組織中の腫瘍の存在を示す出力を生成することを含む。

【0030】

いくつかの適用では、分析することは、828 ± 4 cm⁻¹、932 ± 4 cm⁻¹、997 ± 4 cm⁻¹、1059 ± 4 cm⁻¹、1299 ± 4 cm⁻¹、1302 ± 4 cm⁻¹、1403 ± 4 cm⁻¹、1454 ± 4 cm⁻¹、1714 ± 4 cm⁻¹、2979, ± 4 cm⁻¹および3013 ± 4 cm⁻¹からなる群から選択される少なくとも1つの波数において、前記試料の特徴を評価することを含み、かつ、生成することは、前立腺組織中の腫瘍の存在を示す出力を生成することを含む。

【0031】

本発明のいくつかの適用によれば、赤外分光法により白血球の試料を分析することにより、前記試料の赤外(IR)スペクトルを取得すること、および前記赤外スペクトルに基づいて、固形腫瘍または前がん状態の存在を示す出力を生成することを含む方法が更に提供される。

【0032】

いくつかの適用では、前記出力を生成することは、前記固形腫瘍の存在を示す前記出力を生成することを含む。

【0033】

いくつかの適用では、赤外(IR)分光法により前記試料を分析することは、フーリエ変換赤外(FTIR)分光法により前記試料を分析することを含み、かつ、前記赤外(IR)スペクトルを取得することは、フーリエ変換赤外(FTIR)スペクトルを取得することを含む。

【0034】

いくつかの適用では、赤外(IR)分光法により前記試料を分析することは、フーリエ変換赤外顕微分光法(FTIR-MSP)により前記試料を分析することを含む。

【0035】

追加的には、本発明のいくつかの適用によれば、固形腫瘍に対する抗がん治療を受けている対象において抗がん治療の効果をモニタリングするための方法であって、前記治療の開始前に取得された前記対象の血液から分離された第1の末梢血単核球(PBMC)試料および前記治療の開始後に取得された前記対象の血液から分離された第2のPBMC試料を用いて使用するための方法が提供され、当該方法は、

IR分光法により前記第1のPBMC試料および前記第2のPBMC試料を分析することにより、前記第1のPBMC試料および前記第2のPBMC試料のIRスペクトルを取得すること、および前記IRスペクトルに基づいて、前記治療の効果を示す出力を生成することを含む。

【0036】

いくつかの適用では、IR分光法により前記第1のPBMC試料および前記第2のPBMC試料を分析することは、フーリエ変換赤外分光法により前記試料を分析することを含み、かつ、前記IRスペクトルを取得することは、フーリエ変換赤外(FTIR)スペクトルを取得することを含む。

【0037】

いくつかの適用では、赤外(IR)分光法により前記第1のPBMC試料および前記第2のPBMC試料を分析することは、フーリエ変換赤外顕微分光法(FTIR-MSP)により前記第1のPBMC試料および前記第2のPBMC試料を分析することを含む。

【0038】

いくつかの適用では、前記方法は、前記治療の終了後に取得された前記対象の血液から分離された第3のPBMC試料をIR分光法により分析することにより、前記第3のPBMC試料のIRスペクトルを取得することを含む。

【0039】

10

20

30

40

50

いくつかの適用では、分析することは、 $765 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $798 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $809 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $814 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $875 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $997 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1001 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1015 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1103 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1118 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1162 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1221 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1270 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1283 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1295 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1315 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1341 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1367 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1392 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1429 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1440 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1445 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ および $1455 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ からなる群から選択される少なくとも1つの波数において、前記試料の特徴を評価することを含む。

【0040】

いくつかの適用では、分析することは、前記の群から選択される少なくとも2つの波数において前記特徴を評価することを含む。

10

【0041】

いくつかの適用では、分析することは、前記の群から選択される少なくとも3つの波数において前記特徴を評価することを含む。

【0042】

更に追加的には、本発明のいくつかの適用によれば、

末梢血単核球(PBMC)試料を分析することにより、前記試料の赤外(IR)スペクトルを取得すること、および

前記赤外スペクトルに基づいて、固形腫瘍または前がん状態の存在を示す出力を生成すること

を含む方法が提供される。

20

【0043】

いくつかの適用では、前記出力を生成することは、前記固形腫瘍の存在を示す前記出力を生成することを含む。

【0044】

また更に追加的には、本発明のいくつかの適用によれば、固形腫瘍を診断するためのシステムが提供され、当該システムは、

データ処理装置を含み、前記データ処理装置は、対象の末梢血単核球(PBMC)試料の赤外(IR)スペクトルを分析するように構成されており、かつ

出力ユニットを含み、前記出力ユニットは、前記赤外(IR)スペクトルに基づいて、固形腫瘍の存在を示す出力を生成するように構成されている。

30

【0045】

いくつかの適用では、前記データ処理装置は、前記PBMC試料の前記赤外(IR)スペクトルの二次導関数を算出するように、および、前記赤外(IR)スペクトルの前記二次導関数に基づいて、固形腫瘍の存在を示す出力を生成するように構成されている。

【0046】

いくつかの適用では、前記IRスペクトルはフーリエ変換赤外(FTIR)スペクトルを含み、かつ、前記データ処理装置は、前記FTIRスペクトルの二次導関数を算出するように構成されている。

【0047】

いくつかの適用では、前記データ処理装置は、 $765 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $798 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $809 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $814 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $875 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $997 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1001 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1015 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1103 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1118 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1162 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1221 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1270 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1283 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1295 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1315 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1341 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1367 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1392 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1429 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1440 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1445 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ および $1455 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ からなる群から選択される少なくとも1つの波数において、前記PBMC試料の特徴を評価することにより、前記赤外(IR)スペクトルを分析するように構成されている。

40

【0048】

いくつかの適用では、前記データ処理装置は、前記の群から選択される少なくとも2つの波数において前記特徴を評価することにより、前記赤外(IR)スペクトルを分析するように構成されている。

50

【0049】

いくつかの適用では、前記データ処理装置は、前記の群から選択される少なくとも3つの波数において前記特徴を評価することにより、前記赤外(IR)スペクトルを分析するように構成されている。

【0050】

また更には、本発明のいくつかの適用によれば、データ集合の処理を管理するためのコンピュータプログラム製品が提供され、当該製品は、コンピュータに読み込み可能な媒体を含み、前記媒体にはプログラム命令が実装されており、前記命令は、コンピュータにより読み込まれたときに、前記コンピュータが、

赤外分光法により末梢血単核球(PBMC)を分析することにより、前記PBMCの赤外(IR)スペクトルを取得すること、および

前記赤外スペクトルに基づいて、固形腫瘍の存在を示す出力を生成することを引き起こすものである。

【0051】

本発明のいくつかの適用によれば、

赤外分光法により末梢血単核球(PBMC)試料を分析することにより、前記試料の赤外(IR)スペクトルを取得すること、および

前記赤外スペクトルに基づいて、対象の胸部組織中の固形腫瘍の存在を示す出力を生成すること

を含む方法が更に提供される。

【0052】

いくつかの適用では、分析することは、 $752 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1030 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1046 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1128 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ および $1237 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ からなる群から選択される少なくとも1つの波数において、前記試料の特徴を評価することを含む。

【0053】

いくつかの適用では、分析することは、前記の群から選択される少なくとも2つの波数において前記特徴を評価することを含む。

【0054】

いくつかの適用では、分析することは、前記の群から選択される少なくとも3つの波数において前記特徴を評価することを含む。

【0055】

いくつかの適用では、赤外(IR)分光法により前記試料を分析することは、フーリエ変換赤外(FTIR)分光法により前記試料を分析することを含み、かつ、前記赤外(IR)スペクトルを取得することはフーリエ変換赤外(FTIR)スペクトルを取得することを含む。

【0056】

いくつかの適用では、赤外(IR)分光法により前記試料を分析することは、フーリエ変換赤外顕微分光法(FTIR-MSP)により前記試料を分析することを含む。

【0057】

更には、本発明のいくつかの適用によれば、

赤外分光法により末梢血単核球(PBMC)試料を分析することにより、前記試料の赤外(IR)スペクトルを取得すること、および

前記赤外スペクトルに基づいて、対象の消化管の組織中の固形腫瘍の存在を示す出力を生成すること

を含む方法が提供される。

【0058】

いくつかの適用では、分析することは、 $797 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $830 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $893 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $899 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1128 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1298 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1354 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1714 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1725 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1738 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ および $3013 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ からなる群から選択される少なくとも1つの波数において、前記試料の特徴を評価することを含む。

【0059】

10

20

30

40

50

いくつかの適用では、分析することは、前記の群から選択される少なくとも2つの波数において前記特徴を評価することを含む。

【0060】

いくつかの適用では、分析することは、前記の群から選択される少なくとも3つの波数において前記特徴を評価することを含む。

【0061】

いくつかの適用では、赤外(IR)分光法により前記試料を分析することは、フーリエ変換赤外(FTIR)分光法により前記試料を分析することを含み、かつ、前記赤外(IR)スペクトルを取得することは、フーリエ変換赤外(FTIR)スペクトルを取得することを含む。

【0062】

いくつかの適用では、赤外(IR)分光法により前記試料を分析することは、フーリエ変換赤外顕微分光法(FTIR-MSP)により前記試料を分析することを含む。

【0063】

本発明のいくつかの適用によれば、
赤外分光法により末梢血単核球(PBMC)試料を分析することにより、前記試料の赤外(IR)スペクトルを取得すること、および
前記赤外スペクトルに基づいて、対象の肺組織中の固形腫瘍の存在を示す出力を生成すること
を含む方法が更に提供される。

【0064】

いくつかの適用では、分析することは、 $765 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $780 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $797 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $851 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $874 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $881 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $913 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $923 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $958 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $968 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1044 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1085 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1191 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1241 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1344 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1373 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1417 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1458 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1469 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1692 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1714 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1728 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2852 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ および $2984 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ からなる群から選択される少なくとも1つの波数において、前記試料の特徴を評価することを含む。

【0065】

いくつかの適用では、分析することは、前記の群から選択される少なくとも2つの波数において前記特徴を評価することを含む。

【0066】

いくつかの適用では、分析することは、前記の群から選択される少なくとも3つの波数において前記特徴を評価することを含む。

【0067】

いくつかの適用では、赤外(IR)分光法により前記試料を分析することは、フーリエ変換赤外(FTIR)分光法により前記試料を分析することを含み、かつ、前記赤外(IR)スペクトルを取得することは、フーリエ変換赤外(FTIR)スペクトルを取得することを含む。

【0068】

いくつかの適用では、赤外(IR)分光法により前記試料を分析することは、フーリエ変換赤外顕微分光法(FTIR-MSP)により前記試料を分析することを含む。

【0069】

更に追加的には、本発明のいくつかの適用によれば、
赤外分光法により末梢血単核球(PBMC)試料を分析することにより、前記試料の赤外(IR)スペクトルを取得すること、および
前記赤外スペクトルに基づいて、対象の前立腺組織中の固形腫瘍の存在を示す出力を生成すること
を含む方法が提供される。

【0070】

いくつかの適用では、分析することは、 $828 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $932 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $997 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1059 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1299 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1302 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1403 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1454 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$

10

20

30

40

50

1、1714 ± 4 cm⁻¹、2979, ± 4 cm⁻¹および3013 ± 4 cm⁻¹からなる群から選択される少なくとも1つの波数において、前記試料の特徴を評価することを含む。

【0071】

いくつかの適用では、分析することは、前記の群から選択される少なくとも2つの波数において前記特徴を評価することを含む。

【0072】

いくつかの適用では、分析することは、前記の群から選択される少なくとも3つの波数において前記特徴を評価することを含む。

【0073】

いくつかの適用では、赤外(IR)分光法により前記試料を分析することは、フーリエ変換赤外(FTIR)分光法により前記試料を分析することを含み、かつ、前記赤外(IR)スペクトルを取得することは、フーリエ変換赤外(FTIR)スペクトルを取得することを含む。

10

【0074】

いくつかの適用では、赤外(IR)分光法により前記試料を分析することは、フーリエ変換赤外顕微分光法(FTIR-MSP)により前記試料を分析することを含む。

【0075】

本発明のいくつかの適用によれば、

赤外分光法によりがん患者由来の末梢血単核球(PBMC)試料を分析することにより、前記試料の赤外(IR)スペクトルを取得すること、および

前記赤外スペクトルに基づいて、前記がんのステージを示す出力を生成することを含む方法が更に提供される。

20

【0076】

いくつかの適用では、分析することは、865 ± 4 cm⁻¹、897 ± 4 cm⁻¹、924 ± 4 cm⁻¹、1030 ± 4 cm⁻¹、1047 ± 4 cm⁻¹、1191 ± 4 cm⁻¹および1238 ± 4 cm⁻¹からなる群から選択される少なくとも1つの波数において、前記試料の特徴を評価することを含む。

【0077】

いくつかの適用では、分析することは、前記の群から選択される少なくとも2つの波数において前記特徴を評価することを含む。

【0078】

いくつかの適用では、分析することは、前記の群から選択される少なくとも3つの波数において前記特徴を評価することを含む。

30

【0079】

いくつかの適用では、赤外(IR)分光法により前記試料を分析することは、フーリエ変換赤外(FTIR)分光法により前記試料を分析することを含み、かつ、前記赤外(IR)スペクトルを取得することは、フーリエ変換赤外(FTIR)スペクトルを取得することを含む。

【0080】

いくつかの適用では、赤外(IR)分光法により前記試料を分析することは、フーリエ変換赤外顕微分光法(FTIR-MSP)により前記試料を分析することを含む。

【0081】

本発明は、図面と共に解釈されるその実施形態の以下の詳細な説明から、より完全に理解されるであろう。

40

【図面の簡単な説明】

【0082】

【図1A】図1A - Cは、本発明のいくつかの適用に従って導出された、幾人かのがん患者および対照由来のPBMC試料に基づく、FTIR吸収スペクトルおよび吸収スペクトルの二次導関数ならびにその分析を表すグラフである。

【図1B】図1A - Cは、本発明のいくつかの適用に従って導出された、幾人かのがん患者および対照由来のPBMC試料に基づく、FTIR吸収スペクトルおよび吸収スペクトルの二次導関数ならびにその分析を表すグラフである。

【図1C】図1A - Cは、本発明のいくつかの適用に従って導出された、幾人かのがん患

50

者および対照由来のPBMC試料に基づく、FTIR吸収スペクトルおよび吸収スペクトルの二次導関数ならびにその分析を表すグラフである。

【図2A】図2A-Cは、本発明のいくつかの適用に従って導出された、健常対照由来のPBMCと比較した膵臓がん患者由来のPBMCのFTIR吸収スペクトルおよび吸収スペクトルの二次導関数を表すグラフである。

【図2B】図2A-Cは、本発明のいくつかの適用に従って導出された、健常対照由来のPBMCと比較した膵臓がん患者由来のPBMCのFTIR吸収スペクトルおよび吸収スペクトルの二次導関数を表すグラフである。

【図2C】図2A-Cは、本発明のいくつかの適用に従って導出された、健常対照由来のPBMCと比較した膵臓がん患者由来のPBMCのFTIR吸収スペクトルおよび吸収スペクトルの二次導関数を表すグラフである。

10

【図3A】図3A-Cは、本発明のいくつかの適用に従って導出された、幾人かのがん患者および健常対照由来のPBMCのスペクトルの二次導関数を示すグラフ、ならびに、本発明のいくつかの適用に従って導出され、FTIR顕微分光法により観察された、該がん患者のPBMCにおいて誘導された主な生化学的变化をまとめた表である。

【図3B】図3A-Cは、本発明のいくつかの適用に従って導出された、幾人かのがん患者および健常対照由来のPBMCのスペクトルの二次導関数を示すグラフ、ならびに、本発明のいくつかの適用に従って導出され、FTIR顕微分光法により観察された、該がん患者のPBMCにおいて誘導された主な生化学的变化をまとめた表である。

【図3C】図3A-Cは、本発明のいくつかの適用に従って導出された、幾人かのがん患者および健常対照由来のPBMCのスペクトルの二次導関数を示すグラフ、ならびに、本発明のいくつかの適用に従って導出され、FTIR顕微分光法により観察された、該がん患者のPBMCにおいて誘導された主な生化学的变化をまとめた表である。

20

【図4】図4は、本発明のいくつかの適用に従って導出された、胸部がん患者、胸部がんの病歴を有する胃腸がん患者、および健常対照に由来するPBMCの二次導関数スペクトルを示す。

【図5A】図5A-Gは、本発明のいくつかの適用に従って導出された、様々な種類の固形腫瘍に罹患しているがん患者由来のPBMC試料に基づく、PBMCの二次導関数スペクトルおよびその分析を表すグラフである。

【図5B】図5A-Gは、本発明のいくつかの適用に従って導出された、様々な種類の固形腫瘍に罹患しているがん患者由来のPBMC試料に基づく、PBMCの二次導関数スペクトルおよびその分析を表すグラフである。

30

【図5C】図5A-Gは、本発明のいくつかの適用に従って導出された、様々な種類の固形腫瘍に罹患しているがん患者由来のPBMC試料に基づく、PBMCの二次導関数スペクトルおよびその分析を表すグラフである。

【図5D】図5A-Gは、本発明のいくつかの適用に従って導出された、様々な種類の固形腫瘍に罹患しているがん患者由来のPBMC試料に基づく、PBMCの二次導関数スペクトルおよびその分析を表すグラフである。

【図5E】図5A-Gは、本発明のいくつかの適用に従って導出された、様々な種類の固形腫瘍に罹患しているがん患者由来のPBMC試料に基づく、PBMCの二次導関数スペクトルおよびその分析を表すグラフである。

40

【図5F】図5A-Gは、本発明のいくつかの適用に従って導出された、様々な種類の固形腫瘍に罹患しているがん患者由来のPBMC試料に基づく、PBMCの二次導関数スペクトルおよびその分析を表すグラフである。

【図5G】図5A-Gは、本発明のいくつかの適用に従って導出された、様々な種類の固形腫瘍に罹患しているがん患者由来のPBMC試料に基づく、PBMCの二次導関数スペクトルおよびその分析を表すグラフである。

【図6A】図6A-Cは、本発明のいくつかの適用に従って導出された、異なるステージのがんに罹患しているがん患者由来のPBMC試料の二次導関数スペクトルおよびその分析を表すグラフである。

50

【図6B】図6A-Cは、本発明のいくつかの適用に従って導出された、異なるステージのがんに罹患しているがん患者由来のPBMC試料の二次導関数スペクトルおよびその分析を表すグラフである。

【図6C】図6A-Cは、本発明のいくつかの適用に従って導出された、異なるステージのがんに罹患しているがん患者由来のPBMC試料の二次導関数スペクトルおよびその分析を表すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0083】

実施形態の詳細な説明

【0084】

本発明のいくつかの適用は、IR分光法の技術（例えば、FTIR顕微分光法(MSP)技術）により固形腫瘍を診断することを含む。いくつかの適用では、対象の末梢血単核球(PBMC)の生化学的性質に基づいて固形腫瘍を診断するために、FTIR光学診断技術(FODT)が用いられる。本発明のいくつかの適用は、固形腫瘍を検出するために、対象由来の血液試料を取得すること、および、FTIR-MSP技術により該試料由来の単核球を分析することを含む。通常、固形腫瘍に罹患している患者のPBMC試料は、固形腫瘍に罹患していない対象（いくつかの適用では、対照群は、固形腫瘍ではない病的状態に罹患している対象を含んでもよい）由来のPBMCにより生じるFTIRスペクトルとは異なるFTIRスペクトルを示すものとして特定される。従って、本発明のいくつかの適用は、がん（特に固形腫瘍）の検出のための有用な方法を提供する。固形腫瘍を有するがん患者から得られたPBMCのFTIRスペクトルは、一般に、腫瘍への反応において患者のPBMC中で生じる生化学的変化を反映している。

【0085】

いくつかの適用では、本発明の方法は、がんのステージを決定するために用いられる。

【0086】

いくつかの適用では、本発明の方法は、治療（例えば、化学療法での治療）の間および後におけるがん患者のモニタリングおよび経過観察（follow up）を提供するために用いられることができる。通常、治療を受けている固形腫瘍患者のPBMCのFTIRスペクトルの変化は、該治療への反応における細胞の生化学的変化を示し得る。この生化学的情報は、患者および/または腫瘍に対する治療の効果の洞察を提供し得る。

【0087】

本発明のいくつかの適用では、固形腫瘍の種類を検出するために、FTIR-MSPによるPBMCの分析が用いられる。通常、各種類の悪性固形腫瘍は、その種類の固形腫瘍に特有の、PBMCの異なるFTIRスペクトルを生じる。これは、各種類の固形腫瘍はPBMCにおいて特定の生化学的変化を引き起こすことに起因し得る。

【0088】

本発明のいくつかの実施形態において使用される方法

【0089】

本発明の適用に従って個別にまたは適宜組み合わせで使用され得る、一連のプロトコールを以下に説明する。数値は、限定的なものではなく例示的なものとして与えられていることを理解するべきである。必ずしもそうではないが、通常、示した各値は、示した値の20%以内にある値の範囲から選択される一例である。同様に、あるステップを非常に具体的に説明しているが、適宜変更の上で他のステップが行われ得ることを当業者は理解するであろう。

【0090】

本発明のいくつかの適用に従い、以下の方法が適用された。

【0091】

患者集団および対照集団の取得

【0092】

全ての研究は、ソロカ大学メディカルセンターの地元の倫理委員会により承認され、ヘルシンキ宣言に従って実施された。有資格者により、本研究に参加した各個人からインフ

10

20

30

40

50

オームドコンセントを得た。

【0093】

患者集団は、下記表 I に示す通り、原発性固形腫瘍を有すると診断されたがん患者 (n=63) を含んでいた。

【0094】

【表 1】

表 I:

	対照	疾患部位				
		胸部	GI	肺	前立腺	その他
性別						
男性	24	1	9	7	5	2
女性	22	24	9	1	0	5
疾患						
ステージ						
I	0	9	1	0	2	2
II	0	12	3	0	0	0
III	0	3	4	1	0	3
IV	0	1	10	7	3	2
合計	46	25	18	8	5	7

【0095】

「その他」に分類された患者集団には、異なる種類の原発性腫瘍を有するとそれぞれ診断された6人の患者が含まれていた。「その他」の集団には、膵臓 (n=2)、頭頸部 (n=1)、食道 (n=1) 等の原発性腫瘍に罹患している患者がいる。

【0096】

がんの診断は、臨床的、外科的、組織学的および病理学的な診断により決定した。腫瘍の病理学的ステージは、"TNM Classification of Malignant Tumours", Sobin LH. et al., 7th Edition, New York: John Wiley, 2009に記載されているtumor-node-metastasis (TNM) 分類に従って決定した。

【0097】

対照群 (n=46) には、ソロカ大学メディカルセンターおよびベングリオン大学において、病的状態の可能性を排除するための詳細な臨床的質問を受けた健常ボランティアが含まれていた。

【0098】

血液試料の採取

標準的な静脈切開術の手順を用いて、患者および健常対照から、1-2 mlの末梢血を5 ml EDTA血液採取チューブ (BD Vacutainer (登録商標) Tubes, BD Vacutainer, トロント) 中に採取した。採取から2時間以内に試料を処理した。

【0099】

末梢血単核球 (PBMC) の抽出

がん患者および健常対照から得られた血小板枯渇残留白血球を、製造者のプロトコールに従ってHistopaque 1077勾配(Sigma Chemical Co., セントルイス, ミズーリ州, USA)に適用した。

【0100】

細胞を境界面から吸引し、250 gの等張食塩水(0.9% NaCl溶液)で2度洗浄し、5 μ lの新鮮な等張食塩水中に再懸濁した。1.5 μ lの洗浄細胞をセレン化亜鉛(ZnSe)のスライド上に堆積し、おおよそ単層の細胞を形成させた。なお、任意の他の適切なスライドを用いてもよく、例えば、金のスライドを用いて反射測定を行ってもよい。次いで、スライドを層流下で1時間空気乾燥し、水を除去した。次に、乾燥させた細胞をFTIR顕微鏡法により測定した。

【0101】

FTIR顕微分光法

FTIR分光計Bruker Equinox model 55/Sに連結された液体窒素冷却テルル化カドミウム水銀(MCT)検出器を有するFTIR顕微鏡IR scope 2を用い、OPUSソフトウェア(Bruker Optik GmbH, Ettlingen, ドイツ)を使用して、細胞培養物に対するフーリエ変換赤外顕微分光法(FTIR-MSP)およびデータ取得測定法(Data Acquisition Measurements)を行った。一部の実験については、FTIR分光計Nicolet iS10に連結された液体窒素冷却テルル化カドミウム水銀(MCT)検出器を有するFTIR顕微鏡Nicolet Centaurus、OMNICソフトウェア(Nicolet, Madison, WI)を用い、OPUSソフトウェア(Bruker Optik GmbH, Ettlingen, ドイツ)を使用して、フーリエ変換赤外顕微分光法(FTIR-MSP)およびデータ取得測定法を行った。これらの顕微鏡のそれぞれを用いて、本質的に同一の結果が得られた。

【0102】

高い信号対ノイズ比(SNR)を達成するために、各測定において、128の重ね合わせたスキャンを700~4000 cm^{-1} の波数領域について集めた。測定位置は円状であり、直径は100 μ m、スペクトル分解能は4 cm^{-1} (0.482 cm^{-1} のデータ間隔)であった。細胞量のばらつきを低減し、異なる試料間の適切な比較を促すために、以下の手順を採用した。

1. 各試料を少なくとも5回、異なるスポットにおいて測定した。
2. アナログ・デジタル変換器(ADC)の比率を経験的に2000~3000回/秒に選択した(同様の細胞密度を有する測定領域を与える)。
3. 得られたスペクトルを、64の連続する点を用いてラバーバンド法を使用して基準線補正し、"Early spectral changes of cellular malignant transformation using Fourier transformation infrared microspectroscopy", Bogomolny et al., 2007. J Biomed Opt. 12:024003というタイトルの論文に記載されるようにして、OPUSソフトウェアのベクトル正規化を用いて正規化した。

【0103】

バックグラウンドの干渉を最小にして所与の波数における正確な吸収値を取得するために、二次導関数スペクトルを用いて、関心のある生体分子の濃度を決定した。この方法は、IRバンドの半値全幅(FWHM)の変化に敏感である。しかしながら、生体試料の場合、同種由来の全ての細胞は、比較的広いバンドを与える類似の基本成分から構成される。そのため、"Selenium alters the lipid content and protein profile of rat heart: An FTIR microspectroscopy study", Toyran et al., Arch.Biochem.Biophys. 2007 458:184-193というタイトルの論文に記載されるように、一般に、バンドのFWHMの変化を無視することができる。

【0104】

統計解析:

統計解析はSTATISTICAソフトウェア(STATISTICA, StatSoft, Inc., Tulsa, OK)および学生t検定を用いて行った。P値 < 0.05を有意とみなした。

【0105】

実験データ

【0106】

10

20

30

40

50

後述する実験は、本発明の適用に従い、上述の技術を用いて本発明者らにより行われたものである。

【0107】

実施例1および実施例2に関して以下に示す実験は、本発明のいくつかの適用に従って、FTIR-MSP技術によるPBMC試料の分析を用いて、選択した波数におけるFTIR-MSPスペクトルパターンに基づいて固形腫瘍を診断できることを実証している。

【0108】

実施例 1

【0109】

一連の実験において、46名の健常対照からのPBMC試料をFTIR-MSPにより分析し、典型的なFTIR-MSPスペクトルパターンを対照PBMCについて確立した。更に、複数の種類の固形腫瘍に罹患している63名のがん患者からのPBMC試料をFTIR-MSP分析に供し、対照のFTIR-MSPスペクトルパターンと比較した。末梢血単核球(PBMC)の抽出に関して上述したプロトコールに従って末梢血を予備的処理することにより、PBMC試料を得た。次いで、PBMC試料を、FTIR-MSPに関して上述したプロトコールに従ってFTIR-MSPにより分析した。

10

【0110】

図1A-Cを参照する。これらは、本発明のいくつかの適用に従って導出された、固形腫瘍に罹患している63名のがん患者および46名の健常対照からのPBMC試料についての、FTIR吸収スペクトルおよび吸収スペクトルの二次導関数ならびにその分析を表すグラフである。

【0111】

末梢血単核球(PBMC)のFTIR-MSP分析は、通常、4000-700 cm^{-1} の領域にスペクトルを生成した。スペクトルはいくつかの吸収バンドから構成され、そのそれぞれは特定の高分子の特定の官能基に対応している。図1Aは、健常対照およびがん患者のPBMC試料の、4000-700 cm^{-1} における、基準線補正およびベクトル正規化後のFTIR-MSPスペクトルの平均を示す。スペクトルはいくつかの吸収バンドから構成され、そのそれぞれは、脂質、タンパク質および炭水化物/核酸等の特定の高分子の特定の官能基に対応している。主な吸収バンドにマークを付けている。例えば、3000-2830 cm^{-1} の領域は、CH₃およびCH₂基の対称的および反対称的な広がりを含み、これらは主に、それぞれタンパク質および脂質に対応する。1700-1500 cm^{-1} の領域はアミドIおよびアミドIIに対応し、これらは、タンパク質の二次構造に関する情報を含む。1300-1000 cm^{-1} の領域は、PO₂基の対称的および反対称的な振動を含む。1000-700 cm^{-1} は「フィンガープリント」領域であり、これは、Mantsch MおよびChapman Dによる"Infrared spectroscopy of bio molecules", John Wiley New York 1996というタイトルの論文に記載されるように、炭水化物、脂質、核酸および他の生体分子に対応するいくつかの異なる振動を含む。FTIRスペクトルは、通常、これらの高分子の吸収の変化(強度および/またはシフト)を追跡することにより分析した。

20

30

【0112】

表IIは、PBMC細胞についての主なIR吸収バンドのいくつか、および対応する分子官能基を示す。

【0113】

【表 2】

表 II:

波数 ($\text{cm}^{-1} \pm 4$)	割り当て
2958	$\nu_{\text{as}} \text{CH}_3$ 、主にタンパク質、脂質
2922	$\nu_{\text{as}} \text{CH}_2$ 、主に脂質、タンパク質
2873	$\nu_{\text{s}} \text{CH}_3$ 、主にタンパク質、脂質
2854	$\nu_{\text{s}} \text{CH}_2$ 、主に脂質、タンパク質
~1,656	アミドI $\nu \text{C=O}$ (80%)、 $\nu \text{C-N}$ (10%)、 $\delta \text{N-H}$
~1,546	アミドII $\delta \text{N-H}$ (60%)、 $\nu \text{C-N}$ (40%)
1400	$\nu \text{C=O}$ 、 $\delta_{\text{s}} \text{CH}_3$ 脂質、タンパク質
1313	アミドIII タンパク質のバンド成分
1240	$\nu_{\text{as}} \text{PO}_2^-$ 、核酸のホスホジエステル基
1170	糖物質およびタンパク質からのC-Oバンド
1155	タンパク質および炭水化物の $\nu \text{C-O}$
1085	核酸、リン脂質、タンパク質の $\nu_{\text{s}} \text{PO}_2^-$
1053	炭水化物の $\nu \text{C-O}$ および $\delta \text{C-O}$
996	RNA のリボースのC-CおよびC-O
967	DNAのデオキシリボース骨格の動きのC-CおよびC-O
780	DNAの糖リン酸のZ構造
740	チミンの $\nu \text{N-H}$

10

20

30

【0114】

図1Bを参照する。がん患者のPBMC試料と対照のPBMC試料との有効な比較を達成するために、基準線補正し、ベクトル正規化したFTIR-MSPスペクトルの二次導関数を用いた。結果を図1Bに示す。示されるように、がん患者由来のPBMC試料の二次導関数スペクトルは、1340-1260 cm^{-1} のスペクトル領域において、健常対照由来のPBMC試料の二次導関数スペクトルとは有意に異なった。図1Bの拡大図に示されるように、平均 \pm SEMをハッシュ領域(対照について)およびドット領域(がんについて)により表している。

40

【0115】

図1Cを参照する。これは、本発明のいくつかの適用に従って導出された、健常対照由来のPBMC試料と比較したがん患者由来のPBMC試料の、A1-A23の波数における吸収スペクトルの二次導関数の値を表すグラフである。統計解析を行い、P値を与えている。示されるように、がん患者由来のPBMC試料の二次導関数は、健常対照のPBMC由来のFTIR-MSPスペクトルの二次導関数の分析とは有意に異なった。

【0116】

50

表IIIは、図1Cに示される波数のリストである。通常、PBMC試料をこれらの波数を用いてFTIR-MSP技術により分析し、健常対照とがん患者とを区別した。

【 0 1 1 7 】

【表 3】

表 III:

対照 vs. がん							
	波数 ($\text{cm}^{-1} \pm 4$)		波数 ($\text{cm}^{-1} \pm 4$)		波数 ($\text{cm}^{-1} \pm 4$)		波数 ($\text{cm}^{-1} \pm 4$)
A1	765	A7	1001	A13	1270	A19	1392
A2	798	A8	1015	A14	1283	A20	1429
A3	809	A9	1103	A15	1295	A21	1440
A4	814	A10	1118	A16	1315	A22	1445
A5	875	A11	1162	A17	1341	A23	1455
A6	997	A12	1221	A18	1367		

10

20

【 0 1 1 8 】

実施例 2

30

【 0 1 1 9 】

この一連の実験では、1名の膵臓がん患者由来のPBMCをFTIR-MSP分析に供し、27名の健常対照由来のPBMCに基づく対照FTIR-MSPスペクトルパターンと比較した。結果を図2A-Cに示す。PBMCは、末梢血単核球(PBMC)の抽出に関して上述したプロトコールに従う末梢血の予備的処理により得た。次いで、FTIR顕微分光法に関して上述したプロトコールに従い、PBMC試料をFTIR-MSPにより分析した。

【 0 1 2 0 】

図2Aは、基準線補正およびアミドIIに対する最小値・最大値の正規化後の、膵臓がん患者のPBMCのFTIR-MSPスペクトルと比較した健常対照のPBMCの代表的なFTIR-MSPスペクトルを示す。各スペクトルは、各試料について異なる位置における5つの測定の平均を表す。スペクトルはいくつかの吸収バンドから構成され、そのそれぞれは、脂質、タンパク質、炭水化物および核酸等の特定の高分子の特定の官能基に対応する。主な吸収バンドにマークを付している。FTIRスペクトルは、これらの高分子の吸収の変化(強度および/またはシフト)を追跡することにより分析した。

40

【 0 1 2 1 】

図2Aに示されるように、膵臓がん患者由来のPBMCの分析に由来するFTIR-MSPスペクトルは、健常対照のPBMCのFTIR-MSPスペクトルと比較した場合、異なるスペクトルパターンを示した。

【 0 1 2 2 】

図2B-Cを参照する。正確性を高め、膵臓がん患者のPBMC試料と健常対照のPBMC試料との

50

間の有効な比較を達成するために、基準線補正し、ベクトル正規化したFTIRスペクトルの二次導関数を用いた。結果を図2B-Cに示す。主な吸収バンドにマークを付している。示されるように、膵臓がん患者由来のPBMCの二次導関数スペクトルパターンは、健常対照のPBMCの平均のFTIR-MSPスペクトルパターンとは有意に異なった。図2B-Cの拡大図に示されるように、対照についての平均±SEMをハッシュ領域により表している。

【0123】

ここで実施例3～実施例5を参照する。実施例3～実施例5に関して以下に提示する実験は、本発明のいくつかの適用に従い、FTIR-MSP技術によるPBMC試料の分析が、ある種類の固形腫瘍を検出するために用いられることを実証する。通常、各種類の悪性固形腫瘍は、その種類の固形腫瘍に特有の、PBMCの異なるFTIRスペクトルを生じる。

10

【0124】

実施例 3

【0125】

この一連の予備実験では、固形腫瘍に罹患しているがん患者由来のPBMCおよび健常対照由来のPBMCをFTIR-MSPにより分析した。この一連の実験のためのがん患者集団は、以下の固形腫瘍に罹患している計5名の患者から構成されていた：胸部(n=1)、肺(n=1)、膵臓(n=1)、頭頸部(n=1)および食道(n=1)。末梢血単核球(PBMC)の抽出に関して上述したプロトコールに従い、末梢血の予備的処理によりPBMCを得た。次いで、FTIR顕微分光法に関して上述したプロトコールに従い、PBMC試料をFTIR-MSPにより分析した。

20

【0126】

結果は、全てのがん患者のFTIR-MSPスペクトルパターンは健常対照のものとは異なることを示している。結果は更に、各種類の悪性腫瘍は、各種類の固形腫瘍に特有の、PBMCの異なるスペクトル吸収パターンを生じることを示している。

【0127】

図3A-Bを参照する。正確性を高め、がん患者のPBMC試料と健常対照のPBMC試料との間の有効な比較を達成するために、基準線補正し、ベクトル正規化したFTIRスペクトルの二次導関数を用いた。結果を図3Aに示す。図3Aに示されるように、がん患者の各一つ由来のPBMCの二次導関数スペクトルパターンは、健常対照のPBMCとは異なった。例えば、肺がん患者のPBMCのFTIR-MSPスペクトルは、 CH_2 (これは細胞の脂質に対応する)の吸収の減少、 PO_2^- の減少、 967 cm^{-1} (これはDNAのデオキシリボース骨格の動きに対応する)におけるより高い波数へのシフト、およびRNA吸収の増加を示すことにより、対照とは異なっている。

30

【0128】

更に、各スペクトルは、対照とは異なりかつ各種類の悪性腫瘍に特徴的である、それ自体の特有のスペクトルパターンを有する。

【0129】

図3Bを参照する。これは、図3Aに示される二次導関数データの分析を示すグラフである。図3Bは、各患者由来のPBMCのFTIR-MSPによる分析によって導出された、対照に対する各種類のがんの値の変化を表す。示されるように、各がん患者は、対照とは異なるスペクトルを示した。

40

【0130】

図3Cは、FTIR-MSP(図3A-Bに示す)により観察され、本発明のいくつかの適用に従って分析された、異なる種類の固形腫瘍に罹患しているがん患者のPBMCにおいて誘導された主な生化学的变化をまとめた表である。吸収を示すピーク強度を各スペクトルについて算出した。これは、各種類の腫瘍に特徴的な主な生化学的变化を明らかにする。

【0131】

実施例 4

【0132】

この一連の実験では、胸部がん患者由来のPBMCおよび胃腸がん患者由来のPBMCをFTIR-MSPにより分析し、健常対照由来のPBMCの分析と比較した。留意すべきこととして、胸部が

50

ん患者は原発性の胸部腫瘍に罹患しており、胃腸がん患者は原発性の胃腸腫瘍に罹患している。胃腸がん患者は胸部がんの病歴を有し、胃腸腫瘍の病理学的評価は、胃腸の表現型よりむしろ、胸部がんの表現型を示した。

【0133】

先ず、2名のがん患者および27名の健常対照から末梢血を抽出した。末梢血単核球(PBMC)の抽出に関して上述したプロトコールに従う末梢血の予備的処理により、PBMCを得た。次いで、FTIR顕微分光法に関して上述したプロトコールに従い、PBMC試料をFTIR-MSPにより分析した。

【0134】

結果は、がん患者由来のPBMCのFTIR-MSPスペクトルパターンは健常対照のものとは有意に異なることを示している。結果は更に、胸部がん患者のPBMCと胃腸がん患者(胸部がんの病歴を有する)のPBMCとは、対照とは異なる類似のスペクトルパターンを示したことを示している。これは、胃腸腫瘍が病理学的評価により胸部腫瘍に特徴的な表現型を有することが示されたことにより説明できる。胸部がんの一部の症例では、悪性細胞は、原発性の胸部腫瘍から離脱し、身体他の部分に転移する。これらの細胞は、成長を再び開始するまで、何年も不活発なままであり得る。腫瘍は、元々の腫瘍部位から遠くに位置しているにもかかわらず、元々の腫瘍によって惹起されるものと類似するPBMC中での生化学的変化を惹起する可能性がある。留意すべきこととして、胸部がん患者および胃腸がん患者(胸部がんの病歴を有する)の両方のPBMCのスペクトル吸収パターンは、他の種類の固形腫瘍に罹患している患者のPBMCにより生じるスペクトルパターンとは異なる。

【0135】

図4は、本発明のいくつかの適用に従って導出された、健常対照のPBMCと比較した胸部がん患者由来のPBMCおよび胃腸がん患者(該胃腸がん患者は、胸部がん、および、胸部腫瘍に特徴的な表現型を示す胃腸腫瘍の病歴を有する)由来のPBMCの二次導関数スペクトルを示す。示されるように、FTIR-MSP二次導関数スペクトルは、がん患者由来のPBMCと健常対照由来のPBMCとの間で有意な差異を示す。これらのスペクトルの差異は、通常、がん患者のPBMCにおける分子的变化を表し、健常対照とがん患者とを区別することを可能とする。また、原発性の胸部がん患者および胃腸がん患者の両方からのPBMCは、類似のFTIR-MSPスペクトルパターンを示した。従って、本発明のいくつかの適用は、患者のPBMCの分析により生じた特有のFTIR-MSPスペクトルに基づいて、患者の固形腫瘍の種類および/または起源を診断するために用いることができる。これは、異なる種類の固形腫瘍を有する患者由来のPBMCは、それ自体の一連の特徴的なバンドを有する異なるFTIRスペクトルパターンをそれぞれ生じることを示した実施例3と合致している。また、胸部がん患者(胸部がんの病歴を有する患者を含む)のFTIR-MSPスペクトルの変化を惹起する分子的变化は、胸部がんを診断するためのバイオマーカーとして役立てることができる。また、本発明のいくつかの適用は、腫瘍の起源に基づいて有効な治療を選択するために用いることができる。留意すべきこととして、本発明の適用によって診断される固形腫瘍の種類は胸部腫瘍に限定されず、任意の他の種類の固形腫瘍を含み得る。

【0136】

実施例5

【0137】

この一連の実験では、様々な種類の固形腫瘍に罹患しているがん患者由来のPBMC試料をFTIR-MSPにより分析した。各種類の固形腫瘍のFTIR-MSPスペクトルパターンを他の固形腫瘍のFTIR-MSPスペクトルパターンと比較することで、異なる種類の固形腫瘍を区別することが可能であった。この一連の実験のためのがん患者集団は、表1に従う、固形腫瘍に罹患している計63名の患者から構成されていた。末梢血単核球(PBMC)の抽出に関して上述したプロトコールに従う末梢血の予備的処理により、PBMCを得た。次いで、FTIR顕微分光法に関して上述したプロトコールに従い、PBMC試料をFTIR-MSPにより分析した。

【0138】

結果は、各種類の固形腫瘍は、各種類の固形腫瘍に特有の、PBMCの異なるスペクトル吸

収パターンを生じ、異なる種類の固形腫瘍を区別することを可能とすることを示している。

【 0 1 3 9 】

図5A-Cを参照する。正確性を高め、様々な種類のがん患者のPBMC試料の間の有効な比較を達成するために、基準線補正し、ベクトル正規化した平均のFTIR吸収スペクトルの二次導関数を用いた。結果を図5A-Cに示す。これらは、スペクトルのいくつかの領域の二次導関数を示している(主な吸収バンドにマークを付している)。図5A-Cに示されるように、各種類の固形腫瘍の二次導関数スペクトルは、各種類の固形腫瘍に特有の、PBMCの異なるスペクトル吸収パターンを生じた。

【 0 1 4 0 】

図5D-Gを参照する。これらは、本発明のいくつかの適用に従って導出された、他の固形腫瘍の吸収スペクトルの二次導関数と比較した各種類の固形腫瘍の吸収スペクトルの二次導関数の値を表す一連のグラフである。

【 0 1 4 1 】

図5Dは、B1 - B5の波数における、胸部がんを含まない他の種類の固形腫瘍に罹患しているがん患者(n=38)由来のPBMC試料と比較した胸部がん患者(n=25)由来のPBMC試料の吸収スペクトルの二次導関数の値を表すグラフである。統計解析を行い、P値を与えている。示されるように、胸部がん患者由来のPBMCの二次導関数は、胸部がんを有しない他のがん患者のPBMC由来のFTIR-MSPスペクトルパターンの二次導関数の分析とは有意に異なった。

【 0 1 4 2 】

表IVは、図5Dに示される波数をリストにしたものである。通常、これらの波数を用いたFTIR-MSP技術によりPBMC試料を分析し、胸部がん患者と胸部がんを有しないがん患者とを区別した。

【 0 1 4 3 】

【表4】

表IV:

胸部 vs. 非胸部	
	波数 (cm ⁻¹ ± 4)
B1	752
B2	1030
B3	1046
B4	1128
B5	1237

【 0 1 4 4 】

図5Eは、C1 - C11の波数における、胃腸腫瘍を含まない他の種類の固形腫瘍に罹患しているがん患者(n=45)由来のPBMC試料と比較した胃腸がん患者(n=18)由来のPBMC試料の吸収スペクトルの二次導関数の値を表すグラフである。統計解析を行い、P値を与えている。示されるように、胃腸がん患者由来のPBMCの二次導関数は、胃腸がんを有しない他のがん患者のPBMC由来のFTIR-MSPスペクトルパターンの二次導関数の分析とは有意に異なった。

【 0 1 4 5 】

表Vは、図5Eに示される波数をリストにしたものである。通常、これらの波数を用いたFTIR-MSP技術によりPBMC試料を分析し、胃腸がん患者と胃腸がんを有しないがん患者とを区別した。

10

20

30

40

50

【 0 1 4 6 】

【 表 5 】

表 V:

GI vs. 非GI	
	波数 (cm ⁻¹ ± 4)
C1	797
C2	830
C3	893
C4	899
C5	1128
C6	1298
C7	1354
C8	1714
C9	1725
C10	1738
C11	3013

10

20

【 0 1 4 7 】

図5Fは、D1 - D24の波数における、肺腫瘍を含まない他の種類の固形腫瘍に罹患しているがん患者(n=55)由来のPBMC試料と比較した肺がん患者(n=8)由来のPBMC試料の吸収スペクトルの二次導関数の値を表すグラフである。統計解析を行い、P値を与えている。示されるように、肺がん患者由来のPBMCの二次導関数は、肺がんを有しない他のがん患者のPBMC由来のFTIR-MSPスペクトルパターンの二次導関数の分析とは有意に異なった。

30

【 0 1 4 8 】

表VIは、図5Fに示される波数をリストにしたものである。通常、これらの波数を用いたFTIR-MSP技術によりPBMC試料を分析し、肺がん患者と肺がんを有しないがん患者とを区別した。

【 0 1 4 9 】

【表 6】
表 VI:

肺 vs. 非肺	
	波数 ($\text{cm}^{-1} \pm 4$)
D1	765
D2	780
D3	797
D4	851
D5	874
D6	881
D7	913
D8	923
D9	958
D10	968
D11	1044
D12	1085
D13	1191
D14	1241
D15	1344
D16	1373
D17	1417
D18	1458
D19	1469
D20	1692
D21	1714
D22	1728
D23	2852
D24	2984

10

20

30

40

図5Gは、E1 - E11の波数における、前立腺がんを含まない他の種類の固形腫瘍に罹患しているがん患者(n=58)由来のPBMC試料と比較した前立腺がん患者(n=5)由来のPBMC試料の吸収スペクトルの二次導関数の値を表すグラフである。統計解析を行い、P値を与えている。示されるように、前立腺がん患者由来のPBMCの二次導関数は、前立腺がんを有しない他のがん患者のPBMC由来のFTIR-MSPスペクトルパターンの二次導関数の分析とは有意に異なった。

【0151】

表VIIは、図5Gに示される波数をリストにしたものである。通常、これらの波数を用いたFTIR-MSP技術によりPBMC試料を分析し、前立腺がん患者と前立腺がんを有しないがん患者とを区別した。

10

【0152】

【表7】

表VII:

前立腺 vs. 非前立腺	
	波数 (cm ⁻¹ ± 4)
E1	828
E2	932
E3	997
E4	1059
E5	1299
E6	1302
E7	1403
E8	1454
E9	1714
E10	2979
E11	3013

20

30

【0153】

ここで実施例6を参照する。実施例6 に関して以下に提示する実験は、本発明のいくつかの適用に従い、FTIR-MSP技術によるPBMC試料の分析が、がんの病期診断のために用いられることを実証する。通常、各ステージのがんは、PBMCの異なるFTIRスペクトルを生じる。

40

【0154】

実施例6

【0155】

この一連の実験では、固形腫瘍に起因する異なるステージのがんに罹患しているがん患者由来のPBMC試料をFTIR-MSPにより分析し、スペクトルの平均の二次導関数を各ステージのがんについて得、異なるステージのがんを区別することが可能であった。この一連の実験のためのがん患者集団は、表Iに記載される通り、異なるステージのがんに罹患している計63名の患者から構成されていた(ステージ1および2(n=29)、ならびにステージ3および

50

4(n=34))。

【 0 1 5 6 】

末梢血単核球(PBMC)の抽出に関して上述したプロトコールに従う末梢血の予備的処理により、PBMCを得た。次いで、FTIR顕微分光法に関して上述したプロトコールに従い、PBMC試料をFTIR-MSPにより分析した。

【 0 1 5 7 】

結果は、早期ステージのがんは、進行したステージのがんを有する患者から採取したPBMC試料により生じるものとは異なるPBMCのスペクトル吸収パターンを生じ、異なるステージのがん(特に早期ステージと進行したステージとの間)の区別を可能とすることを示す。

【 0 1 5 8 】

図6A-Cを参照する。これらは、本発明のいくつかの適用に従って導出された、異なるステージのがんに罹患しているがん患者由来のPBMC試料に基づく、PBMCの二次導関数スペクトルおよびその分析を示すグラフである。

【 0 1 5 9 】

図6Aは、異なる疾患ステージにあるがん患者から得られたPBMC試料の、基準線補正し、ベクトル正規化した平均FTIR吸収スペクトルの二次導関数を表すグラフである。示されるように、がんの各ステージのPBMCは、異なるPBMCのスペクトル吸収パターンを生じた。

【 0 1 6 0 】

図6Bは、異なる疾患ステージにある胸部がん患者から得られたPBMC試料の、基準線補正し、ベクトル正規化した平均FTIR吸収スペクトルの二次導関数を表すグラフである。示されるように、胸部がんの各ステージのPBMCは、異なるPBMCのスペクトル吸収パターンを生じる。示されるように、胸部がんの各ステージのPBMCは、異なるPBMCのスペクトル吸収パターンを生じ、特に、早期ステージ(ステージ1および2)はより進行したステージ(ステージ3および4)とは異なった。留意すべきこととして、胸部がんは例として示され、限定的なものではなく、また、本発明の範囲は、本明細書に記載の技術により任意の種類の固形腫瘍を病期診断することを含む。

【 0 1 6 1 】

図6Cは、F1 - F7の波数における、ステージ3および4(n=34)のがん患者と比較したステージ1および2(n=29)のがん患者由来のPBMC試料の吸収スペクトルの二次導関数の値を表すグラフである。統計解析を行い、P値を与えている。示されるように、初期ステージのがん(ステージ1および2)を有するがん患者由来のPBMCの二次導関数は、進行したステージのがん(ステージ3および4)を有するがん患者のFTIR-MSPスペクトルパターンの二次導関数の分析とは有意に異なった。

【 0 1 6 2 】

表VIIIは、図6Aに示される波数をリストにしたものである。通常、これらの波数を用いたFTIR-MSP技術によりPBMC試料を分析し、がんの初期ステージ(ステージ1および2)とより進行したステージ(3および4)とを区別した。

【 0 1 6 3 】

10

20

30

【表 8】
表 VIII:

初期ステージ vs. 進行したステージ	
	波数 (cm ⁻¹ ± 4)
F1	865
F2	897
F3	924
F4	1030
F5	1047
F6	1191
F7	1238

10

20

【 0 1 6 4 】

図1-6および実施例1-6を参照する。留意すべきこととして、末梢血単核球(PBMC)の使用に関して本明細書に記載した技術は、任意の種類 of 白血球(WBC)または白血球の種類を組み合わせて適用され得る。例えば、FTIR顕微鏡法技術による分析を任意の種類 of 白血球((例えば、赤血球溶解により得られるような)白血球の総集団を含むが、それに限定されない)に対して行ってもよい。

【 0 1 6 5 】

図1-6および実施例1-6を更に参照する。

30

【 0 1 6 6 】

PBMC試料の分析により得られたデータを当該技術分野において公知の任意の好適な方法(例えば、人工ニューラルネットワークおよび/またはクラスター分析および/または主成分分析および/または線形判別分析(LDA)[例えば、フィッシャーの線形判別分析(FLDA)、二次判別分析および/または非線形判別分析])により更に分析してもよい。

【 0 1 6 7 】

例えば、本発明の適用に従って得られたデータを人工ニューラルネットワーク(ANN)により分析してもよい。統計的に有意である($p < 0.05$)表II-VIIに示されるいくつかのバイオマーカーは、ANN分析のための入力ベクトルとして役立つ。

【 0 1 6 8 】

更に留意することとして、本発明の範囲は、固形腫瘍の検出および/またはモニタリングのために1つのみの波数(1つのバイオマーカーを表す)を用いること、ならびに2つ、3つ、4つまたはそれより多くの波数を用いることを含む。

40

【 0 1 6 9 】

更には、本発明の範囲は、固形腫瘍の存在を示すために、任意のIRスペクトルの特徴またはIRスペクトルの特徴の分析(例えば、任意の種類 of ピーク分析)に由来する任意の特徴を用いることを含む。

【 0 1 7 0 】

これもまた留意することとして、本発明の範囲は、IR分光法の任意の特定の形態または分析に限定されない。例えば、IR分光法は、減衰全反射(ATR)分光法技術を含み得る。

50

【 0 1 7 1 】

分光法、顕微分光法、特にFTIR分光法に関して本発明の適用を上述したが、本発明の範囲は、他の手段(例えば、特定の単一の波数における単色分光器またはLED、および/またはFTIR画像化)によって得られたデータを用いる分析技術を用いることも含む。

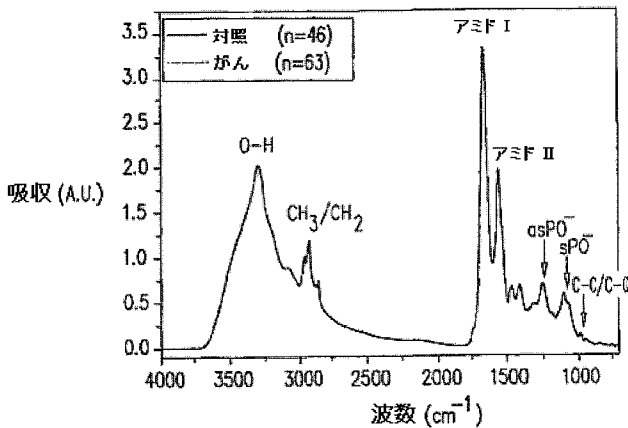
【 0 1 7 2 】

更に、上述の本発明の態様はコンピュータで実行されるソフトウェアに実装できること、該ソフトウェアは有形の媒体(例えば、ハードディスク、フロッピーディスク、USBフラッシュドライブまたはコンパクトディスク)または無形の媒体(例えば、電子メモリ内もしくはインターネット等のネットワーク上)にて供給および格納できることは、当業者により理解されるであろう。

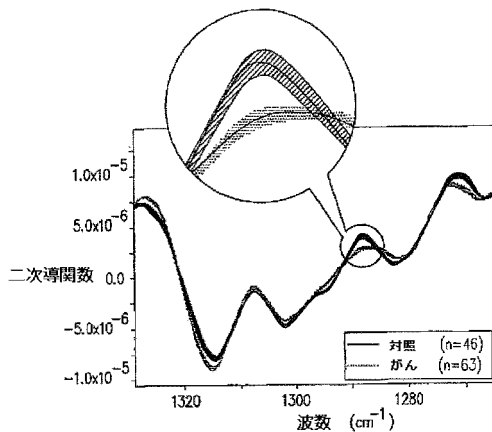
【 0 1 7 3 】

本発明は特に示して上述したものに限定されないことを当業者は理解するであろう。むしろ、本発明の範囲は、上述の種々の特徴の組み合わせおよび部分的組み合わせの両方、ならびに、上記の説明を読んだ当業者が想起するであろう先行技術にはないそれらの変形および改良を含む。

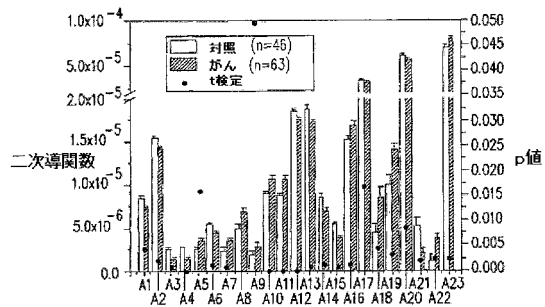
【 図 1 A 】



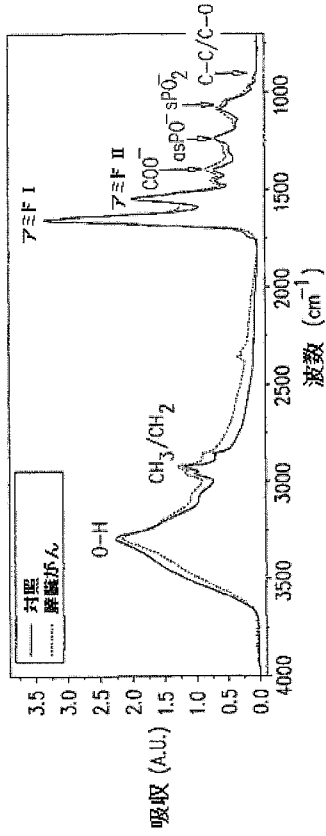
【 図 1 B 】



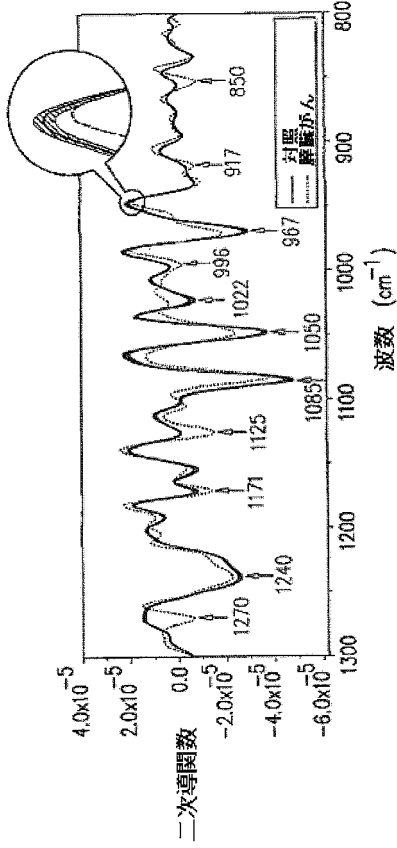
【 図 1 C 】



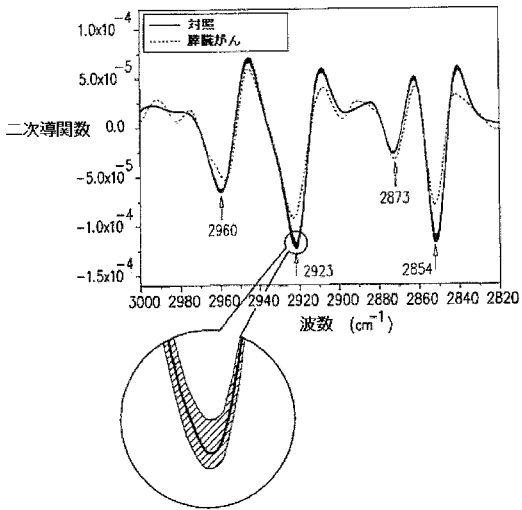
【図 2 A】



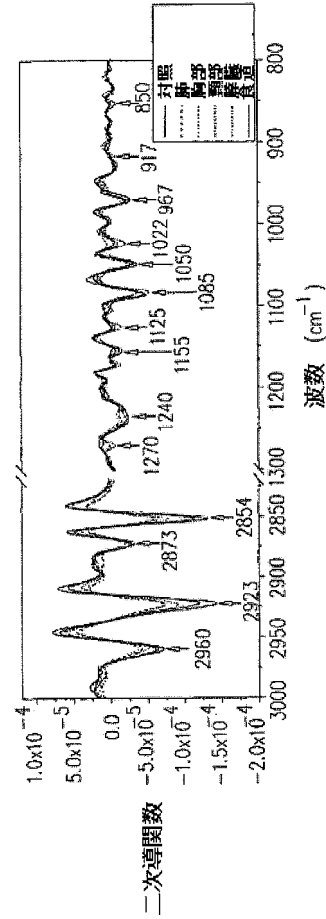
【図 2 B】



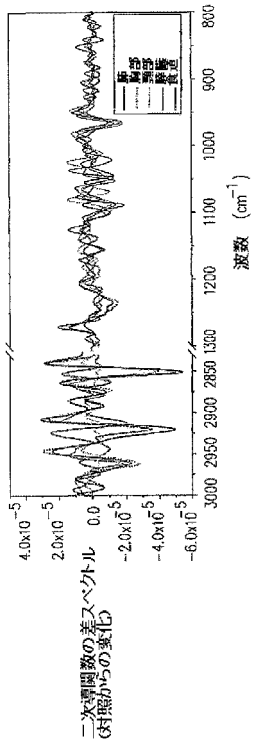
【図 2 C】



【図 3 A】



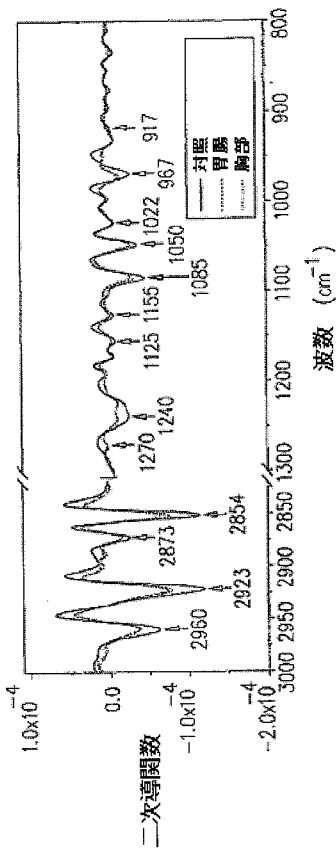
【図 3 B】



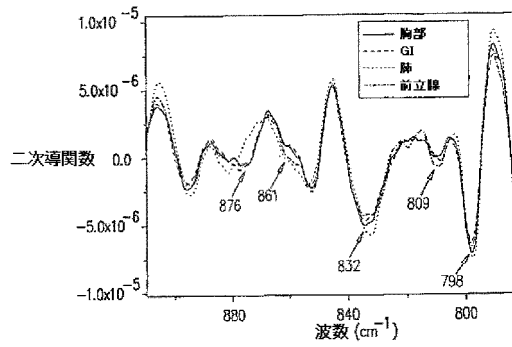
【図 3 C】

波数 (cm ⁻¹)	胸部がん	肺がん	頸部がん	膀胱がん	食道がん
2871	+	+			
2850	+	+			
1390	+	+	+		
1369	+	+			
1354				+	
1346				+	+
1317		+			+
1311	+	+			
1285				+	+
1271	+	+		+	+
1240	+	+	+		
1223					
1173	+	+		+	+
1155	+	+			
1126				+	+
1101	+	+	+		+
1086	+	+	+	+	+
1049	+	+		+	
1047	+	+		+	+
1024			+	+	+
995	+	+		+	+
970	+	+		+	+
930				+	
925				+	+
918				+	
893		+			
876		+	+		
852				+	+
839		+			+
822	+	+		+	+
810		+		+	
795	+	+			+
779	+	+	+		+
740	+	+	+		

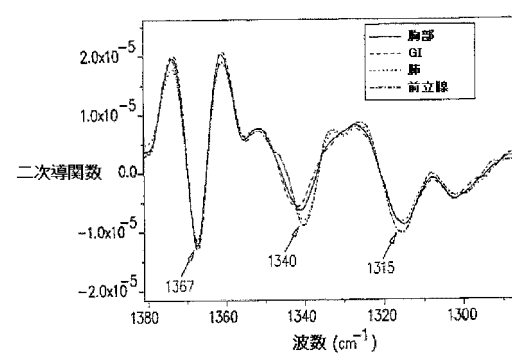
【図 4】



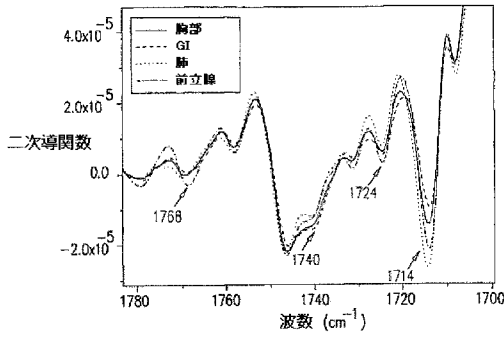
【図 5 A】



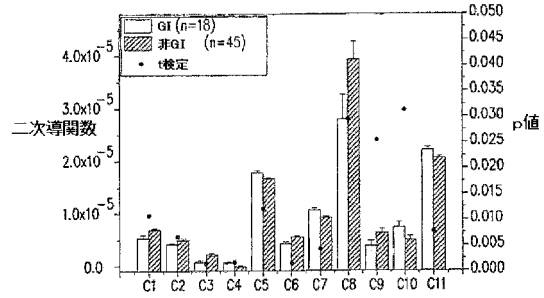
【図 5 B】



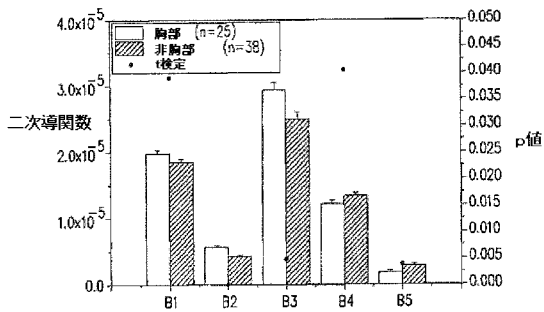
【図 5 C】



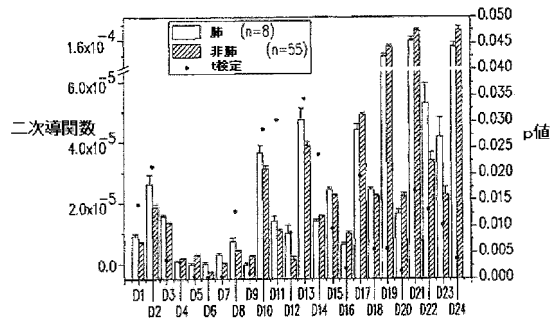
【図 5 E】



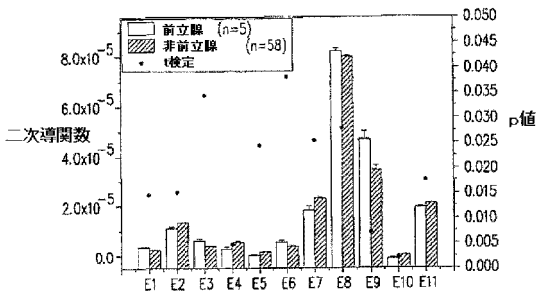
【図 5 D】



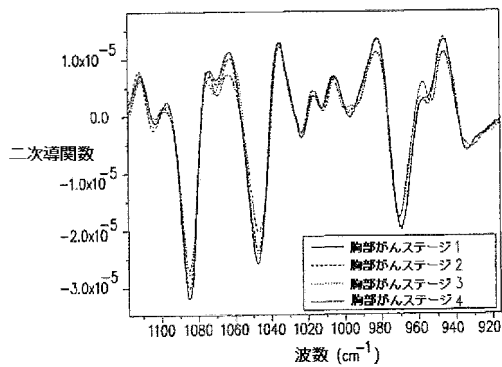
【図 5 F】



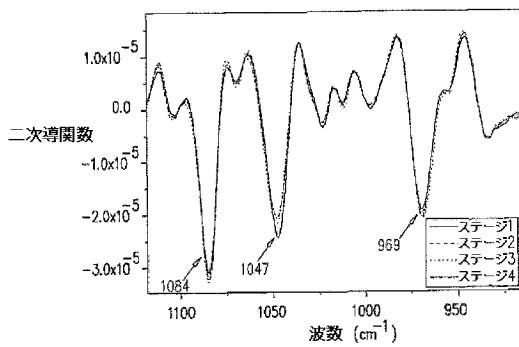
【図 5 G】



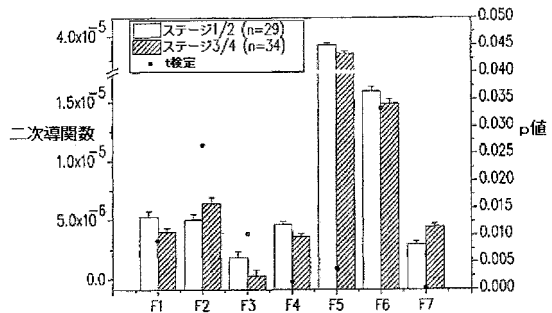
【図 6 B】



【図 6 A】



【図 6 C】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IL 11/00426
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - G01N 33/48 (2011.01) USPC - 436/64 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8)- G01N 33/48 (2011.01); USPC- 436/64 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC- 436/63, 171, 805; 435/7.1, 7.21, 7.23, 7.24; 607/1, 96, 100; Patents and NPL (classification, keyword; search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWest (US Pat, PgPub, EPO, JPO), GoogleScholar (PL, NPL), FreePatentsOnline (US Pat, PgPub, EPO, JPO, WIPO, NPL); search terms: peripheral, blood, mononuclear, cell, infrared, fourier, FTIR, spectroscopy, MSP, cancer, tumor, tumour, premalignant, precancerous, neoplasia		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6,642,012 B1 (ASHDOWN) 04 November 2003 (04.11.2003), Fig. 1; col 2, ln 10-26; col 3, ln 33-65; col 4, ln 30-37; col 5, ln 11-30	1-68
Y	US 2004/0186383 A1 (RAVA et al.) 23 September 2004 (23.09.2004), Figs. 2-14; para [0008], [0009], [0014], [0038], [0039], [0053], [0059]-[0108]	1-68
Y	US 2010/0021039 A1 (ORTYN et al.) 28 January 2010 (28.01.2010), para [0013]-[0148]	1-68
Y	US 2004/0110221 A1 (TWINE et al.) 10 June 2004 (10.06.2004), para [0006]-[0585]	1-68
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 November 2011 (11.11.2011)		Date of mailing of the international search report 29 NOV 2011
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100117743

弁理士 村田 美由紀

(74)代理人 100163658

弁理士 小池 順造

(74)代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(72)発明者 カペルシュニック、ヨセフ

イスラエル国、モシャヴ ネーヴェ イラン 90850、モシャヴ ネーヴェ イラン 385

(72)発明者 モーデチャイ、シャウル

イスラエル国、オマー 84965、エレッツ ストリート 21

(72)発明者 ナザン、イラナ

イスラエル国、オマー 84965、サーパッド ストリート 5

(72)発明者 ゼリグ、ウディ

イスラエル国、キブツ ニル イッツアーク 85455

(72)発明者 ジグドン、ラミ

イスラエル国、ラーナナ 43553、アッシャー ストリート 6

Fターム(参考) 2G045 AA02 AA26 CA11 CB02 FA25

2G059 AA05 BB13 BB14 CC16 DD12 DD15 EE01 EE02 EE12 FF03

HH01 HH06 MM01 MM02 MM10 PP04