

(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2006-515670

(P2006-515670A)

(43) 公表日 平成18年6月1日(2006.6.1)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 D	2GO41
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68 A	2GO45
GO 1 N 37/00 (2006.01)	GO 1 N 37/00 1 O 2	4BO63
GO 1 N 27/62 (2006.01)	GO 1 N 27/62 V	
GO 1 N 33/483 (2006.01)	GO 1 N 33/483 E	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 143 頁)

(21) 出願番号	特願2004-552103 (P2004-552103)	(71) 出願人	505172813
(86) (22) 出願日	平成15年11月12日 (2003.11.12)		ベクトン, ディッキンソン アンド カン
(85) 翻訳文提出日	平成17年7月8日 (2005.7.8)		パニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/036019		アメリカ合衆国 07417-1880
(87) 国際公開番号	W02004/044554		ニュージャージー州, フランクリン レイ
(87) 国際公開日	平成16年5月27日 (2004.5.27)		クス, メール コード 089, ベクトン
(31) 優先権主張番号	60/425,322		ドライブ 1, ウェイントロップ, ブル
(32) 優先日	平成14年11月12日 (2002.11.12)		ース エス, エスクワイアー
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100091096
(31) 優先権主張番号	60/511,644		弁理士 平木 祐輔
(32) 優先日	平成15年10月17日 (2003.10.17)	(74) 代理人	100096183
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 石井 貞次
		(74) 代理人	100118773
			弁理士 藤田 節

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 バイオマーカープロファイルを用いる敗血症またはSIRSの診断

(57) 【要約】

敗血症の早期予測または診断は、好都合なことに、疾患が初期段階からさらに重症の段階、例えば、高い死亡率と関係がある重症敗血症または敗血症ショックへ急速に進行する前の臨床介入を可能にする。早期予測または診断は、個体のバイオマーカーのプロファイル発現を、敗血症を発生する集団を含む1以上の対照、または参照集団と比較することにより実施する。敗血症の発症を特徴づける個体のバイオマーカープロファイルの特性を認識することにより、臨床医はある単一時点に個体から単離した体液から敗血症発症の診断が可能になる。患者を全期間にわたってモニターする必要がなくなり、好都合なことに、敗血症の重症症候群の発症前に临床上の介入が可能になる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

個体における敗血症の状態を決定する方法であって、

(a)第1のバイオマーカープロファイルを、個体から採取した第1の生物学的サンプルから得るステップ；および

(b)個体の第1のバイオマーカープロファイルを、参照集団から得た参照バイオマーカープロファイルと比較するステップ；

を含むものであり、ここで1回のかかる比較がその個体をその参照集団に属するかまたは属しないとして分類することができるものであり、かつここでその比較が個体における敗血症の状態を決定するものである上記方法。

10

【請求項 2】

個体における敗血症の状態を決定する方法であって、

(a)第1のバイオマーカープロファイルを、個体からある単一時点に得るステップ；および

(b)個体の第1のバイオマーカープロファイルを参照バイオマーカープロファイルと比較するステップ；

を含むものであり、ここでバイオマーカープロファイルの比較が個体における敗血症の状態を少なくともほぼ60%の正確度で決定するものである上記方法。

【請求項 3】

個体における敗血症の状態を決定する方法であって、(i)個体から単一時点に採取した第1の生物学的サンプルから作製した第1のバイオマーカープロファイルを、(ii)参照集団から作製した参照バイオマーカープロファイルと比較するステップを含むものであり、ここでその比較が、個体における敗血症の状態を決定する決定ルールを適用することを含むものである上記方法。

20

【請求項 4】

個体における敗血症の状態を決定する方法であって、

(a)第1のバイオマーカープロファイルを、個体から採取した第1の生物学的サンプルから得るステップ；および

(b)個体の第1のバイオマーカープロファイルを、参照集団からの生物学的サンプルから得た参照バイオマーカープロファイルと比較するステップ

を含むものであり、ここでその参照集団は正常な参照集団、SIRS陽性参照集団、感染/SIRS陰性参照集団、敗血症陽性参照集団、敗血症進行中のある段階における参照集団、ほぼ0～36時間後に通常技術により敗血症を有すると確認されたSIRS陽性参照集団、ほぼ36～60時間後に通常技術により敗血症を有すると確認されたSIRS陽性参照集団、およびほぼ60～84時間後に通常技術により敗血症を有すると確認されたSIRS陽性参照集団からなる群から選択され、かつここで1回のかかる比較がその個体をその参照集団に属するかまたは属しないとして分類することができるものであり、かつここでその比較が個体における敗血症の状態を決定するものである上記方法。

30

【請求項 5】

個体における敗血症の状態を決定する方法であって、(i)個体からの第1の生物学的サンプルから得た第1のバイオマーカープロファイルと(ii)参照集団からの生物学的サンプルから得たバイオマーカープロファイルの間で少なくとも1種のバイオマーカーの測定可能な特徴を比較することを含むものであり、ここでその比較が個体をその参照集団に属するかまたは属しないとして分類するものであり、かつここでその比較が個体における敗血症の状態を決定するものである上記方法。

40

【請求項 6】

個体における敗血症の状態を決定する方法であって、

(a)個体の第1の生物学的サンプルから作製した第1のバイオマーカープロファイル中のバイオマーカーのセットから少なくとも2種の特性を選択するステップ；および

(b)それらの特性を参照集団からの生物学的サンプルから作製した参照バイオマーカープロ

50

ロファイル中の同じバイオマーカーのセットと比較するステップ

を含むものであり、ここで単一のかかる比較がその個体をその参照集団に属するかまたは属しないとして少なくともほぼ60%の正確度で分類することができるものであり、かつここでその比較が個体における敗血症の状態を決定するものである上記方法。

【請求項7】

個体における敗血症の状態を決定する方法であって、

(a)個体からの第1の生物学的サンプルから得た第1のバイオマーカープロファイル中の少なくとも2種のバイオマーカーの存在量または存在量の変化を決定するステップ、および

(b)個体の第1のバイオマーカープロファイル中の少なくとも2種のバイオマーカーの存在量または存在量の変化を、参照集団からの生物学的サンプルから得た参照バイオマーカープロファイル中のこれらのバイオマーカーの存在量または存在量の変化と比較するステップ

10

を含むものであり、かつここでその比較がその個体をその参照集団に属するかまたは属しないとして分類することができるものであり、かつここでその比較は個体における敗血症の状態を決定するものである上記方法。

【請求項8】

個体における敗血症の状態を決定する方法であって、個体からの第1の生物学的サンプルから得た第1のバイオマーカープロファイルの少なくとも1種のバイオマーカーの存在量または存在量の変化を、(i)敗血症に罹ったSIRS陽性参照集団および(ii)敗血症に罹っていないSIRS陽性参照集団からの生物学的サンプルから得た参照バイオマーカープロファイルの少なくとも1種のバイオマーカーの存在量または存在量の変化と比較して決定するステップを含み、ここでバイオマーカーが表15~23および表26~50のいずれかの表に掲げられたバイオマーカーからなる群から選択される上記方法。

20

【請求項9】

個体の第1のバイオマーカープロファイルが個体からの第1の生物学的サンプル由来であり、かつ参照バイオマーカープロファイルが参照集団から採取した生物学的サンプル由来である、請求項2に記載の方法。

【請求項10】

生物学的サンプルが血液、唾液、血清、血漿、尿、糞便、脳脊髄液、細胞、細胞抽出物、組織サンプル、および組織生検からなる群から選択される、請求項1および請求項3~9のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項11】

(a)個体から採取した第2の生物学的サンプルからの第2のバイオマーカープロファイルを得るステップ；および

(b)個体の第2バイオマーカープロファイルを参照バイオマーカープロファイルと比較するステップをさらに含む請求項1に記載の方法であり、

ここで第2の比較は個体をその参照集団に属するかまたは属しないとして分類することができるものであり、かつここで第2の比較は個体における敗血症の状態を決定するものである上記方法。

40

【請求項12】

さらに、少なくとも1回はその方法を繰返すステップを含む請求項1および請求項3~9のいずれか1項に記載の方法であり、ここで別のバイオマーカープロファイルをその方法を繰返すそれぞれの時点で個体から採取した別の生物学的サンプルから得るものである上記方法。

【請求項13】

個体からの生物学的サンプルをほぼ24時間離れて採取する、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

個体における敗血症の状態を決定するステップが個体における敗血症の発症を予測することを含むものである、請求項1~8のいずれか1項に記載の方法。

50

【請求項 15】

敗血症の発症を、通常技術を用いる個体における敗血症の決定に先立つ少なくともほぼ24時間前に予測する、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

敗血症の発症を、通常技術を用いる個体における敗血症の決定に先立つ少なくともほぼ48時間前に予測する、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 17】

敗血症の発症を、通常技術を用いる個体における敗血症の決定に先立つ少なくともほぼ96時間前に予測する、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 18】

個体における敗血症の状態を決定するステップが個体における敗血症の進行を決定することを含むものである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 19】

個体における敗血症の状態を決定するステップが個体における敗血症の診断を含むものである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

その比較が決定ルールを適用することを含むものである、請求項 1 ~ 2 および請求項 4 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

決定ルールを適用することはデータ解析アルゴリズムを用いることを含むものである、請求項 3 または請求項 20 に記載の方法。

20

【請求項 22】

データ解析アルゴリズムが分類ツリーの使用を含むものである、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

データ解析アルゴリズムがノンパラメトリックである、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 24】

データ解析アルゴリズムが特性値の分布の差を検出する、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

ノンパラメトリックアルゴリズムがWilcoxon符号付順位検定の使用を含むものである、請求項 24 に記載の方法。

30

【請求項 26】

データ解析アルゴリズムが多重追加回帰ツリーを含むものである、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 27】

データ解析アルゴリズムがロジスティック回帰である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 28】

データ解析アルゴリズムが少なくとも2個の入力パラメーターを含むものである、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 29】

データ解析アルゴリズムが少なくとも5個の入力パラメーターを含むものである、請求項 28 に記載の方法。

40

【請求項 30】

データ解析アルゴリズムが少なくとも10個の入力パラメーターを含むものである、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

データ解析アルゴリズムが少なくとも20個の入力パラメーターを含むものである、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

データ解析アルゴリズムが表15~23および表26~50のいずれかの表に記載の特性セットの

50

少なくとも2個を入力パラメーターとして使用する、請求項21に記載の方法。

【請求項33】

決定ルールが個体における敗血症の状態を少なくともほぼ60%の正確度で決定する、請求項20に記載の方法。

【請求項34】

決定ルールが個体における敗血症の状態を少なくともほぼ70%の正確度で決定する、請求項33に記載の方法。

【請求項35】

決定ルールが個体における敗血症の状態を少なくともほぼ80%の正確度で決定する、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

決定ルールが個体における敗血症の状態を少なくともほぼ90%の正確度で決定する、請求項35に記載の方法。

【請求項37】

個体における敗血症の状態の決定を、個体が通常技術を用いて決定される敗血症を有するという臨床的疑いに先立つ少なくともほぼ48時間前に行う、請求項33に記載の方法。

【請求項38】

決定ルールが10回交差検定に関わる、請求項33に記載の方法。

【請求項39】

参照バイオマーカープロファイルを単一の個体を含む集団から得る、請求項1～8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項40】

参照バイオマーカープロファイルを少なくとも2つの個体を含む集団から得る、請求項1～8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項41】

参照バイオマーカープロファイルを少なくとも20の個体を含むものである集団から得る、請求項40に記載の方法。

【請求項42】

参照バイオマーカープロファイルを、正常な参照集団、SIRS陽性参照集団、感染/SIRS陰性参照集団、敗血症陽性参照集団、敗血症の進行のある段階における参照集団、ほぼ0～36時間後に通常技術により敗血症を有すると確認されたSIRS陽性参照集団、ほぼ36～60時間後に通常技術により敗血症を有すると確認されたSIRS陽性参照集団、およびほぼ60～84時間後に通常技術により敗血症を有すると確認されたSIRS陽性参照集団からなる群から選択される集団から得る、請求項1～3および請求項1～8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項43】

個体からの第2のバイオマーカープロファイルを参照バイオマーカープロファイルと比較するステップをさらに含む請求項1および請求項3～9のいずれか1項に記載の方法であり、ここで第2のバイオマーカープロファイルは個体から採取した第2の生物学的サンプルから得るものである上記方法。

【請求項44】

個体からの第2の生物学的サンプルは、第1の生物学的サンプルを個体から採取してからほぼ24時間後に採取する、請求項43に記載の方法。

【請求項45】

第2のバイオマーカープロファイルを第1のバイオマーカープロファイルとは異なる参照バイオマーカープロファイルと比較する、請求項43に記載の方法。

【請求項46】

個体の第1のバイオマーカープロファイルおよび参照バイオマーカープロファイルが少なくとも1つの核酸の測定可能な態様を含む、請求項1および請求項3～9のいずれか1項に記載の方法。

【請求項47】

10

20

30

40

50

核酸が mRNA である、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

個体の第 1 のバイオマーカープロファイルおよび参照バイオマーカープロファイルが少なくとも 1 つのポリペプチドの測定可能な態様を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 9】

上記測定可能な態様の測定は、少なくとも 1 つのポリペプチドを、少なくとも 1 つのポリペプチドと特異的に結合する抗体またはその機能性フラグメントと接触させるステップを含む、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

上記抗体またはその機能性フラグメントを検出するように標識した、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 1】

標識が増幅可能な核酸である、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 2】

その少なくとも 1 つのポリペプチドは血液中に存在するものである、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 3】

その少なくとも 1 つのポリペプチドは細胞表面タンパク質である、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 4】

その少なくとも 1 つのポリペプチドは病原体の成分である、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 5】

その少なくとも 1 つのポリペプチドは病原体の成分と結合する抗体である、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 6】

その少なくとも 1 つのポリペプチドは自己抗体である、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 7】

個体から得た生物学的サンプルからのタンパク質を抗体のアレイと接触させるステップを含む請求項 1 および請求項 3 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法であり、ここでアレイの抗体は固定されている上記方法。

【請求項 5 8】

上記生物学的サンプルを上記個体の第 1 のバイオマーカープロファイルを得る前に分画する、請求項 1 および請求項 3 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 9】

少なくとも 1 つの分離法を用いて上記個体の第 1 のバイオマーカープロファイルを得る、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 0】

少なくとも 2 つの分離法を用いて上記個体の第 1 のバイオマーカープロファイルを得る、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

上記少なくとも 1 つの分離法が質量分析計を含むものである、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 2】

上記質量分析計がエレクトロスプレーイオン化質量分析計 (ESI-MS)、ESI-MS/MS、ESI-MS/(MS)ⁿ、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計 (MALDI-TOF-MS)、表面増強レーザー脱離/イオン化飛行時間型質量分析計 (SELDI-TOF-MS)、シリコン上の脱離/イオン化 (DIOS)、二次イオン質量分析計 (SIMS)、四重極飛行時間型 (Q-TOF)、大気圧化学イオン化質量分析計 (APCI-MS)、APCI-MS/MS、APCI-(MS)ⁿ、大気圧光イオン化質量分析計 (APPI-MS)、APPI-MS/MS、および APPI-(MS)ⁿ、四重極質量分析計、フーリエ変換質量分析計 (FTMS) およびイオントラップ質量分析計 (ここで n は 1 以上の整数

10

20

30

40

50

である) からなる群から選択される、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

少なくとも 1 つの分離法が SELDI-TOF-MS を含む、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 4】

少なくとも 1 つの分離法が化学抽出分配、イオン交換クロマトグラフィ、逆相液体クロマトグラフィ、等電点、一次元ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (PAGE)、二次元ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (2D-PAGE)、薄層クロマトグラフィ、ガスクロマトグラフィまたは液体クロマトグラフィ、およびそれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 5】

少なくとも 2 つの異なる分離法を用いて上記個体のバイオマーカープロファイルを得る、請求項 5 9 に記載の方法。

10

【請求項 6 6】

上記個体の第 1 のバイオマーカープロファイルおよび参照バイオマーカープロファイルが感染作用剤またはその成分の測定可能な態様を含むものである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 7】

上記成分がウイルスコートタンパク質、リポ多糖およびリポテイコ酸からなる群から選択される、請求項 6 6 に記載の方法。

【請求項 6 8】

上記個体の第 1 のバイオマーカープロファイルおよび参照バイオマーカープロファイルが感染に反応する免疫系の状態の情報を与えるバイオマーカーの測定可能な態様を含むものである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 6 9】

上記個体の第 1 のバイオマーカープロファイルおよび参照バイオマーカープロファイルがホルモン、自己抗体、成長因子、転写因子、細胞表面マーカー、および細胞由来の可溶性タンパク質からなる群から選択されるバイオマーカーの測定可能な態様を含むものである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 0】

上記個体の第 1 のバイオマーカープロファイルおよび参照バイオマーカープロファイルが細菌に関連するバイオマーカーの測定可能な態様を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 7 1】

上記個体の第 1 のバイオマーカープロファイルおよび参照バイオマーカープロファイルがマクロファージ溶解に関連するバイオマーカーの測定可能な態様を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 2】

上記個体の第 1 のバイオマーカープロファイルおよび参照バイオマーカープロファイルが敗血症経路に関連するバイオマーカーの測定可能な態様を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 7 3】

上記個体の第 1 のバイオマーカープロファイルおよび参照バイオマーカープロファイルが自己抗体のバイオマーカーの測定可能な態様を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 4】

上記個体の第 1 のバイオマーカープロファイルおよび参照バイオマーカープロファイルが組織低酸素症、多臓器不全、および代謝性アシドーシスからなる群から選択される生理学的症状に関連するバイオマーカーの測定可能な態様を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 5】

50

個体における敗血症の発症を予測する方法であって、

(a)バイオマーカープロファイル中の少なくとも2種の特性の態様を測定するステップであり、ここでバイオマーカープロファイルは表15～23および表26～50のいずれかの表に掲げられたバイオマーカーセットのセットから選択される少なくとも2種のバイオマーカーを含む上記ステップ；および

(b)上記の少なくとも2種の特性を参照集団中の同じ少なくとも2種の特性の対応する態様の値と比較するステップ

を含むものであり、ここで1回のかかる比較が個体をその参照集団に属するかまたは属しないとして分類することができ、かつここでその比較は個体における敗血症の発症を決定するものである上記方法。

10

【請求項76】

敗血症の発症の上記予測が、敗血症の発症が通常技術により決定される敗血症の発症に先立つほぼ12～36時間前に行われる、請求項75に記載の方法。

【請求項77】

敗血症の発症の上記予測が、敗血症の発症が通常技術により決定される敗血症の発症に先立つほぼ36～60時間前に行われる、請求項75に記載の方法。

【請求項78】

敗血症の発症の上記予測が、敗血症の発症が通常技術により決定される敗血症の発症に先立つほぼ60～84時間前に行われる、請求項75に記載の方法。

【請求項79】

個体におけるSIRSを診断する方法であって、

(a)個体から採取した第1の生物学的サンプルから第1のバイオマーカープロファイルを得るステップ；および

(b)個体の第1のバイオマーカープロファイルを、参照集団から得た参照バイオマーカープロファイルと比較するステップ

を含むものであり、ここで1回のかかる比較が個体をその参照集団に属するかまたは属しないとして分類することができるものであり、かつここでその比較は個体におけるSIRSを診断するものである上記方法。

20

【請求項80】

個体におけるSIRSを診断する方法であって、

(a)バイオマーカープロファイルを単一時点に個体から得るステップ；および

(b)個体のバイオマーカープロファイルを参照バイオマーカープロファイルと比較するステップ

を含むものであり、ここでバイオマーカープロファイルの比較が個体におけるSIRSを少なくともほぼ60%の正確度で診断することができる上記方法。

30

【請求項81】

個体におけるSIRSを診断する方法であって、(i)個体から採取した第1の生物学的サンプルから単一時点において作製した第1のバイオマーカープロファイルを、(ii)参照集団から作製した参照バイオマーカープロファイルと比較するステップを含むものであり、ここでその比較は個体におけるSIRSの状態を決定する決定ルールを適用することを含むものである上記方法。

40

【請求項82】

個体におけるSIRSを診断する方法であって、

(a)個体から採取した第1の生物学的サンプルから第1のバイオマーカープロファイルを得るステップ；および

(b)個体の第1のバイオマーカープロファイルを、参照集団からの生物学的サンプルから得た参照バイオマーカープロファイルと比較するステップ

を含むものであり、ここでその参照集団は正常な参照集団、SIRS陽性参照集団、および感染/SIRS陰性参照集団、敗血症陽性参照集団、敗血症の進行のある段階の参照集団、通常技術によりほぼ0～36時間後に敗血症を有すると確認しうるSIRS陽性参照集団、通常技術

50

によりほぼ36～60時間後に敗血症を有すると確認しうるSIRS陽性参照集団、通常技術によりほぼ60-84時間後に敗血症を有すると確認しうるSIRS陽性参照集団からなる群から選択され、かつここで1回のかかる比較が個体を参照集団に属するかまたは属しないとして分類することができ、かつその比較は、個体におけるSIRSを診断するものである上記方法。

【請求項83】

個体におけるSIRSを診断する方法であって、少なくとも1種のバイオマーカーの測定可能な特徴を、(i)個体からの第1の生物学的サンプルから得た第1のバイオマーカープロファイルと(ii)参照集団からの生物学的サンプルから得たバイオマーカープロファイルの間で比較するステップを含むものであり、かつここでその比較がその個体をその参照集団に属するかまたは属しないとして分類し、かつここでその比較は個体におけるSIRSを診断するものである上記方法。

10

【請求項84】

個体におけるSIRSを診断する方法であって、

(a)個体の第1の生物学的サンプルから作製したバイオマーカープロファイル中のバイオマーカーのセットからの少なくとも2種の特性を選択するステップ；および

(b)それらの特性を、参照集団からの生物学的サンプルから作製したバイオマーカープロファイル中の同じバイオマーカーのセットと比較するステップ

を含むものであり、ここで1回のかかる比較が個体をその参照集団に属するかまたは属しないとして少なくともほぼ60%の正確度で分類することができ、かつここでその比較は個体におけるSIRSを診断するものである上記方法。

20

【請求項85】

個体におけるSIRSを診断する方法であって、

(a)個体の第1の生物学的サンプルに含まれる少なくとも2種のバイオマーカーの存在量または存在量の変化を決定するステップ、および

(b)個体の生物学的サンプル中のバイオマーカーの存在量または存在量の変化を、参照集団からの生物学的サンプル中のこれらのバイオマーカーの存在量と比較するステップ

を含むものであり、ここでその比較が個体をその参照集団に属するかまたは属しないとして分類することができ、かつここでその比較が個体におけるSIRSを診断するものである上記方法。

30

【請求項86】

個体におけるSIRSを診断する方法であって、個体からの生物学的サンプルから得た少なくとも1種のバイオマーカーの存在量または存在量の変化を、正常な参照集団からの生物学的サンプルから得た少なくとも1種のバイオマーカーの存在量または存在量の変化と比較して決定するステップを含むものであり、ここでバイオマーカーが表15～23および表26～50のいずれかの表に掲げられたバイオマーカーからなる群から選択される上記方法。

【請求項87】

敗血症を診断または予測するためのバイオマーカープロファイルを作製するのに利用できるバイオマーカーを単離する方法であって、

(a)個体の集団から得たものである参照バイオマーカープロファイルを得るステップ；

(b)敗血症または敗血症の段階の1つを予測または診断する特性であることを特徴とする上記参照バイオマーカープロファイルの特性を同定するステップ；

40

(c)上記特性に対応するバイオマーカーを同定するステップ；および

(d)上記バイオマーカーを単離するステップ

を含むものである上記方法。

【請求項88】

個体を参照集団に属するとしてその参照集団との比較に基づいて少なくともほぼ60%の正確度で分類するのに寄与する、少なくとも2種の特性を含むバイオマーカープロファイルであって、ここでその参照集団が正常な参照集団、SIRS陽性参照集団、感染/SIRS陰性参照集団、敗血症陽性参照集団、敗血症の進行のある段階の参照集団、通常技術によりほぼ0～36時間後に敗血症を有すると確認したSIRS陽性参照集団、通常技術によりほぼ36～60

50

時間後に敗血症を有すると確認したSIRS陽性参照集団、通常技術によりほぼ60-84時間後に敗血症を有すると確認したSIRS陽性参照集団からなる群から選択されるものである上記バイオマーカープロファイル。

【請求項 89】

表15～23および表26～50のいずれかの表に掲げられたバイオマーカーからなる群から選択される少なくとも2種のバイオマーカーを含むキット。

【請求項 90】

表15～23および表26～50のいずれかの表に掲げられたバイオマーカーからなる群から選択される少なくとも2種のバイオマーカーと特異的に結合する抗体またはその機能性フラグメントのセットを含むキット。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2002年11月12日出願の米国仮出願第60/425,322号、および2003年10月17日出願の米国仮出願第60/511,644号の優先権を主張し、これらは両方とも本明細書に参照によりその全てが組み入れられる。

【0002】

発明の分野

本発明は、個体における敗血症またはその進行の段階を診断または予測する方法に関する。本発明はまた、全身性炎症反応症候群(SIRS)を診断する方法にも関する。

20

【背景技術】

【0003】

疾患の症状の早期検出は、典型的に、より効果的な治療処置を可能にし、対応してより好都合な臨床成果をもたらす。しかし、多くの場合、疾患の症状の早期検出には問題が多く；従って、疾患が比較的進んだ後に、診断が可能になる。全身性炎症症状はかかる疾患のクラスの一つである。これらの症状、特に敗血症は、典型的に病原性微生物と宿主の防衛系との間の相互作用から起こり、この相互作用が宿主において過剰のかつ調節不全の炎症反応の誘因となる。全身性炎症反応における宿主の反応は複雑であるため、疾患の病原性を理解するための努力は複雑なものであった(Healy, *Annul. Pharmacother.* 36:648-54 (2002)の総括を参照)。疾患の病原性の不完全な理解は、次いで、診断バイオマーカーの発見を困難にする。しかし、敗血症は著しく急速に進行して生命を脅かす症状となるので、早期かつ信頼しうる診断が絶対に欠かせない。

30

【0004】

敗血症は十分明らかにされた時間経過に従い、全身性炎症反応症候群(SIRS)陰性からSIRS陽性へそして敗血症へ、次いで重症敗血症、敗血症ショック、多臓器不全(MOD)、そして最終的に死へ進行する。敗血症はまた、感染した個体において、個体が続いてSIRSを発生する時にも起こりうる。「SIRS」は通常、次のパラメーターの2つ以上の存在として定義される：38 を超えるかもしくは36 未満の体温；毎分90を超える心拍数；毎分20回を超える呼吸数；32mmHg未満の P_{CO_2} ；および 4.0×10^9 細胞/L未満のもしくは 12.0×10^9 細胞/Lを超える、または10%を超える未成熟バンド型を有する白血球数。「敗血症」は通常、確認された感染プロセスを伴うSIRSとして定義される。「重症敗血症」は、MOD(多臓器不全)、低血圧、播種性血管内血液凝固(「DIC」)または低灌流異常と関係し、乳酸アシドーシス、乏尿、および精神状態の変化を含む。「敗血症ショック」は通常、敗血症由来の低血圧と定義され、血液蘇生に抵抗してさらなる低灌流異常の存在を伴う。

40

【0005】

临床上、敗血症にとって意味のある病原微生物の存在を特定することは困難であることが示されている。典型的には、患者の血液、痰、尿、創傷分泌物、内臓ライカテール表面物などを培養することにより、原因微生物を検出する。しかし、原因微生物はある特定の身体ミクロ環境内においてのみ棲息しうるので、培養した特定の物質が汚染微生物を含有しないかも知れない。検出は、感染部位における微生物数が少ないことによってさら

50

に複雑なものとなる。血液中の病原体数が少ないことは、血液培養により敗血症を診断するのに、ある特定の問題を提示する。ある研究では、例えば、陽性培養物を、敗血症の臨床症状を提示する患者のわずか17%において得ただけであった (Rangel-Fraustoら, JAMA 273:117-23 (1995))。診断は、非病原性微生物によるサンプルの汚染によってさらに複雑なものとなる。例えば、敗血症に罹った707人の患者の研究において、検出された臨床的意味のある微生物はわずか12.4%であった (Weinsteinら, Clinical Infectious Diseases 24:584-602 (1997))。

【0006】

敗血症の初期診断の困難なことは、この疾患に関連する高い罹患率および死亡率に反映している。敗血症は現在米国の死因の第10位に位置し、しかも非冠血管集中治療室 (ICU) の入院患者間で特に多く、最も通常の死因になっている。全体の死亡率は35%に達し、米国だけで毎年推定750,000症例が起こっている。米国だけで、敗血症を治療するための年間費用は数10億ドルのオーダーである。

10

【0007】

従って、十分早期に敗血症を診断して効果的な介入と予防を可能にする方法に対する必要性が存在する。ほとんどの現存の敗血症スコアリングシステムまたは予測モデルは、既に敗血症とみなされる患者について、死を含む後期段階合併症のリスクを予測するだけである。かかるシステムおよびモデルは、しかし、敗血症それ自体の発生を予測するものではない。特に必要であるのは、SIRSの患者が敗血症を発生し得るかまたはし得ないかを分類する方法である。現在、研究者は、典型的には、正常な (すなわち、非敗血症の) 対照グループの患者と対比して、敗血症患者グループにおいて異なるレベルで発現される単一のバイオマーカーを規定しうる。2003年3月26日に出願された米国特許出願第10/400,275号 (その全文が本明細書に参照により組み入れられる) は、様々なバイオマーカーの発現レベルの時間依存性変化を分析することにより早期敗血症を指摘する方法を開示している。従って、現在、早期敗血症を診断する最適の方法は、ある期間にわたって複数のバイオマーカーを測定するステップおよびこれらのバイオマーカーの発現をモニターするステップの両方を必要とする。

20

【0008】

当技術分野において引き続き緊急に必要なことは、特異性と感度をもって、長期にわたり患者をモニターする必要なしに、敗血症を診断することである。理想的には、正確、迅速、かつ同時に、複数のバイオマーカーを単一時点で測定する技術によって診断を行い、それにより診断に必要な期間の疾患の進行を最小限にとどめることである。

30

【発明の開示】

【0009】

発明の概要

本発明は、ある単一時点における生物学的サンプルから得た1以上のバイオマーカーの測定を介して、敗血症の正確、迅速、かつ高感度の予測と診断を可能にする。これは、個体、特に敗血症を発生するリスクがあるか、敗血症を有するか、または敗血症を有すると思われる個体から、単一時点におけるバイオマーカープロファイルを得て、その個体からのバイオマーカープロファイルを参照バイオマーカープロファイルと比較することにより実施する。参照バイオマーカープロファイルは、例えば、敗血症を患っているかまたは敗血症の発症もしくは敗血症のある特定の進行段階のいずれかにある個体の集団 (「参照集団」) から得ることができる。もしその個体からのバイオマーカープロファイルが参照集団からのバイオマーカープロファイルの特徴を適当に含有すれば、そこでその個体は、参照集団と同じように、敗血症になる機会がより高いか、敗血症を患っているか、または敗血症のある特定の進行段階にあると診断する。参照バイオマーカープロファイルはまた、SIRSを患う個体または感染を患うがSIRSを患っていない個体を含む個体の様々な集団から得ることができる。従って本発明は、臨床医が、とりわけ、SIRSを有しない患者、SIRSを有するが研究の時間枠内で敗血症を恐らく発生しない患者、敗血症を有する患者、または最終的に敗血症になるリスクを有する患者を決定することを可能にする。

40

50

【0010】

本発明の方法は、SIRS患者の敗血症の発症を検出するか予測するのに特に有用であるが、当業者は、本発明の方法が、限定されるものでないが、SIRSを有するかまたは敗血症のいずれかの段階にあると思われる患者を含むいずれの患者に対しても利用しうることを理解しうる。例えば、生物学的サンプルを患者から採取し、サンプル中のバイオマーカーのプロファイルを、個体、例えば、SIRSを有するまたは敗血症のある特定段階にある個体由来する複数の異なる対照バイオマーカープロファイルと比較することができる。患者のバイオマーカープロファイルのある特定の参照集団由来のプロファイルに対応するとして分類することは、その患者がその参照集団に該当することを予測するものである。本発明の方法から得られる診断に基づき、その後、適当な治療計画（レジメン）を開始することができる。

10

【0011】

SIRS、敗血症または敗血症の進行段階を診断または予測する現存の方法は、非特異的な臨床的徴候および症候群に基づいている；従って、得られる診断はしばしば臨床上の効用を限定する。本発明の方法は正確に敗血症の様々な段階を検出するので、これらの方法を利用してこれらの個体を同定し、治療法の研究に正確に登録することができる。敗血症を、単一時点に得た生物学的サンプルにおけるバイオマーカー発現の「スナップショット」から予測または診断できるので、この治療法研究を、重症の臨床症候群が発症する前に開始することができる。生物学的サンプルをそのバイオマーカープロファイルについて試験するので、特定のバイオマーカーの同定は不要である。そうは言うものの、本発明は、敗血症または敗血症の進行のある特定段階を特徴付ける特異的なプロファイルのバイオマーカーを同定する方法を提供する。かかるバイオマーカーはそれ自体、敗血症を予測または診断する上での有用なツールでありうる。

20

【0012】

従って、本発明は、とりわけ、個体における敗血症の発症を予測する方法を提供する。本方法は、バイオマーカープロファイルのある単一時点に個体から得るステップ、およびその個体のバイオマーカープロファイルを参照バイオマーカープロファイルと比較するステップを含むものである。バイオマーカープロファイルの比較によって、個体における敗血症の発症を少なくとも約60%の正確度で予測することができる。この方法は、敗血症の発症前のいずれの時点において再び繰返してもよい。

30

【0013】

本発明はまた、敗血症を有するかまたは有すると思われる個体における敗血症を診断する方法であって、バイオマーカープロファイルのある単一時点に個体から得るステップ、およびその個体のバイオマーカープロファイルを参照バイオマーカープロファイルと比較するステップを含むものである上記方法も提供する。バイオマーカープロファイルの比較によって、個体における敗血症を少なくとも約60%の正確度で診断することができる。この方法は、いずれの時点において繰返してもよい。

【0014】

本発明はさらに、敗血症を有するかまたは敗血症を有すると思われる個体における敗血症の進行（すなわち、段階）を決定する方法を提供する。この方法は、バイオマーカープロファイルのある単一時点に個体から得るステップ、およびその個体のバイオマーカープロファイルを参照バイオマーカープロファイルと比較するステップを含むものである。バイオマーカープロファイルを比較すると、個体における敗血症の進行を少なくとも約60%の正確度で予測することができる。この方法はまた、いずれの時点において繰返してもよい。

40

【0015】

さらに、本発明はSIRSを有するかまたはSIRSを有すると思われる個体におけるSIRSを診断する方法を提供する。この方法は、バイオマーカープロファイルのある単一時点に個体から得るステップ、およびその個体のバイオマーカープロファイルを参照バイオマーカープロファイルと比較するステップを含むものである。バイオマーカープロファイルを比較

50

すると、個体におけるSIRSを少なくとも約60%の正確度で診断することができる。この方法はまた、いずれの時点において繰返してもよい。

【0016】

他の実施形態においては、本発明は、とりわけ、決定ルールを適用して個体における敗血症の状態を決定するかまたはSIRSを診断する方法を提供する。決定ルールは、(i)個体から単一時点に採取した生物学的サンプルから作製したバイオマーカープロファイルと(i)参照集団から作製したバイオマーカープロファイルと比較するステップを含むものである。決定ルールを適用することにより、個体における敗血症の状態を決定するかまたはSIRSを診断する。本方法は、その個体において1回以上別々の単一時点で繰返してもよい。

【0017】

本発明はさらに、とりわけ、個体における敗血症の状態を決定するかまたはSIRSを診断する方法であって、個体から採取した生物学的サンプルからバイオマーカープロファイルを得るステップ、およびその個体のバイオマーカープロファイルを参照バイオマーカープロファイルと比較するステップを含むものである上記方法も提供する。単一のかかる比較が個体をその参照集団のメンバーシップを有するとして分類することができる。バイオマーカープロファイルの比較は、個体における敗血症の状態を決定するかまたはSIRSを診断する。

【0018】

本発明はさらに、とりわけ、個体における敗血症の状態を決定するかまたはSIRSを診断する方法であって、個体から採取した生物学的サンプルからバイオマーカープロファイルを得るステップ、およびその個体のバイオマーカープロファイルを参照集団からの生物学的サンプルから得た参照バイオマーカープロファイルと比較するステップを含むものである上記方法を提供する。参照集団は、正常な参照集団、SIRS陽性参照集団、感染/SIRS陰性参照集団、敗血症陽性参照集団、敗血症の進行のある特定段階の参照集団、通常技術によりほぼ0~36時間後に敗血症を有すると確認しうるSIRS陽性参照集団、通常技術によりほぼ36~60時間後に敗血症を有すると確認しうるSIRS陽性参照集団、通常技術によりほぼ60~84時間後に敗血症を有すると確認しうるSIRS陽性参照集団からなる群から選択することができる。単一のかかる比較が個体をその参照集団のメンバーシップを有するとして分類することができ、そしてその比較は、個体における敗血症の状態を決定するかまたはSIRSを診断する。

【0019】

さらに他の実施形態においては、本発明は、とりわけ、個体における敗血症の状態を決定するかまたはSIRSを診断する方法を提供する。上記方法は、個体からの生物学的サンプルから得たバイオマーカープロファイルと参照集団からの生物学的サンプルから得たバイオマーカープロファイルとの間の測定可能な少なくとも1種のバイオマーカーの特性を比較するステップを含むものである。この比較に基づいて、個体をその参照集団に属するかまたは属しないとして分類する。従って、その比較は個体における敗血症の状態を決定するかまたはSIRSを診断する。一実施形態において、バイオマーカーは、表15~23および表26~50のいずれかの表に示されるバイオマーカーの群から選択される。

【0020】

さらなる実施形態においては、本発明は、とりわけ、個体における敗血症の状態を決定するかまたはSIRSを診断する方法であって、個体の生物学的サンプルから作製したプロファイル中の1セットのバイオマーカーから少なくとも2種の特性を選択するステップを含むものである上記方法を提供する。これらの特性を、参照集団からの生物学的サンプルから作製したプロファイル中の同じ1セットのバイオマーカーと比較する。単一のかかる比較が個体をその参照集団のメンバーシップを有するとして約60%の正確度で分類することができ、そしてその比較は、個体における敗血症の状態を決定するかまたはSIRSを診断する。

【0021】

本発明はまた、とりわけ、個体における敗血症の状態を決定するかまたはSIRSを診断す

10

20

30

40

50

る方法であって、個体の生物学的サンプルに含有される少なくとも2種のバイオマーカーの存在量の変化を決定し、そして個体のサンプル中のこれらのバイオマーカーの存在量を参照集団からの生物学的サンプル中のこれらのバイオマーカーの存在量と比較することを含むものである上記方法も提供する。その比較が個体をその参照集団中のメンバーシップを有するとして分類することができ、そしてその比較は、個体における敗血症の状態を決定するかまたはSIRSを診断する。

【0022】

他の実施形態においては、本発明は、とりわけ、個体における敗血症の状態を決定する方法であって、少なくとも1、2、3、4、5、10または20種のバイオマーカーの存在量の変化を、敗血症を患うまたは患わない参照集団からの生物学的サンプルに対する少なくとも1、2、3、4、5、10または20種のバイオマーカーの存在量の変化と比較して、決定することを含むものである上記方法も提供する。バイオマーカーは、表15~23および表26~50のいずれかの表に示されるバイオマーカーからなる群から選択される。あるいは、少なくとも1、2、3、4、5、10または20種のバイオマーカーの存在量を、少なくとも1、2、3、4、5、10または20種のバイオマーカーの存在量と比較してもよい。

10

【0023】

本発明はさらに、とりわけ、生物学的サンプル中のその存在が敗血症を診断または予測するのに役立つバイオマーカーを単離する方法を提供する。この方法は、個体の集団から参照バイオマーカープロファイルを得るステップおよび敗血症または敗血症の進行段階の1つを予測または診断するのに役立つ参照バイオマーカープロファイルの特性を同定するステップを含むものである。この方法はさらに、その特性に対応するバイオマーカーを同定するステップおよび次いでバイオマーカーを単離するステップを含むものである。

20

【0024】

他の実施形態において、本発明は、表15~23および表26~50のいずれかの表に掲げられたバイオマーカーからなる群から選択される少なくとも1、2、3、4、5、10または20種のバイオマーカーを含むものであるキットを提供する。

【0025】

他の実施形態においては、参照バイオマーカープロファイルは、サンプル中のバイオマーカーを特徴づける少なくとも2種の、好ましくは5、10、または20種以上の特性の組合わせを含んでもよい。この実施形態においては、それらの特性は或る特定の参照集団に或る個体が包含されることを予測するのに寄与しうる。包含を予測する特性の相対的寄与は、少なくともほぼ60%、少なくともほぼ70%、少なくともほぼ80%、少なくともほぼ90%、ほぼ95%、ほぼ96%、ほぼ97%、ほぼ98%、ほぼ99%またはほぼ100%の正確度で、クラス包含を予測するデータ解析アルゴリズムにより決定することができる。一実施形態においては、特性の組合わせによって、通常技術を用いて決定される敗血症の実際の発症に先立つほぼ24、ほぼ48、またはほぼ72時間前に敗血症の発症を予測することができる。

30

【0026】

さらに他の実施形態においては、参照バイオマーカープロファイルは少なくとも2種の特性を含んでもよく、その少なくとも1つは対応するバイオマーカーを特徴づけるものであってその特性はある個体が敗血症陽性またはSIRS陽性集団中に包含されることの予測を可能にするものである。この実施形態においては、その特性を、ある個体が敗血症陽性またはSIRS陽性集団に属すると分類することができる確度に直接関係するp値(Wilcoxon符号付順位検定などのノンパラメトリック検定から得られる)に割付ける。他の実施形態においては、その特性は、ある個体を敗血症陽性またはSIRS陽性集団に属するとして、少なくともほぼ60%、ほぼ70%、ほぼ80%、ほぼ90%の正確度で分類する。さらに他の実施形態においては、その特性によって、通常技術を用いて決定される敗血症の実際の発症に先立つほぼ24、ほぼ48、またはほぼ72時間前に、敗血症の発症を予測することができる。

40

【0027】

さらに他の実施形態においては、本発明は、捕捉分子が粒子の表面に結合した粒子のトレイであって、表15~23および表26~50のいずれかの表に掲げられたバイオマーカーから

50

なる群から選択される少なくとも1、2、3、4、5、10または20種のバイオマーカーと特異的に結合することができる上記アレイを提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0028】

好ましい実施形態の詳細な説明

本発明は、ある単一時点（「スナップショット」）においてまたは疾患進行の経過期間に個体から得た1以上の生物学的サンプルを利用して、敗血症の迅速、高感度、かつ正確な診断または予測を可能にする。好都合なことに、臨床症候群の発症前に敗血症を診断または予測することができるので、より効果的な治療介入が可能になる。

【0029】

「全身性炎症反応症候群」または「SIRS」は、様々な重症の臨床発作に対して、24時間以内に次の症状の2つ以上が顕われる臨床反応を意味する：

- ・ 38（100.4°F）を超えるかもしくは36（96.8°F）未満の体温；
- ・ 毎分90を超える心拍数；
- ・ 毎分20回を超える呼吸数もしくは32mmHg未満の P_{CO_2} もしくは機械的な通気(mechanical ventilation)の必要性；ならびに
- ・ $12.0 \times 10^9/L$ を超えるかもしくは $4.0 \times 10^9/L$ 未満の、または10%を超える未成熟型バンドを有する白血球数。

【0030】

これらのSIRSの症状は共通して認識されたSIRSの定義を表わすが、将来、定義の改善があれば改変されるかまたは置換えられうる。本定義は現行の臨床実施を説明するために用いるのであり、本発明の重要な態様を表すものではない。

【0031】

SIRSの患者は上記のSIRSとして分類される臨床症状を有するが、临床上、敗血症とみなされない。敗血症を発生するリスクのある個体は、ICU（集中治療室）における患者およびそうでなければ生理学的外傷、例えば火傷または他の傷害を受けている個体を含む。「敗血症」は確認された感染性プロセスと関係があるSIRS陽性症状を意味する。敗血症の临床上の疑いは、SIRS患者のSIRS陽性症状が感染性プロセスの結果であるという疑いから起こる。本明細書で用いる「敗血症」は、限定されるものでないが、敗血症の発症、重症敗血症、および敗血症の最終段階と関係があるMOD（多臓器不全）を含む敗血症の全ての段階を含む。

【0032】

「敗血症の発症」は、敗血症の早期段階、すなわち、臨床症状が敗血症の臨床的疑いを十分に支持する段階の前の段階を意味する。本発明の方法は通常技術を用いて敗血症が疑われうる時点の前に敗血症を検出するために利用するので、早期敗血症におけるその患者の病状は敗血症の症状がさらに臨床的に明らかになるときに遡及して確認しうるだけである。患者が敗血症になる正確な機構は本発明の重要な態様でない。本発明の方法は、感染プロセスの起源に依存しないでバイオマーカープロファイルの変化を検出することができる。敗血症が如何に起こるかに関わらず、本発明の方法は、従来使用される判定基準により分類される敗血症またはSIRSを有するかまたは有すると疑われる患者の状態を決定することができる。

【0033】

「重症敗血症」は臓器不全、低灌流異常、または敗血症が誘発する低血圧に関係する敗血症を意味する。低灌流異常は、限定されるものでないが、乳酸アシドーシス、乏尿、または精神状態の急性変化を含む。「敗血症ショック」は、敗血症が誘発する、十分な静脈内血液負荷に反応しない低血圧および末梢低灌流の症状を意味する。「変換患者（converter patient）」は、患者をモニターしている期間中に、典型的にはICU滞在中に、敗血症の臨床的疑いへ進行するSIRS陽性患者を意味する。「非変換患者（non-converter patient）」は、患者をモニターしている期間中に、典型的にはICU滞在中に、敗血症の臨床的疑いへ進行しないSIRS陽性患者を意味する。

10

20

30

40

50

【0034】

「バイオマーカー」は、実質的にいずれかの生物学的化合物、例えばタンパク質およびその断片、ペプチド、ポリペプチド、プロテオグリカン、糖タンパク質、リポタンパク質、炭水化物、脂質、核酸、有機または無機化学品、天然高分子、ならびに小分子であって、生物学的サンプル中に存在しかつ生物学的サンプルから単離するかまたは測定することができる上記生物学的化合物である。さらに、バイオマーカーは、無傷の分子全体であってもよいまたは部分的に機能性であるかまたは、例えば、抗体もしくは他の特異的結合タンパク質により認識することができるその部分であってもよい。バイオマーカーは、バイオマーカーの測定可能な態様が患者の所与の状態、例えば敗血症のある特定段階と関係がある情報を与えるのに役立つと考えられる。かかる測定可能な態様は、例えば、個体からの生物学的サンプル中のバイオマーカーの存在、不在、または濃度および/またはバイオマーカーのプロファイルの部分としてのその存在を含むことができる。本明細書ではバイオマーカーのかかる測定可能な態様を「特性 (feature)」と定義する。特性はまた、例えば、同定されていてもまたは同定されてなくてもよい複数のバイオマーカーの2以上の測定可能な態様の比であってもよい。「バイオマーカープロファイル」は少なくとも2つのかかる特性を含むものであって、それらの特性は同じかまたは異なるクラス、例えば核酸および炭水化物などのバイオマーカーに対応することができる。バイオマーカープロファイルはまた、少なくとも3、4、5、10、20、30種以上の特性を含んでもよい。一実施形態においては、バイオマーカープロファイルは数百種、または数千種の特性を含む。他の実施形態においては、バイオマーカープロファイルは、少なくとも1つの内部標準の少なくとも1つの測定可能な態様を含む。

10

20

【0035】

「表現型変化」は、患者の所与の状態と関係があるパラメーターの検出可能な変化である。例えば、表現型変化は、その変化が敗血症または敗血症の発症と関係がある体液中のバイオマーカーの増加または減少を含むことができる。表現型変化はさらに、患者の所与の状態の検出可能な態様の変化であって、バイオマーカーの測定可能な態様の変化でない変化を含むことができる。例えば、表現型変化は、体温、呼吸数、脈拍、血圧、または他の生理学的パラメーターの検出可能な変化を含んでもよい。かかる変化は、当業者に周知の通常技術を用いる臨床的観察および測定を介して決定することができる。本明細書に用いる「通常技術」は、本発明によるバイオマーカープロファイルを得ることなく表現型変化に基づいて、個体を分類する技術である。

30

【0036】

「決定ルール」は患者を分類するために用いる方法である。このルールは、当技術分野で知られる1以上のフォームをとることができ、本明細書に参照によりその全てが組み入れられるHastieら、「統計学学習の基礎 (The Elements of Statistical Learning)」, Springer-Verlag (Springer, New York (2001)) に例示されている。サンプル内の分子の複雑な混合物中のバイオマーカーを分析し、特性をデータセットで作製する。決定ルールを用いてデータセットの特性を処理し、とりわけ、敗血症の発症を予測し、敗血症の進行を決定し、敗血症を診断し、またはSIRSを診断することができる。

【0037】

決定ルールを適用する場合、完全な分類を必要としない。一実施形態においては、分類を少なくともほぼ90%以上の確度で行ってもよい。他の実施形態においては、確度は少なくともほぼ80%、少なくともほぼ70%、または少なくともほぼ60%である。有用な確度の程度は、本発明の具体的な方法に依存して変化しうる。「確度 (certainty)」は、正確に分類した個体の総数を、分類にかけた個体の総数で除したものとして定義される。本明細書に用いる「確度」は「正確度」を意味する。分類はまた、その「感度」により特徴づけることもできる。分類の「感度」は、敗血症を有すると正しく同定された敗血症患者の百分率に関係する。「感度」は当技術分野では、真の陽性を、真の陽性と偽陰性の和によって除した数として定義される。対照的に、方法の「特異性」は、敗血症を有しないと正しく同定された患者の百分率として定義される。すなわち、「特異性」は、真の陰性数を

40

50

、真の陰性と偽陽性の和によって除した数に関係する。一実施形態においては、感度および/または特異性は少なくとも90%、少なくとも80%、少なくとも70%、または少なくとも60%である。十分な確度で個体を分類するために利用する特性の数は典型的にはほぼ4個である。しかし、求められる確度の程度に依存して、特性の数は多くても少なくてもよいが、全事例において少なくとも1個である。一実施形態においては、個体を分類するために利用する特性の数を最適化して、高い確度で個体を分類できるようにする。

【0038】

患者における敗血症またはSIRSの「状態を決定する」は、患者のバイオマーカープロファイル进行分类して、(1)患者における敗血症またはSIRSの存在を検出すること、(2)患者における敗血症またはSIRSの発症を予測すること、または(3)患者における敗血症またはSIRSの進行を測定することを包含する。敗血症またはSIRSを「診断する」は、患者における敗血症またはSIRSを同定または検出することを意味する。本発明の感度は高く、臨床症状が明らかに観察される前に敗血症を検出するので、敗血症の同定または検出は上記の敗血症の発症の検出を含む。すなわち、「敗血症の発症を予測する」は、患者のバイオマーカープロファイルを、SIRSのある特定段階から敗血症へまたは感染している状態から敗血症へ(すなわち、感染からSIRSを随伴する感染へ)進行しつつある個体由来のプロファイルに対応するとして分類することを意味する。敗血症またはSIRSの「進行を検出する」または「進行を決定する」は、既に診断の済んでいる患者のバイオマーカープロファイルを、敗血症またはSIRSを有するとして分類することを意味する。例えば、診断の済んでいる患者のバイオマーカープロファイルを敗血症を有するとして分類することは、敗血症から重症敗血症またはMODを伴う敗血症への患者の進行を検出または決定することを包含することができる。

【0039】

本発明によると、敗血症は、個体から得たサンプルからのバイオマーカーのプロファイルを得ることにより診断または予測することができる。本明細書に用いる「得る(Obtain)」は「取得する(to come into possession of)」を意味する。本発明は、感染またはさらに敗血症を有する個体であるが、まだ敗血症を有すると診断されていない個体、敗血症を有すると疑われる個体、または敗血症を発生するリスクのある個体において敗血症を予測および診断するのに特に有用である。同じやり方で、本発明を用いて個体におけるSIRSを検出および診断することができる。すなわち、本発明を用いてSIRSの臨床的疑いを確認することができる。本発明を用いてまた、敗血症プロセスの様々な段階、例えば感染、菌血症、敗血症、重症敗血症、敗血症ショックなどを検出することもできる。

【0040】

個体から得たバイオマーカーのプロファイル、すなわち、試験バイオマーカープロファイルを、参照バイオマーカープロファイルと比較する。参照バイオマーカープロファイルは1つの個体からまたは2以上の個体の集団から作製してもよい。集団は、例えば、3、4、5、10、15、20、30、40、50以上の個体を含むことができる。さらに、本発明の方法により比較する参照バイオマーカープロファイルと個体の(試験)バイオマーカープロファイルは、試験プロファイルと参照プロファイルが異なる時点に採取した生物学的サンプルから作製してお互いに比較するのであれば、同じ個体から作製してもよい。例えば、あるサンプルを研究期間の開始時に個体から得ることができる。次いでそのサンプルから採取した参照バイオマーカープロファイルを、同じ個体からのその後のサンプルから作製したバイオマーカープロファイルと比較することができる。かかる比較を利用して、例えば、経時的に分類を繰返すことにより、個体における敗血症の状態を決定することができる。

【0041】

参照集団は、SIRSを有しない個体(「SIRS陰性」)から、SIRSを有しないが感染プロセスを患っている個体から、SIRSを患っていて敗血症の存在しない個体(「SIRS陽性」)から、敗血症の発症を患っている個体から、敗血症陽性であって敗血症の進行段階の1つを患っている個体から、または敗血症を発生するリスクを増加する生理学的外傷のある個体

から選ぶことができる。さらに参照集団はSIRS陽性であって、その後、続いて通常技術を用いて敗血症を診断してもよい。例えば、参照プロファイルを作製するために利用するSIRS陽性患者の集団を、参照プロファイルを作製する目的で彼らから生物学的サンプルを採取した後、ほぼ24、48、72、96時間以上経って、敗血症について診断することができる。一実施形態においては、SIRS陽性個体の集団を、生物学的サンプルを採取した後、ほぼ0～36時間、ほぼ36～60時間、ほぼ60～84時間、またはほぼ84～108時間に、通常技術を用いて敗血症を診断する。もしバイオマーカープロファイルが敗血症またはその進行段階の1つを示すものであれば、臨床医は、敗血症の臨床症候が発現する前に治療を始めることができる。治療は、典型的には、患者を試験して感染源を決定することに関わる。感染源を突き止めれば、臨床医は、典型的には感染部位から、好ましくは関係する実験的抗生物質療法を始める前に培養物を得て、そして恐らくさらなる付属の治療対策、例えば膿瘍を排出するかまたは感染したカテーテルを除去するであろう。敗血症の療法はHealy(前掲)に総括されている。

10

20

30

40

50

【0042】

本発明の方法は、個体のバイオマーカープロファイルを参照バイオマーカープロファイルと比較することを含むものである。本明細書に用いる「比較」は、個体のバイオマーカープロファイルと参照バイオマーカープロファイルの少なくとも1つの相違を識別するいずれかの方法を含む。従って、比較は、クロマトグラフィスペクトルの視覚検査であってもよいし、また比較はプロファイルの特性に割付けられた値の代数的または統計学的比較であってもよい。かかる統計学的比較は、限定されるものでないが、決定ルールを適用することを含む。もしバイオマーカープロファイルが少なくとも1つの内部標準を含むものであれば、バイオマーカープロファイル中の相違を識別する比較はまた、これらの内部標準の特性を含むものであって、バイオマーカーの特性を内部標準の特性と関係付けてもよい。比較は、とりわけ、敗血症またはSIRSを獲得する機会を予測することができる；または比較は敗血症またはSIRSの存在または不在を確認することができる；または個体がありうる敗血症の段階を示すことができる。

【0043】

本発明は、従って、モニタリング期間全体にわたる時間集中的アッセイを実施する必要性ならびにそれぞれのバイオマーカーを同定する必要性がない。本発明は個体を分類するためにモニタリング期間を必要としないが、個体のリスクがなくなるまで、個体の繰返し分類、すなわち繰返しスナップショットを期間全体にわたり取得してもよいことは理解されるであろう。あるいは、個体から得たバイオマーカーのプロファイルを、同じ個体から異なる時点に得た1以上のバイオマーカーのプロファイルと比較することができる。当業者は、分類を繰返す過程で行われたそれぞれの比較が、個体を参照集団のメンバーシップを有するとして分類できることを理解するであろう。

【0044】

敗血症でない段階からMODの段階までにおける敗血症進行の様々な段階に対応する様々な生理学的症状を有する個体を、特徴的なバイオマーカープロファイルにより識別することができる。本明細書で用いる「個体」は動物、好ましくは哺乳類、さらに好ましくはヒトまたは非ヒト霊長類である。用語「個体」、「被験者」および「患者」を本明細書では互換的に使用する。個体は正常であっても、SIRSまたは敗血症を有する疑いがあっても、SIRSまたは敗血症を発生するリスクがあっても、またはSIRSまたは敗血症を有することが確認されていてもよい。敗血症の進行において示唆されている公知のバイオマーカーが多数存在するが、これらのマーカーの全てが初期の前臨床段階に現れるとは限らない。早期段階敗血症を特徴付けるバイオマーカーのサブセットは、事実上、最終的に敗血症の臨床症候群を現わす個体から得たサンプルの遡及的分析によってのみ決定することができる。理論に束縛されることなく、敗血症をもたらす初期の病原体感染ですらバイオマーカー発現の特定の変化に反映される生理学的変化を起しうる。例えば、敗血症のある段階に特徴的なバイオマーカープロファイルが決定されると、個体から得た生物学的サンプルからのバイオマーカーのプロファイルを、この参照プロファイルと比較して、その被験者も敗血

症のその特定段階にあるかかどうかを決定することができる。

【0045】

敗血症のある段階から他の段階への、または正常（すなわち、敗血症またはSIRSを有しないことにより特徴づけられる症状）から敗血症またはSIRSへの進行、およびその逆は、バイオマーカープロファイルにおける変化により特徴付けられよう、例えば、ある特定のバイオマーカーはより高いレベルに増加して発現されそして他のバイオマーカーの発現は下方調節されるというようにである。バイオマーカープロファイルにおけるこれらの変化は、その参照集団における、例えば、感染および/または炎症に対する生理学的反応の漸進的確立を反映しうる。当業者は、その参照集団のバイオマーカープロファイルはまた、生理学的反応が静まるとともに変化しうることを理解するであろう。以上述べたように、本発明の利点の1つは、個体を、単一の生物学的サンプルからのバイオマーカープロファイルを用いて、ある特定の集団のメンバーシップを有するとして分類できることである。しかし、ある特定の生理学的反応が確立されるかまたは沈静化するかどうかの決定は、個体の続いての分類によって実施しうることを当業者は理解するであろう。この目的で、本発明は、敗血症またはSIRSに対する生理学的反応が確立されるかまたは沈静化するとともに発現レベルが増加および減少する両方の多数のバイオマーカーを提供する。例えば、ある研究者は、敗血症に対する生理学的反応が確立されるとともに強度が変化することが公知である個体のバイオマーカープロファイルの特性を選択することができる。その後の個体からの生物学的サンプルから得たプロファイル中の同じ特性の比較によって、個体がより重症の敗血症へ進行しているかまたは正常へ進行しているどうかを確立することができる。

10

20

【0046】

バイオマーカーの分子としての同定は本発明にとって本質的でない。実際、本発明は従来同定されているバイオマーカー（例えば、2003年3月26日に出版された米国特許出願第10/400,275号を参照）に限定されるものではない。従って、個体の所与の集団、特に敗血症の早期段階の1つの集団を特徴づける新規のバイオマーカーを同定しうることを予想している。本発明の一実施形態においては、バイオマーカーを同定しかつ単離する。次いでそれを用いて特異的に結合する抗体を産生させることができ、それによって、様々な診断アッセイにおけるバイオマーカー検出を実施することができる。この目的に対して、いずれのイムノアッセイを利用してよく、またイムノアッセイはバイオマーカー分子と結合することができるいずれの抗体、抗体フラグメントまたは誘導體（例えば、Fab、FvまたはscFvフラグメント）を利用してよい。かかるイムノアッセイは当技術分野で周知である。もしバイオマーカーがタンパク質であれば、それを配列決定してもよく、それをコードする遺伝子を周知の確立された技術を利用してクローニングしてもよい。

30

【0047】

本発明の方法を使って、例えばICUに入院する患者をスクリーニングすることができる。例えば、血液などの生物学的サンプルを入院時に直ぐ採取する。血液内のタンパク質と他の分子の複雑な混合物を、バイオマーカーのプロファイルにとして解析する。この解析は、再現性のあるようにこれらの分子をいくつかの物理または化学特性に基づいて識別する技術または技術の組合わせを使って実施することができる。一実施形態においては、分子をマトリックス上に固定し、次いで分離し、そしてレーザー脱離/イオン化飛行時間型質量分析計により識別する。スペクトルがそれぞれの分子またはそのフラグメントの質量/電荷を反映する特徴的な脱着パターンにより作製される。他の実施形態においては、バイオマーカーを細胞抽出物から得た様々なmRNA種から選択し、個体のmRNA種をcDNAアレイとハイブリダイズすることによって、プロファイルを得る。cDNAアレイの診断上の利用は当技術分野で周知である（例えば、Zouら、Oncogene 21: 4855-4862 (2002)を参照）。さらに他の実施形態においては、タンパク質および核酸の分離方法の組合わせを用いて、プロファイルを得ることができる。

40

【0048】

本発明はまた、個体における敗血症の状態を決定するかまたはSIRSを診断するのに有用

50

であるキットを提供する。本発明のキットは少なくとも1種のバイオマーカーを含む。本発明に有用である特定のバイオマーカーは本明細書において説明される。キットのバイオマーカーを用いて本発明によるバイオマーカープロファイルを作製することができる。キットの化合物のクラスの例は、限定されるものでないが、タンパク質、およびその断片、ペプチド、ポリペプチド、プロテオグリカン、糖タンパク質、リポタンパク質、炭水化物、脂質、核酸、有機および無機化学品、ならびに天然および合成高分子を含む。バイオマーカーはアレイの一部であってもよいし、またはバイオマーカーは別々におよび/または個々にパッケージされていてもよい。キットはまた、本発明のバイオマーカープロファイルを作製するのに用いる、少なくとも1つの内部標準を含んでもよい。同様に、内部標準は上記の化合物のいずれのクラスのものであってもよい。また、本発明のキットは、バイオマーカープロファイルを作製する生物学的サンプル中に含まれるバイオマーカーを検出するように標識するために用いる試薬を含有してもよい。この目的で、キットは、次のバイオマーカーの表のいずれかに記載されるバイオマーカーのなかの少なくとも2、3、4、5、10、20種以上のバイオマーカーと特異的に結合する抗体またはその機能性フラグメントのセットを含んでもよい。抗体自体を検出するように標識してもよい。キットはまた、特異的なバイオマーカー結合成分、例えばアプタマーを含んでもよい。もしバイオマーカーが核酸を含む場合、そのキットは、バイオマーカーとまたはバイオマーカーの相補鎖と2本鎖を形成することができるオリゴヌクレオチドプローブを提供することができる。オリゴヌクレオチドプローブを検出するように標識してもよい。

10

20

【0049】

本発明のキットはまた、製薬用賦形剤、希釈剤および/または、バイオマーカーを抗体の産生に用いるときは、アジュバントを含んでもよい。製薬用アジュバントの例は、限定されるものでないが、保存剤、湿潤剤、乳化剤、および分散剤を含む。微生物の作用の防止は、様々な抗細菌および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などの含有により保証することができる。等張剤、例えば糖類、塩化ナトリウムを含むことも所望される。注射用の製薬剤形の吸収の延長は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの吸収を遅延する薬剤を含有することにより達成することができる。

【0050】

バイオマーカープロファイルの作製

一実施形態によれば、本発明の方法は、個体から採取した生物学的サンプルからバイオマーカーのプロファイルを得ることを含むものである。生物学的サンプルは、血液、血漿、血清、唾液、痰、尿、大脳脊髄液、細胞、細胞抽出物、組織サンプル、組織生検、糞便サンプルなどであってよい。参照バイオマーカープロファイルは、例えば、SIRS陰性個体、SIRS陽性個体、敗血症を発症しつつある個体および既に敗血症である個体からなる群から選択される個体の集団から取得することができる。既に敗血症である個体からの参照バイオマーカープロファイルは、敗血症の進行におけるいずれの段階、例えば感染、菌血症、重症敗血症、敗血症ショックまたはMODにおいて取得してもよい。

30

【0051】

一実施形態においては、分離法を用いてバイオマーカーのプロファイルを作製し、サンプル内のバイオマーカーのサブセットだけを分析することができる。例えば、サンプル中の分析するバイオマーカーが細胞抽出物のmRNA種からなり、サンプル内の核酸バイオマーカーだけをできるように分画しておいたものでもよいし、またはバイオマーカーがサンプル内のタンパク質の全補体の画分からなり、クロマトグラフィ技術により分画しておいたものでもよい。あるいは、分離法を使わないでバイオマーカーのプロファイルを作製してもよい。例えば、生物学的サンプルを、サンプル中のバイオマーカーと特異的複合体を形成する標識した化合物を用いて問合わせ、特異的複合体の標識強度がバイオマーカーの測定可能な特性であってもよい。かかる特異的複合体を形成するのに好適な化合物は標識した抗体である。一実施形態においては、標識としての増幅可能な核酸とともに抗体を用いて、バイオマーカーを測定する。さらに他の実施形態においては、それぞれ核酸標識の1本

40

50

鎖とコンジュゲートした2つの抗体がバイオマーカーと相互作用して2つの核酸鎖が増幅可能な核酸を形成すると、核酸標識が増幅可能になる。

【0052】

他の実施形態においては、バイオマーカーが核酸またはその相補体である場合、バイオマーカープロファイルを核酸のアレイなどのアッセイから誘導することができる。例えば、バイオマーカーはリボ核酸であってもよい。バイオマーカープロファイルはまた、核磁気共鳴、核酸アレイ、ドットプロット、スロットプロット、逆転写増幅およびノーザン分析からなる群から選択される方法を用いて得ることができる。他の実施形態においては、バイオマーカープロファイルをバイオマーカーに特異的な抗体、またはその機能性フラグメントと反応させることにより免疫学的に検出する。抗体の機能性フラグメントは、完全な抗体が結合する抗原と結合する能力を少なくとも若干保持する抗体の一部である。限定されるものでないが、scFvフラグメント、FabフラグメントおよびF(ab)₂フラグメントを含むフラグメントは、遺伝子組換えにより作製するかまたは酵素により作製することができる。他の実施形態においては、抗体以外の特異的結合分子、例えばアプタマーをバイオマーカーと結合するために用いることができる。さらに他の実施形態においては、バイオマーカープロファイルは、感染性薬剤またはその成分の測定可能な態様を含んでもよい。さらに他の実施形態においては、バイオマーカープロファイルは、小分子の測定可能な態様を含むものであってもよく、その小分子はタンパク質または核酸の断片を含んでもよいしまたは代謝産物を含んでもよい。

10

【0053】

バイオマーカープロファイルは1以上の分離法を用いて作製することができる。例えば、好適な分離法は、質量分析計、例えばエレクトロスプレーイオン化質量分析計(ESI-MS)、ESI-MS/MS、ESI-MS/(MS)ⁿ(nは1以上の整数である)、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計(MALDI-TOF-MS)、表面増強レーザー脱離/イオン化飛行時間型質量分析計(SELDI-TOF-MS)、シリコン上の脱離/イオン化(DIOS)、二次イオン質量分析計(SIMS)、四重極飛行時間型(Q-TOF)、大気圧化学イオン化質量分析計(APCI-MS)、APCI-MS/MS、APCI-(MS)ⁿ、大気圧光イオン化質量分析計(APPI-MS)、APPI-MS/MS、およびAPPI-(MS)ⁿを含むことができる。他の質量分析法は、とりわけ、四重極、フーリエ変換質量分析計(FTMS)およびイオントラップを含んでもよい。他の好適な分離法は、化学抽出分配、カラムクロマトグラフィ、イオン交換クロマトグラフィ、疎水性(逆相)液体クロマトグラフィ、等電点、一次元ポリアクリルアミドゲル電気泳動(PAGE)、二次元ポリアクリルアミドゲル電気泳動(2D-PAGE)または他のクロマトグラフィ、例えば薄層、気体または液体クロマトグラフィ、またはそれらのいずれかの組み合わせを含んでもよい。一実施形態においては、生物学的サンプルを分画して後に、分離法を適用してもよい。

20

30

【0054】

バイオマーカープロファイルはまた、バイオマーカー自身の物理的分離を必要としない方法により作製することもできる。例えば、核磁気共鳴(NMR)分析計を用いて分子の複雑な混合物からバイオマーカーのプロファイルを解析することができる。腫瘍を分類するためのNMRの類似した利用は、例えばHagberg, NMR Biomed. 11: 148-56 (1998)に開示されている。さらなる方法は核酸増幅技術を含み、この方法は個体バイオマーカーを物理的に分離することなくバイオマーカーのプロファイルを作製する(例えば、Stordeurら, J. Immunol. Methods 259:55-64 (2002)、およびTanら, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 99:11387-11392 (2002)を参照)。

40

【0055】

一実施形態においては、レーザー脱離/イオン化飛行時間型質量分析計を用いてバイオマーカーのプロファイルを作製し、ここでバイオマーカーは、入射レーザー照射によりイオン化しかつ固定支持体から蒸発させたタンパク質またはタンパク質断片である。次いで、プロファイルを、それぞれのタンパク質に特徴的なその質量対電荷(「m/z」)比に依存する飛行時間によって作製する。様々なレーザー脱離/イオン化技術が当技術分野では公

50

知である（例えば、Guttmanら，Anal. Chem. 73:1252-62 (2001)、およびWeiら，Nature 399:243-46 (1999)を参照）。

【0056】

レーザ脱離/イオン化飛行時間型質量分析計は大量の情報を比較的短時間に作製することができる。生物学的サンプルを、サンプル中のバイオマーカーまたはそのサブセットの全てと結合する数種類の支持体の1つにアプライする。細胞溶解物またはサンプルをこれらの表面に、0.5 μ L程度の小容積で、前精製または分画をせずに、直接アプライする。溶解物またはサンプルを、支持表面上にアプライする前に、濃縮または希釈してもよい。次いで、レーザ脱離/イオン化を用いてサンプルの質量スペクトルを3時間程度の短時間に作製する。

10

【0057】

他の実施形態においては、個体の細胞抽出物からの全mRNAをアッセイし、生物学的サンプルから得られる様々なmRNA種をバイオマーカーとして利用する。プロファイルは、例えば、これらのmRNAを、オリゴヌクレオチドまたはcDNAを含んでもよいプローブのアレイと、当技術分野で公知の標準的方法を利用してハイブリダイズすることにより、得ることができる。あるいは、mRNAをゲル電気泳動またはプロット法、例えばドットプロット、スロットプロットまたはノーザン分析にかけてもよく、これらは全て当技術分野で公知である（例えば、Sambrookら，in "Molecular Cloning, 3版.", "Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York (2001)を参照）。mRNAプロファイルはまた、逆転写と、次いで得られるDNAの増幅および検出により取得することもでき、これは、例えばStordeurら（前掲）に開示されている。他の実施形態においては、プロファイルは、質量分析計と組合わせた核酸アレイなどの方法の組み合わせを用いることにより得ることができる。

20

【0058】

データ解析アルゴリズムの使用

一実施形態においては、個体のバイオマーカープロファイルの参照バイオマーカープロファイルとの比較は、決定ルールを適用することを含む。決定ルールはデータ解析アルゴリズム、例えばコンピューターパターン認識アルゴリズムを含んでもよい。他の好適なアルゴリズムは、限定されるものでないが、ロジスティック回帰または特性値の分布差を検出するノンパラメトリックアルゴリズム（例えば、Wilcoxon符号付順位検定）を含む。決定ルールは、1、2、3、4、5、10、20種以上の特性に基づくものであってもよい。一実施形態においては、決定ルールは数百種以上の特性に基づく。決定ルールの適用はまた、分類ツリーアルゴリズムの使用を含むものであってもよい。例えば、参照バイオマーカープロファイルは少なくとも3つの特性を含み、それらの特性は分類ツリーアルゴリズムにおける予測因子である。データ解析アルゴリズムは集団内のメンバーシップ（またはクラス）を、少なくともほぼ60%、少なくともほぼ70%、少なくともほぼ80%および少なくともほぼ90%の正確度で予測する。

30

【0059】

適当なアルゴリズムは当技術分野で公知であり、そのいくつかはHastieら（前掲）に総括されている。かかるアルゴリズムは生物学的物質、例えば血液サンプルからの複雑なスペクトルを分類して、個体を正常であるかまたはある特定の病状の特徴であるバイオマーカー発現レベルを持つかを識別する。かかるアルゴリズムを用いて決定ルール適用の速度と効率を増加しかつ研究偏差を避けることはできるが、当業者は、コンピューターに基づくアルゴリズムが本発明の方法を実行するための必要条件ではないことを理解するであろう。

40

【0060】

アルゴリズムは、バイオマーカープロファイルを作製するのに用いた方法に関わりなく、バイオマーカープロファイルの比較に適用することができる。例えば、Harper，「高分子分析における熱分解とGC (Pyrolysis and GC in Polymer Analysis)」，Dekker, New York (1985)に考察されたガスクロマトグラフィを用いて作製したバイオマーカープロフ

50

ファイルに、好適なアルゴリズムを適用することができる。さらに、Wagnerら, Anal. Chem. 74:1824-35 (2002)は、静的飛行時間二次イオン質量分析計 (TOF-SIMS) によって得たスペクトルに基づいて個体を分類する能力を改良するアルゴリズムを開示している。さらに、Brightら, J. Microbiol. Methods 48:127-38 (2002)は、MALDI-TOF-MSスペクトルの分析により、細菌株の間を高い確度 (79-89%正しい分類率) で識別する方法を開示している。Dalluge, Fresenius J Anal Chem. 366:701-11 (2000)は、MALDI-TOF-MSおよび液体クロマトグラフィ-エレクトロスプレーイオン化質量分析計 (LC/ESI-MS) を利用する、複雑な生物学的サンプル中のバイオマーカーのプロファイルの分類を考察している。

【0061】

バイオマーカー

本発明の方法は、敗血症またはSIRSの診断または予測に役立つバイオマーカープロファイルの作製によって実施することができる。プロファイルを作製すれば、本発明を十分実施できるので、プロファイルを構成するバイオマーカーが既知である必要はないしまたは続いて同定する必要はない。

【0062】

本発明のバイオマーカープロファイルを作製するために利用しうるバイオマーカーは、感染に反応する免疫系の状態の情報を与えることが公知のバイオマーカーを含みうる；しかし、これらのバイオマーカーの全てが等しく情報を与えるとは限らない。これらのバイオマーカーは、ホルモン、自己抗体、可溶性および不溶性レセプター、成長因子、転写因子、宿主からまたは病原体自体からの細胞表面マーカーおよび可溶性マーカー、例えば、コートタンパク質、リポ多糖 (内毒素)、リポテイコ酸などを含みうる。他のバイオマーカーは、限定されるものでないが、細胞表面タンパク質、例えばCD64タンパク質；CD11bタンパク質；HLAクラスII分子、例えばHLA-DRタンパク質およびHLA-DQタンパク質；CD54タンパク質；CD71タンパク質；CD86タンパク質；表面結合腫瘍壊死因子レセプター (TNF-R)；パターン認識レセプター、例えばToll様レセプター (TLR)；可溶性マーカー、例えばインターロイキンIL-1、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、およびIL-18；腫瘍壊死因子 (TNF-)；ネオプテリン；C-反応性タンパク質 (CRP)；プロカルシトニン (PCT)；6-ケトFI；トロンプキサンB₂；ロイコトリエンB₄、C₃、C₄、C₅、D₄およびE₄；インターフェロン (IFN)；インターフェロン / (IFN /)；リンホトキシン (LT)；補体成分 (C')；血小板活性化因子 (PAF)；ブラジキニン；一酸化窒素 (NO)；顆粒球マクロファージ-コロニー刺激因子 (GM-CSF)；マクロファージ抑制因子 (MIF)；インターロイキン-1受容体拮抗薬 (IL-1ra)；可溶性腫瘍壊死因子受容体 (sTNFr)；可溶性インターロイキン受容体 (sIL-1rおよびsIL-2r)；トランスフォーミング成長因子 (TGF)；プロスタグランジンE₂ (PGE₂)；顆粒球-コロニー刺激因子 (G-CSF)；ならびに他の炎症性メディエーターを含む。(総括は、Oberholzerら, Shock 16:83-96 (2001)、およびVincentら, 「敗血症テキスト (The Sepsis Text)」, Carletら編, Kluwer Academic Publishers (2002)を参照)。通常かつ臨床的に菌血症と関係があるバイオマーカーも、かかるバイオマーカーが通常かつしばしば生物学的サンプル中に出現するのであれば、本発明に有用であるバイオマーカーの候補である。バイオマーカーは、タンパク質もしくは核酸の断片でありうる低分子量の化合物を含んでもよくまたは代謝産物を含んでもよい。代謝産物などの低分子量化合物の存在または濃度は、敗血症および/またはSIRSに関係する表現型の変化を反映しうる。特に、小分子バイオマーカーの濃度の変化は細胞代謝産物の変化に関係しうるのであって、この変化はSIRSおよび/または敗血症に反応するいずれかの生理学的変化、例えば低体温または高熱症、心拍数または呼吸数の増加、組織低酸素血症、代謝性アシドーシスまたはMODの結果として起こる。バイオマーカーはまた、タンパク質バイオマーカーをコードするRNAおよびDNA分子を含みうる。

【0063】

バイオマーカーはまた、白血球モジュレーション、例えば好中球活性化または単球非活性化に関わる少なくとも1つの分子を含んでもよい。CD64およびCD11bの発現の増加は、

10

20

30

40

50

好中球および単球活性化のサインとして認識されている (Oberholzerら (前掲) および Vincentら (前掲) の総括を参照)。本発明に有用でありうるこれらのバイオマーカーの中には、マクロファージ溶解産物に関係があるバイオマーカー、ならびにサイトカイン代謝の変化のマーカーがある (Gagnonら, Cell 110:119-31 (2002); Oberholzerら (前掲); Vincentら (前掲) を参照)。

【0064】

バイオマーカーはまた、炎症プロセスに関わることが公知のまたは関わることが見出されているシグナル伝達因子も含みうる。シグナル伝達因子は事象の細胞内カスケードを開始することができ、それらの事象としては受容体結合、受容体活性化、細胞内キナーゼの活性化、転写因子の活性化、遺伝子転写および/または翻訳のレベルの変化、ならびに代謝プロセスの変化などが挙げられる。シグナル伝達分子およびこれらの分子により活性化されるプロセスをまとめて、本発明の目的のために「敗血症経路に関わる生物分子」と定義する。関係する予測性バイオマーカーは敗血症経路に関わる生物分子を含みうる。

10

【0065】

従って、本発明の方法は予測性バイオマーカーを同定するための偏りのない (unbiased) 手法を利用しうる一方、当業者には、生理学的反応にまたは様々なシグナル伝達経路と関係がある特定のバイオマーカーのグループが特に関心の対象となることは明らかであろう。これに特に該当するのは、生物学的サンプルからのバイオマーカーを、様々なバイオマーカーの量をバイオマーカーとの直接および特異的相互作用を介して測定するために利用しうるアレイ (例えば、抗体アレイまたは核酸アレイ) と接触させる場合である。この場合、アレイの成分の選択は、ある特定の経路が個体における敗血症またはSIRSの状態の決定に関連するという示唆に基づくことができる。ある特定の生物分子が敗血症またはSIRSの予測または診断に関わるという特性を有するという指標から、一致した様式で生理学的に同様に調節される他の生物分子が予測または診断特性を提供しうるという予想が生じうる。しかし、当業者は、かかる予想は、生物学的系が複雑であるために現実的でないことを理解するであろう。例えば、もしある特定のmRNAバイオマーカーの量が予測特性であったとしても、もし他のバイオマーカーの発現が転写後レベルで調節されれば、他のバイオマーカーのmRNA発現における一致した変化は測定できないであろう。さらに、バイオマーカーのmRNA発現レベルは、敗血症に対する生理学的反応に関わるかまたは関わらない多重の収斂する経路の影響を受けうる。

20

30

【0066】

バイオマーカーはいずれの生物学的サンプルから得てもよく、それらは、例示であって限定するものではないが、血液、血漿、唾液、血清、尿、大脳脊髄液、痰、糞便、細胞および細胞抽出物、または他の生物学的液体サンプル、組織サンプル、または宿主もしくは患者からの組織生検サンプルであってもよい。個体から採取される正確な生物学的サンプルは様々でありうるが、サンプリングは最小限に侵襲性であって通常技術により容易に実施しうるのが好ましい。

【0067】

表現型変化の測定はいずれの通常技術により実施してもよい。体温、呼吸数、脈拍、血圧または他の生理学的パラメーターの測定は、臨床における観察および測定を介して実施することができる。バイオマーカー分子の測定値は、例えば、その存在、濃度、発現レベルを示す測定値、またはバイオマーカー分子と関係があるいずれか他の値を含むことができる。バイオマーカー分子の検出の形態は、典型的には、生物学的サンプルからこれらのバイオマーカーのプロファイルを作るために利用する方法に依存する。例えば、2D-PAGEにより分離されたバイオマーカーはクーマシーブルー染色によりまたは銀染色により検出し、これらの方法は当技術分野で十分に確立されている。

40

【0068】

有用なバイオマーカーの単離

有用なバイオマーカーとして、未だ同定されていないまたは関連生理学的状態と関係があるバイオマーカーがありうる予想される。本発明の一態様においては、有用なバイオマ

50

ーカーを、生物学的サンプルからのバイオマーカープロファイルの成分として同定する。かかる同定は、免疫アッセイまたは自動化されたマイクロ配列決定法を含む当技術分野で周知の方法により行うことができる。

【0069】

一旦、有用なバイオマーカーが確認されると、そのバイオマーカーを、多数の周知の単離方法の1つにより単離することができる。従って、本発明は、敗血症を診断または予測するバイオマーカーを単離する方法であって、個体の集団から得た参照バイオマーカープロファイルを得るステップ、敗血症または敗血症進行段階の1つを診断または予測する参照バイオマーカープロファイルの特性を同定するステップ、その特性と対応するバイオマーカーを同定するステップ、およびそのバイオマーカーを単離するステップを含むものである上記方法を提供する。一旦、単離すると、例えば、もしそれがタンパク質であれば、そのバイオマーカーを用いてバイオマーカーと結合する抗体を産生させることができるしまたはもしそれが核酸であれば、それを用いて特異的なオリゴヌクレオチドプローブを開発することができる。

10

【0070】

当業者は、有用な特性をさらに特徴付けてそのバイオマーカーの分子構造を決定できることを容易に理解するであろう。生物分子をこのやり方で特徴づける方法は当技術分野で周知であり、高分解質量分析法、赤外分光法、紫外分光法および核磁気共鳴を含む。核酸バイオマーカーのヌクレオチド配列、ポリペプチドバイオマーカーのアミノ酸配列、および炭水化物バイオマーカーの組成および配列を決定する方法も当技術分野では周知である。

20

【0071】

本発明のSIRS患者への応用

一実施形態においては、本明細書に記載した方法を用いて、特に敗血症を発生するリスクのあるSIRS患者をスクリーニングする。生物学的サンプルをSIRS陽性患者から採取し、そしてサンプルのバイオマーカーのプロファイルを、最終的に敗血症に進行したSIRS陽性個体からの参照プロファイルと比較する。患者のバイオマーカープロファイルの対応する敗血症に進行したSIRS陽性集団の参照プロファイルへの分類は、SIRS陽性患者が同様に敗血症に進行しようと診断することになる。次いで、治療体制を開始して敗血症の進行に先手を打つかまたは防止することができる。

30

【0072】

他の実施形態においては、本明細書に記載の方法を用いて、ある患者がSIRSを有する臨床の疑いを確認する。この場合、サンプル中のバイオマーカーのプロファイルを、SIRSを有するかまたはSIRSを有しない個体の参照集団と比較する。次いで、患者のバイオマーカープロファイルの対応する一集団または他の集団への分類を用いて、SIRSを有するかまたはSIRSを有しない個体を診断することができる。

【0073】

実施例

次の実施例は、本発明が包含する実施形態の代表例であり、決して本発明が包含する対象を限定するものではない。

40

【0074】

実施例1：定量的液体クロマトグラフィ/エレクトロスプレーイオン化質量分析計(LC/ESI-MS)を用いる、小分子バイオマーカーの同定

1.1. 受領して分析したサンプル

参照バイオマーカープロファイルを患者の2つの集団に対して確立した。第1集団(「SIRSグループ」)は、SIRSを発生しかつ「第1日」に本研究に入ったが、彼らの入院中に敗血症へ進行しなかった20人の患者である。第2集団(「敗血症グループ」)は、同様にSIRSを発生しかつ「第1日」に本研究に入ったが、本研究に入った後、少なくとも数日で敗血症へ進行した20人の患者である。血液サンプルを毎24時間、それぞれの研究グループから採取した。敗血症グループにおける敗血症の臨床の疑いは、通常技術によって「時

50

点0」に起こった。「時点 - 24時間」および「時点 - 48時間」は、敗血症グループにおいて敗血症発症の臨床的疑いに先立つそれぞれほぼ24時間前の時点およびほぼ48時間前の時点を表す。すなわち、敗血症グループからのサンプルは、研究に入った日（第1日）、敗血症の臨床的疑いに先立つほぼ48時間前（時点 - 48時間）、敗血症の臨床的疑いに先立つほぼ24時間前（時点 - 24時間）、ならびに敗血症発症の臨床的疑いの日（時点0）に採取したサンプルを含むものである。全部で160件の血液サンプル（20人の敗血症患者からのサンプル80件および20人のSIRS患者からのサンプル80件）を分析した。

【0075】

1.2. サンプル調製

血漿中では、相当な数の小分子がタンパク質と結合して、パターン作製法により検出される小分子の数を減少しうる。従って、タンパク質と結合しうる小分子を遊離した後、ほとんどのタンパク質を血漿サンプルから除去した。タンパク質を除去する適当な方法は、限定されるものでないが、氷冷メタノール、アセトニトリル（ACN）、ブタノール、またはトリクロロ酢酸（TCA）、または熱変性および酸加水分解を含む。この実施例においては、血漿を氷冷メタノールを用いて抽出した。メタノール抽出が好ましいのは、小分子の最高数の検出を得たからである。各血漿サンプルからの50 μ Lを、100 μ Lの氷冷100%メタノールと混合して、最終容積百分率67%のメタノールを得た。その溶液を60秒間攪拌した。次いでサンプルを4 にて20分間インキュベートし、そしてタンパク質を12,000rpmにおける遠心分離により10分間沈降させた。上清を取除いて乾燥し、そして50 μ Lの水中に再懸濁した。LC/MS分析の前に、抽出した血漿サンプルに2種の低分子量分子、スルファクロロピリダジンおよびオクタデシルアミンを加えた。これらの分子はイオン強度および滞留時間を正規化する内部標準として役立った。スルファクロロピリダジンはMSにより決定して285.0 Daのm/zを有しかつLCにより決定して44% ACNにて溶出し；オクタデシルアミンは270.3 Daのm/zを有しかつ89% ACNにて溶出する。

【0076】

1.3. LC/ESI-MS分析

再懸濁した上清の10 μ Lを、2.1x100mm C₁₈ Waters Symmetry LCカラム（粒径 = 3.5 μ m；内孔径 = 100 ）上に注入した。次いでカラムを300 μ L/分で温度25 にて0.1%ギ酸中のACNの3段階直線勾配を用いて溶出した。t = 0 ~ 0.5分の間、ACN濃度は9.75% ~ 24%であり；t = 0.5 ~ 20分の間、ACN濃度は24% ~ 90.5%であり；t = 20 ~ 27分の間、ACN濃度は90.5% ~ 92.4%であった。本明細書において上述の実験条件を「LC実験条件」と呼ぶ。LC実験条件のもとで、スルファクロロピリダジンは44% ACNで6.4分間の滞留時間にて溶出し、そしてオクタデシルアミンは89% ACNで14.5分間の滞留時間にて溶出した。次いでLCにより分画したサンプルを、直列でLCカラムに接続したAgilent MSD 1100四重極質量分析計（LC/ESI-MS）を用いてESI-MS処理にかけた。質量 / 電荷比（m/z）100または150 ~ 1000 Daの範囲のイオンに対して、陽イオンモードにてキャピラリー電圧4000Vで質量分析データを得た。LC/ESI-MS分析をそれぞれのサンプルに対して3回実施した。データはそれぞれのイオンのm/z（ダルトン）と滞留時間（分）で（「m/z、滞留時間」で）表すことができ、ここでイオンの滞留時間は、直線ACN勾配の逆相カラムからの溶出に必要な時間である。しかし、ラン毎の滞留時間の僅かな変動を説明するために、データはまた、m/zとイオンがC₁₈カラムから溶出するときのACN百分率（これは実験の可変性による大きく影響を受けないであろうイオンの固有物性を表す）で（「m/z、ACN百分率」で）表現することもできる。溶出時の滞留時間とACN百分率の関係は、次式：

0 < t < 0.5に対して、% ACN = 28.5t + 9.75；

0.5 < t < 20に対して、% ACN = 3.4103(t - 0.5) + 24；および

20 < t < 27に対して、% ACN = 0.27143(t - 20) + 90.5；

によって表現される。

【0077】

これらのパラメーターに対する値は、それでもなお近似値であって実験の間で僅かに変動しうると理解すべきである；しかし、特に、もしそのサンプルを1以上の内部標準を用

10

20

30

40

50

いて調製すれば、イオンは再現性があると認識することができる。以下に示したデータにおいて、 m/z 値は $\pm 0.4m/z$ 以内で測定した一方、イオンが溶出するACN百分率は $\pm 10\%$ 以内で測定した。

【0078】

1.4. データ解析と結果

数百のスペクトルの特性をそれぞれの血漿サンプルから分析した。類似の特性をスペクトルの間でアラインメントした。アラインメントアルゴリズムの選択は、本発明にとって重要でなく、当業者はこの目的に利用しうる様々なアラインメントアルゴリズムを知っている。全部で4930種の分光特性を分析した。この実施例の目的に対して、用語「特性」は、ある特定のイオンに対応する「ピーク」と互換的に使用する。異なる5個体から得たサンプルの代表的なピークを表1に示す。第1列は、括弧内に、 m/z と各イオン溶出時のACN百分率をそれぞれ掲げた。残りの列は、それぞれの患者からの対応するイオンの正規化強度であり、これらは2つの内部標準の強度に対してその強度を正規化することにより決定した。400種を超えるピークが0.1より高い平均正規化強度を有した。

【表1】

表1

様々な患者における代表的イオンの存在

イオン (m/z , %ACN)	患者1	患者2	患者3	患者4	患者5
(293.2, 26.8)	43.39	42.44	53.81	45.86	23.24
(496.5, 39.0)	37.43	39.88	33.74	36.32	31.81
(520.5, 37.8)	9.067	9.309	7.512	6.086	6.241
(522.5, 37.8)	8.568	8.601	7.234	5.520	5.228
(524.5, 42.2)	11.60	12.73	8.941	7.309	6.810
(275.3, 32.0)	6.966	7.000	8.911	5.896	5.590
(544.5, 37.8)	3.545	3.915	3.182	2.365	2.342
(393.3, 26.4)	1.517	2.092	2.418	2.439	2.498
(132.3, 24.3)	2.317	2.417	3.953	4.786	2.982
(437.4, 27.4)	1.769	1.997	2.418	2.706	2.166
(518.5, 39.0)	3.731	3.792	6.758	3.058	2.605
(349.3, 25.6)	1.249	1.663	1.910	1.806	1.660
(203.2, 24.1)	3.722	3.485	4.900	3.155	2.342
(481.4, 27.7)	1.570	1.259	1.987	2.246	1.612

【0079】

様々な手法を用いて、SIRSと敗血症グループの間を識別する決定ルールの情報を与えるイオンを同定することができる。この実施例において選んだ方法は、(1)2つのグループの間の平均イオン強度を比較する方法、および(2)データ解析アルゴリズムを用いて分類ツリーを作製する方法である。

【0080】

1.4.1. 平均イオン強度の比較

平均イオン強度の比較は、SIRSと敗血症患者の間の個々のイオン強度の差を効果的に強

調する。1800を越える正規化イオン強度を、敗血症グループとSIRSグループに対して別々に平均した。敗血症グループまたはSIRSグループのいずれかで0.1より低い平均正規化強度を有するイオンは、両グループからのプロファイル中で0.1より大きい正規化強度を有するこれらのイオンとは分離して分析した。0.1より大きい正規化強度を有するほぼ400種のイオンについて、平均正規化強度の敗血症グループ対SIRSグループの比を決定した。これらのイオンの相対強度比の分布を図3に示す。

【0081】

この方法を用いて、表2に掲げた23イオンが敗血症の患者からのサンプル中でSIRSの患者より少なくとも3倍高い強度を提示すること（例えば図3を参照、ここでイオン強度比の自然対数はほぼ1.1より大きい）、ならびに敗血症の患者の少なくとも半分にそして一般的にSIRSを有する患者のほぼ3分の1～4分の1に存在することが観察された。この文脈において、バイオマーカーの「存在」は、ある特定の患者におけるバイオマーカーの平均正規化強度が患者全体で平均した正規化強度の少なくとも25%であったことを意味する。これらのイオン、またはそのサブセットが本発明の方法を実施するために有用である一方、さらなるイオンまたは他のイオンのセットも同様に有用でありうる。

【表2】

表2

表に掲げたイオンを含有する患者サンプルの百分率

イオン番号	(m/z[Da]、 保持時間 [min])	溶出時の %ACN	敗血症患者中の 存在イオン(%)	SIRS患者中の 存在イオン(%)
1	(520.4, 5.12)	39.75	94	35
2	(490.3, 5.12)	39.75	76	35
3	(407.2, 4.72)	38.39	76	25
4	(564.4, 5.28)	40.30	71	35
5	(608.4, 5.39)	40.68	71	30
6	(564.3, 2.14)	29.59	71	25
7	(476.4, 4.96)	39.21	65	30
8	(476.3, 1.86)	28.64	65	35
9	(377.2, 4.61)	38.02	65	15
10	(547.4, 5.28)	40.30	65	20
11	(657.4, 5.53)	41.15	65	30
12	(481.3, 4.96)	39.21	59	25
13	(432.3, 4.80)	38.66	59	30
14	(481.2, 1.86)	28.64	59	20
15	(388.3, 4.58)	37.91	59	20
16	(363.2, 4.40)	37.30	59	20

【0082】

17	(261.2, 1.26)	26.59	59	40
18	(377.2, 9.32)	54.08	59	15
19	(534.3, 5.30)	40.37	59	30
20	(446.3, 4.94)	39.14	59	25
21	(437.2, 1.42)	27.13	53	25
22	(451.3, 4.94)	39.14	53	15
23	(652.5, 5.51)	41.08	53	20

10

【 0 0 8 3 】

これらのバイオマーカーのサブセットは、大多数の敗血症陽性集団中で少なくとも3倍高い強度にて存在した。具体的には、これらのバイオマーカーの少なくとも12種は半分を超える敗血症陽性集団において上昇したレベルで見出され、かつ少なくとも7種のバイオマーカーは敗血症陽性集団の85%において存在し、この事はこれらのマーカーの組合わせが敗血症発症の有用な予測因子を提供しうることを示す。全てのバイオマーカーは、表3に示すように、SIRS陽性集団と対比して上昇したレベルにあった。

【表3】

20

表3

敗血症グループ対SIRSグループのイオン強度

イオン	敗血症グループの強度	SIRSグループの強度	強度の比: 敗血症/SIRS
(437.2, 1.42)	4.13	0.77	5.36
(520.4, 5.12)	3.65	0.69	5.29
(476.4, 4.96)	3.34	0.78	3.56
(481.3, 4.96)	2.42	0.68	3.56
(564.4, 5.28)	2.39	0.43	5.56
(432.3, 4.80)	2.29	0.59	3.88
(476.3, 1.86)	2.12	0.52	4.08
(481.2, 1.86)	1.88	0.42	4.48
(388.3, 4.58)	1.83	0.51	3.59
(608.4, 5.39)	1.41	0.24	5.88
(363.2, 4.40)	1.35	0.27	5.00
(490.3, 5.12)	1.27	0.25	5.08

30

40

【 0 0 8 4 】

(261.2, 1.26)	1.24	0.24	5.17
(407.2, 4.72)	1.05	0.17	6.18
(377.2, 9.32)	1.04	0.27	3.85
(534.3, 5.30)	0.88	0.16	5.50
(446.3, 4.94)	0.88	0.22	4.00
(547.4, 5.28)	0.86	0.16	5.38
(451.3, 4.94)	0.86	0.17	5.06
(377.2, 4.61)	0.84	0.22	3.82
(564.3, 2.14)	0.62	0.14	4.43
(652.5, 5.51)	0.62	0.10	6.20
(657.4, 5.53)	0.39	0.11	3.55

10

【 0 0 8 5 】

表 4 に掲げた 2 イオンは、SIRS 集団において敗血症集団より 3 倍高い平均正規化強度を有することが観察された（図 3 を参照、ここでイオン強度比の自然対数は、ほぼ - 1.1 より低い）。

20

【 表 4 】

表4

敗血症グループ対SIRSグループのイオン強度

イオン番号	敗血症グループの 強度	SIRSグループの 強度	強度の比： 敗血症/SIRS
(205.0, 0.01)	0.26	0.81	0.32
(205.2, 3.27)	0.29	0.82	0.35

30

【 0 0 8 6 】

0.1 より大きい平均正規化強度を有しかつ少なくとも 3 倍高い敗血症グループ対 SIRS グループの強度を示す 32 イオンを同定した。これらのイオンを表 5A に掲げる。同様に、0.1 より小さい平均正規化強度を有しかつ少なくとも 3 倍高い敗血症グループ対 SIRS グループの強度を示す 48 イオンを同定した。これらのイオンを表 5B に掲げる（負の滞留時間は、滞留時間が内部標準に対するものである事実を反映する）。

【表 5 A】

表5A

平均正規化強度 > 0.1 を有するイオン

イオン	敗血症グループの 強度	SIRSグループの 強度	強度の比: 敗血症/SIRS	Ln(比)
(365.2, 2.69)	1.031828095	0.135995335	7.587231542	2.026467
(305.2, 1.87)	3.070957223	0.481494549	6.377968828	1.85285
(407.2, 4.72)	0.913022768	0.166525859	5.482768698	1.70161
(459.1, 0.83)	0.58484531	0.106723807	5.479989222	1.701103
(652.5, 5.51)	0.528195058	0.102545088	5.150856731	1.639163
(608.4, 5.39)	1.205608851	0.236066662	5.107069514	1.630626
(415.3, 4.80)	2.321268423	0.46651355	4.975779207	1.604582
(319.0, 0.69)	1.034850099	0.209420422	4.941495631	1.597668
(534.3, 5.30)	0.756349296	0.158850924	4.761378001	1.560537
(564.4, 5.28)	2.037002742	0.432651771	4.708180752	1.549302
(437.2, 1.42)	3.536425702	0.770241153	4.591322718	1.524168
(520.4, 5.12)	3.115934457	0.685511116	4.545417838	1.51412
(261.2, 1.26)	1.078475479	0.239640228	4.500394154	1.504165
(363.2, 4.40)	1.159043471	0.265797517	4.360625655	1.472616
(451.3, 4.94)	0.738875795	0.170611107	4.330760214	1.465743
(490.3, 5.12)	1.084054201	0.25339878	4.278056119	1.453499
(409.3, 2.79)	1.172523824	0.281931606	4.158894565	1.425249
(497.3, 4.98)	0.409558491	0.100673382	4.068190437	1.403198
(453.2, 2.97)	0.738638127	0.184100346	4.012149581	1.389327
(481.2, 1.86)	1.609705934	0.418739646	3.844168924	1.346557
(564.3, 2.14)	0.531918507	0.139341563	3.817371482	1.339562
(476.4, 4.96)	2.847539378	0.784495859	3.629769802	1.289169
(446.3, 4.94)	0.752613738	0.216182996	3.481373426	1.247427
(476.3, 1.86)	1.811980008	0.521460142	3.474819762	1.245543
(377.2, 4.61)	0.75347133	0.217838186	3.458857892	1.240938
(344.3, 4.21)	0.560262239	0.164687938	3.401962791	1.224353
(377.2, 9.32)	0.902933137	0.267048623	3.381156311	1.218218
(432.3, 4.80)	1.957941965	0.588612075	3.326370706	1.201882

10

20

30

40

(595.4, 6.36)	0.41462875	0.125522805	3.303214496	1.194896
(358.3, 4.40)	0.351038883	0.106282278	3.302891964	1.194798
(657.4, 5.53)	0.336357992	0.105101129	3.200327108	1.163253
(388.3, 4.58)	1.561368263	0.510848809	3.056419503	1.117244

【表 5 B】

10

表5B

平均正規化強度<0.1を有するイオン

イオン	敗血症グループの 強度	SIRSグループの 強度	強度の比: 敗血症/SIRS	Ln(比)
(282.2, 0.91)	0.16624	0.00024	693.08684	6.54116
(289.2, 6.44)	0.13088	0.00143	91.27187	4.51384
(821.9, 2.49)	0.13670	0.00996	13.72695	2.61936
(385.3, 1.24)	0.32177	0.03201	10.05211	2.30778
(843.9, 2.47)	0.11866	0.01206	9.83497	2.28594
(407.2, 1.17)	0.75611	0.08227	9.19041	2.21816
(350.1, 0.86)	0.10369	0.01174	8.83532	2.17876
(385.3, 4.72)	0.32430	0.03725	8.70689	2.16411
(399.2, 2.99)	0.15303	0.02091	7.31838	1.99039
(152.1, 1.51)	0.28888	0.04167	6.93310	1.93631
(341.0, 0.36)	0.26310	0.03828	6.87289	1.92759
(451.2, 1.42)	0.45398	0.06645	6.83232	1.92166
(231.0, -0.41)	0.19637	0.03362	5.84078	1.76486
(534.2, 2.20)	0.45796	0.08650	5.29427	1.66663
(820.5, 7.02)	0.12838	0.02439	5.26324	1.66075
(578.4, 5.46)	0.45661	0.08861	5.15298	1.63957
(355.1, 2.85)	0.16920	0.03334	5.07491	1.62431
(358.0, 2.13)	0.27655	0.05565	4.96946	1.60331
(696.5, 5.65)	0.20458	0.04223	4.84500	1.57795
(622.4, 5.61)	0.20034	0.04179	4.79410	1.56739
(460.3, 4.02)	0.18099	0.03950	4.58160	1.52205
(718.0, 7.02)	0.11733	0.02564	4.57688	1.52102
(305.3, 6.11)	0.10194	0.02324	4.38703	1.47865

20

30

40

(283.2, 1.85)	0.41312	0.09709	4.25497	1.44809
(701.4, 5.63)	0.18369	0.04321	4.25111	1.44718
(541.2, 1.71)	0.11482	0.02739	4.19217	1.43322
(657.3, 2.49)	0.17904	0.04280	4.18327	1.43109
(239.2, 1.04)	0.10637	0.02553	4.16574	1.42689
(608.3, 2.35)	0.39410	0.09670	4.07556	1.40501
(465.0, 1.19)	0.10817	0.02718	3.98030	1.38136
(333.1, 2.00)	0.35105	0.08919	3.93582	1.37012
(497.3, 0.88)	0.36172	0.09212	3.92666	1.36779
(541.3, 5.12)	0.13883	0.03559	3.90124	1.36129
(627.3, 5.75)	0.16498	0.04259	3.87347	1.35415
(652.1, 5.87)	0.17554	0.04558	3.85130	1.34841
(402.2, 1.19)	0.25423	0.06860	3.70596	1.30994
(553.3, 5.38)	0.16633	0.04578	3.63335	1.29016
(635.4, 5.53)	0.11925	0.03383	3.52512	1.25992
(319.2, 6.34)	0.17736	0.05035	3.52259	1.25920
(231.1, 2.62)	0.20535	0.05906	3.47671	1.24609
(283.1, 4.96)	0.17190	0.04984	3.44919	1.23814
(766.0, 6.77)	0.13671	0.04032	3.39069	1.22103
(358.0, 6.00)	0.20857	0.06194	3.36714	1.21406
(179.0, 10.16)	0.16841	0.05106	3.29838	1.19343
(209.1, 10.98)	0.13267	0.04090	3.24363	1.17669
(509.3, 5.28)	0.26857	0.08291	3.23925	1.17534
(337.2, 9.32)	0.18169	0.05691	3.19236	1.16076
(423.2, 2.88)	0.16242	0.05097	3.18669	1.15898

10

20

30

40

50

このように、本発明の参照バイオマーカープロファイルは複数の特性の組合わせを含んでなり、上記特性はエレクトロスプレーイオン化質量分析計によりポジティブモードで測定してほぼ100または150Da~ほぼ1000Daのm/zを有するイオンの強度でありかつ上記特性はほぼ3:1以上の敗血症陽性参照集団対SIRS陽性参照集団の平均正規化強度比を有するものである。あるいは上記特性はほぼ1:3以下の敗血症陽性参照集団対SIRS陽性参照集団の平均正規化強度比を有するものであってもよい。これらのバイオマーカーは、敗血症の発症に先立つほぼ48時間前に採取した生物学的サンプルから、通常技術により測定して得たバイオマーカープロファイル中出现するので、敗血症の発症の予測因子であると考えられる。

【0087】

1.4.2. 特性強度の経時変化

試験したバイオマーカープロファイルは、個体が敗血症の発症へ進行するとともに、一層より高いレベルで発現される特性と一層より低いレベルで発現される特性を提示した。これらの特性に対応するバイオマーカーは個体の感染および/または炎症に対する生物学的反応を特徴づけると考えられる。以上述べた理由により、これらのバイオマーカーは、

個体における敗血症またはSIRSの状態を決定するための特に有用な予測因子を提供しうると考えられる。すなわち、ある個体由来の色々な生物学的サンプルから得たプロファイルにおけるこれらの特性の比較は、個体が重症敗血症へ進行しつつあるかどうかまたはSIRSが正常へ進行しつつあるかどうかを確立すると考えられる。

【0088】

表2に掲げた23イオンのうち、14イオンは時点-48時間集団において最高強度を示し、8イオンは時点-24時間集団において最高強度を示し、そして1イオンは時点0集団において最高強度を示した。敗血症グループからの生物学的サンプルにおけるバイオマーカーの強度の代表的な経時変化を図4Aに示すとともに、SIRSグループからの生物学的サンプルにおける同じバイオマーカーの強度の代表的な経時変化を図4Bに示す。437.2Daのm/zおよび1.42分の滞留時間を有するこの特定のイオンは、敗血症グループにおいて、通常技術により診断して、これらの患者の敗血症への変換に先立つ48時間前に強度のピークを示す。従って、生物学的サンプル中のこのイオンの相対強度のピークは、その個体におけるほぼ48時間以内の敗血症発症の予測因子として役立つ。

10

【0089】

1.4.3. 交差検定 (Cross-Validation)

決定ルールが、比較的少数のバイオマーカープロファイルからの多数の特性に基づくとき、選択偏差が決定ルールの情報を与える特性の同定に影響を与えうる (Ambroiseら, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 99:6562-66 (2002)を参照)。選択偏差はデータを用いて特性を選択するとき起こりうるもので、性能は、選択プロセスにおいて可変性が考慮されなかった選択特性で条件付けして評価される。その結果、分類正確度の過剰評価が起こる。選択基準に対する補償をしないと、分類正確度は決定ルールが無作為入力パラメーターに基づくときですら100%に達しうる (同上)。選択偏差は性能評価プロセスで特性選択を含むことにより避けることができ、その性能評価プロセスは10回交差検定 (cross-validation) またはブートストラップ手続き (bootstrap procedure) のいずれのタイプであってもよい (例えばHastieら (前掲) の7.10-7.11、を参照、これは本明細書に参照により組み入れられる)。

20

【0090】

本発明の一実施形態においては、モデル性能を10回交差検定により測定する。10回交差検定はデータを無作為に10の排他的グループに分配することにより実施する。それぞれのグループを順に排除して、モデルを残る9グループに適合させる。適合させたモデルを排除したグループに適用し、予測クラスされる確率を作る。単に予測クラスを作製することにより、予測されるクラス確率を実際のクラスメンバーシップと比較することができる。例えば、もし敗血症の確率がおよそ0.5より大きければ、予測クラスは敗血症となる。

30

【0091】

デビアンズ (deviance) は確率を実際の結果と比較する尺度である。本明細書に用いる「デビアンズ」は：

$$-2\{ \ln(P(\text{敗血症})) (\text{敗血症事例に対する和}) + \ln(P(\text{SIRS})) (\text{SIRS事例に対する和}) \}$$
 [式中、Pは規定したクラスに対するクラス確率である]

として定義される。実クラスに対するクラス確率が高いときは、デビアンズが最小化される。2つのモデルは所与のデータに対して同じ予測をなしうるが、好ましいモデルはより小さい予測デビアンズを有する。10回交差検定における10回の反復のそれぞれに対して、その反復中にモデル適合から外された事例について予測デビアンズを計算する。その結果として10個の不偏デビアンズを得る。典型的には、これらの10個のデビアンズを合計して全データセットについてのモデル性能の総括 (すなわち、正確度) を作製する。実際には、異なる10個のモデルを適合させたので、交差検定はある特定モデルの性能を証明しない。どちらかといえば、10個のモデルを共通のモデル化プロセスにより作製し、交差検定はこのプロセスの性能を証明した。このプロセスから生じる第11番目のモデルは恐らく最初の10個のモデルと類似した予測性能を有しうる。10回交差検定の利用によって、100%未満のモデル性能を得るが、10回交差検定後に得た性能は、訓練セット以外のサンプルから

40

50

得たバイオマーカープロファイルに応用する場合、生理学的に意味のある決定ルールの予測正確度をより厳密に反映すると予想される。

【0092】

1.4.4. 分類ツリー分析

このデータを分析する1つの手法は、大きいデータセット中のパターンおよび関係を検索する分類ツリーアルゴリズムを利用する手法である。「分類ツリー」は、患者をクラスの1つに正確に配置するように設計した一連の質問を用いて、ある特定の患者を特定のクラス（例えば、敗血症またはSIRS）に分類する再帰的配分（recursive partition）である。それぞれの質問は、患者の症状が所与の予測因子を満たすかどうかを訊ね、それぞれの答えを利用して分類ツリーを下って利用者を手引きし、最後に患者があてはまるクラスを決定することができる。本明細書で用いる「予測因子（predictor）」は、特徴的なm/zとACN中のC₁₈カラムからの溶出プロファイルを有する1つのイオンの特性（この実施例ではイオン強度）の値の範囲である。「状態（condition）」は、個体のバイオマーカープロファイル中の測定された特性の単一の特定値である。この実施例において、「クラス名」は敗血症およびSIRSである。従って、分類ツリー利用者は最初に、個体のバイオマーカープロファイル中の測定された第1イオン強度が第1イオンの予測範囲の所与の範囲内に入るかどうかを訊ねるであろう。第1質問に対する答えは、個体がSIRSまたは敗血症を有するかどうかを決定する手掛かりになりうる。それに対して、第1質問に対する答えはさらに利用者が個体のバイオマーカープロファイルの測定した第2イオン強度が第2イオンの予測範囲の所与の範囲内に入るかどうかを訊ねるように仕向けてもよい。再び、第2質問に対する答えは手掛かりになるかもしれないし、または、最終的に患者分類の決定するまでさらに分類ツリーを下るように仕向けるかもしれない。

10

20

【0093】

敗血症およびSIRS集団から時点0で採取したイオン強度の代表的セットを、分類ツリーアルゴリズムを用いて分析し、そしてその結果を図5に示す。この場合、分析したイオンのセットは、0.1未満の正規化強度をもつイオンのセットを含んだ。分類ツリーにおける第1決定点は、ほぼ448.5ダルトンのm/zおよびほぼ32.4%の溶出時ACNを有するイオンがほぼ0.0414より低い正規化濃度を有するかどうかである。もしその質問に対する答えが「イエス」であれば、次いで左分枝を下って他の質問またはあるクラス名へ進む。この事例では、もし正規化強度がほぼ0.0414より低ければ、次いで「SIRS」のクラス名へ進んで、個体はSIRS陽性であるが敗血症陰性として分類される。もしその答えが「ノー」であれば、次いで右分枝を下って次の決定点へ進み、そのようにして、クラス名に到達するまで進む。この実施例では、3つの決定点を用いて個体のクラス名を予測した。患者をSIRSまたは敗血症陽性として分類するためには単一の決定点を用いてもよいが、他のイオンを用いるさらなる決定点は一般的に分類の正確度を改良した。当業者は、多数の異なる分類ツリーが大きなデータセットから可能であることを理解するであろう。すなわち、例えば、個体をSIRS集団または敗血症集団に属するとして分類するために利用しうるバイオマーカーの多数の組み合わせがある。

30

【0094】

1.4.5. 多重追加回帰ツリー

多重追加回帰ツリー（MART）を用いる自動、フレキシブルモデル技術を利用して、特性のセットを2つの集団の1つに属するとして分類した。MARTモデルは、全ての予測に適用する定数を規定する初期オフセットを使い、続いて一連の回帰ツリーを用いる。その適合（fitting）は、それぞれのツリーの決定点の数、適合させるツリーの数、およびある特定のツリーがいかに根本的にMARTモデルに影響を与えうるかを規定する「グラニュラリティ定数（granularity constant）」により規定する。それぞれの繰返しに対して、回帰ツリーを適合させて適合判定基準の最も険しい下降方向を求める。その方向に、グラニュラリティ定数により規定した長さを有する1ステップを進める。従って、MARTモデルは「初期オフセット」+「回帰ツリーが与えるステップ」から構成される。観察値と予測値の間の差を再計算し、そしてサイクルを再び進めて、予測を漸進的に洗練させる。このプロセ

40

50

スを、予め定めたサイクル数またはある停止ルールが作動するまで続ける。

【0095】

それぞれのツリー中の分岐の数は特に意味のある適合パラメータである。もしそれぞれのツリーが1つの分岐しか有しなければ、モデルは1つの特性しか見ず、2つの予測因子を組み合わせることができない。もしそれぞれのツリーが2つの分岐を有すれば、モデルは特性間の二通りの相互作用に適応させることができる。3つのツリーを用いると、モデルは三通りの相互作用に適応させることができるという具合である。

【0096】

クラス状態を予測する特性のセットの値を、特性および既知のクラス状態（例えば、敗血症またはSIRS）についてのデータセットを用いて決定した。MARTは、個体特性の分類決定ルールに対する寄与または重要度の尺度を与える。具体的には、ある単一の特性が所与のツリー分岐におけるその選択時に決定ルールに寄与する度合いを測定し、特性の格付けを、最終決定ルールを決定する上でのそれらの重要度により与えることができる。MART分析を同じデータセットについて繰返すと、特に決定ルールを確立するのに重要度の低い特性について、若干異なる特性の格付けを生じうる。従って、本発明に有用である予測特性とその対応するバイオマーカーのセットは、本明細書に記載したものから若干変化しうる。

10

【0097】

MART技術の1つの実行例は、R統計プログラミング環境に対するモジュール、または「パッケージ」に見出される（Venablesら、「Sを用いる現代応用統計学（Modern Applied Statistics with S）」、第4版。（Springer, 2002）；www.r-project.orgを参照）。この文書に報じられた結果を、Rバージョン1.7.0および1.7.1を用いて計算した。Dr. Greg Ridgewayが記載したMARTを実行するモジュールは「gbm」と呼ばれるもので、自由にダウンロードもできる（www.r-project.orgを参照）。MARTアルゴリズムは10回交差検定に受け入れられる。グラニュラリティパラメータを0.05にセットし、gbmパッケージの内部停止ルールはそれぞれのマークした反復においてデータ事例の20%を残すことに基づいた。相互作用の程度は1に設定したので、特性間の相互作用は考慮されなかった。gbmパッケージは、それぞれの特性の相対的重要度を、バイオマーカープロファイルの全特性に対して累積すると100%に等しくなる百分率ベースで評価する。一緒になって全重要度の少なくとも90%に当たる最高の重要度をもつ特性群を、潜在的に予測価値を有すると報じた。全てのMARTモデルの適合の停止ルールは、適合および特性選択をモデル化する確率的要素に影響する点を注意すること。従って、同じデータに基づく多重MARTモデリング実施の結果が、特性の僅かに異なる、または場合によってはさらに、完全に異なる特性のセットを選ぶことがありうる。かかる異なるセットは同じ予測情報を運ぶものであり；従って、全てのセットが本発明に有用である。MARTモデルを十分な回数だけ適合させると、バイオマーカープロファイル内の全ての可能な予測特性のセットを作ると考えられる。従って、開示した予測因子のセットは、個体を集団に分類するために利用しうる特性のセットを単に代表するものである。

20

30

【0098】

1.4.6. ロジスティック回帰分析

ロジスティック回帰はさらに、上記のLC/MS分析からのデータストリームを解析する他の手法を与える。「ピーク強度」を、スペクトルの所与のm/z位置に現れるピークの高さによって測定する。所与のm/z位置にピークが不在であるときは、「0」のピーク強度を割付ける。次いで、所与のm/zからのピーク強度の標準偏差（SD）を、組合わせたSIRSと敗血症の集団のスペクトルから得る。もしSIRSと敗血症集団の間でピーク強度の変化がなければ（すなわち、SD=0であれば）、そのピーク強度はさらに考慮しない。回帰分析の前に、当技術分野で周知の方法を用いてピーク強度をスケール変換（scale）する。スケール変換アルゴリズムは一般的にHastieら（前掲、第11章）に記載されている。

40

【0099】

この特性選択方法により時点0のバイオマーカープロファイルから26個の入力パラメー

50

ター（すなわち、バイオマーカー）を同定し、表6に掲げた。入力パラメーターを統計的重要度の順に格付けしたが、低い格付けの入力パラメーターでもなお臨床的に価値がありかつ本発明にとって有用でありうる。さらに、当業者は、所与の入力パラメーターの格付け重要度は、もしその参照集団が多少なりとも変われば変わりうることを理解するであろう。

【表6】

表6

時点0サンプルからの入力パラメーター

入力 パラメーター 重要度の 格付け	m/z (Da)	溶出時の %ACN	入力 パラメーター 重要度の 格付け	m/z (Da)	溶出時の %ACN
1	883.6	44.84	14	377.0	25.26
2	718.1	44.94	15	194.1	27.07
3	957.3	44.84	16	413.4	92.04
4	676.1	44.84	17	651.5	59.98
5	766.0	44.77	18	114.2	34.40
6	416.3	40.10	19	607.5	45.21
7	429.4	75.80	20	282.3	37.30
8	820.6	44.84	21	156.2	39.99
9	399.4	90.43	22	127.3	64.68
10	244.2	26.59	23	687.9	41.84
11	593.5	43.51	24	439.5	43.34
12	300.4	59.54	25	462.4	72.70
13	285.3	25.88	26	450.4	64.79

10

20

30

【0100】

この同じロジスティック回帰分析を利用し、時点 - 48時間に採取したサンプルを使って、敗血症の発症を予測する重要度の順にバイオマーカーを格付けすることができる。特性選択プロセスにより、表7に示した時点 - 48時間サンプルに対する37個の入力パラメーターを得た。

【表 7】

表7

時点 t-48 時間サンプルからの入力パラメーター

入力 パラメーター 重要度の 格付け	m/z (Da)	溶出時の %ACN	入力 パラメーター 重要度の 格付け	m/z (Da)	溶出時の %ACN
1	162.2	28.57	20	379.3	38.63
2	716.2	46.41	21	423.3	39.04
3	980	54.52	22	463.4	87.50
4	136.2	24.65	23	965.3	54.15
5	908.9	57.83	24	265.3	40.10
6	150.2	25.13	25	287.2	40.47
7	948.7	52.54	26	429.4	83.13
8	298.4	25.52	27	886.9	54.42
9	293.3	30.45	28	152.2	28.33
10	188.2	30.65	29	431.4	61.34
11	772.7	47.53	30	335.4	30.72
12	327.4	100.60	31	239.2	43.75
13	524.5	90.30	32	373.4	61.10
14	205.2	33.28	33	771	24.03
15	419.4	87.81	34	555.4	41.43
16	804.8	54.86	35	116.2	24.95
17	496.5	79.18	36	887.2	54.62
18	273.1	29.39	37	511.4	40.95
19	355.4	95.51			

10

20

30

【 0 1 0 1 】

1.4.7. Wilcoxon符号付順位検定分析

さらに他の方法においては、ノンパラメトリック検定、例えばWilcoxon符号付順位検定を用いて目的の個体バイオマーカーを同定することができる。バイオマーカープロファイル中の特性に、バイオマーカーが個体のある特定参照集団に属するとして分類できる確度を示す「p値」を割付ける。一般的に、予測値を有するp値はほぼ0.05より低い。低いp値を有するバイオマーカーを用いて、それ自体により個体を分類することができる。あるいは、2種以上のバイオマーカーの組合わせを用いて個体を分類し、これらのバイオマーカーは相対的p値に基づいて選んでもよい。一般的に、より低いp値をもつバイオマーカーが所与のバイオマーカーの組合わせとして好ましい。このやり方で、少なくとも3、4、5、6、10、20または30種以上のバイオマーカーの組合わせを用いて個体を分類することもできる。当業者は、いずれの所与のバイオマーカーの相対的p値も、その参照集団のサイズに依存して変化しうることを理解するであろう。

40

【 0 1 0 2 】

Wilcoxon符号付順位検定を用いて、p値を時点0、時点 - 24時間および時点 - 48時間に採

50

取した生物学的サンプルから得たバイオマーカープロファイルからの特性に割付けた。

【 0 1 0 3 】

これらのp値を表 8、9 および 10 にそれぞれ掲げた。

【 表 8 】

表8

時点0時間サンプルからのp値

イオン番号	m/z(Da) 保持時間(分)	p値
1	(179.0, 10.16)	7.701965e-05
2	(512.4, 10.44)	1.112196e-04
3	(371.3, 4.58)	2.957102e-04
4	(592.4, 15.69)	3.790754e-04
5	(363.2, 4.40)	4.630887e-04
6	(679.4, 5.92)	1.261515e-03
7	(835.0, 7.09)	1.358581e-03
8	(377.2, 4.61)	1.641317e-03
9	(490.3, 5.12)	1.959479e-03
10	(265.2, 4.72)	3.138371e-03
11	(627.3, 5.75)	3.438053e-03
12	(266.7, 14.83)	3.470672e-03
13	(774.9, 7.39)	3.470672e-03
14	(142.2, 3.38)	4.410735e-03
15	(142.0, -0.44)	4.443662e-03
16	(231.0, -0.41)	5.080720e-03
17	(451.3, 4.94)	5.096689e-03
18	(753.8, 9.34)	5.097550e-03
19	(399.2, 2.99)	5.217724e-03
20	(534.4, 10.53)	5.877221e-03
21	(978.8, 6.72)	6.448607e-03
22	(539.3, 5.30)	6.651592e-03
23	(492.2, 1.36)	6.697313e-03
24	(730.4, 6.54)	6.724428e-03

10

20

30

【 0 1 0 4 】

25	(842.6, 10.11)	6.724428e-03
26	(622.4, 5.61)	7.249023e-03
27	(331.7, 19.61)	8.137318e-03
28	(564.3, 14.16)	8.419814e-03
29	(415.3, 4.80)	8.475773e-03
30	(229.2, 2.39)	8.604155e-03
31	(118.2, 5.26)	8.664167e-03
32	(410.7, 0.77)	8.664167e-03
33	(733.5, 4.55)	9.271924e-03
34	(503.3, 5.12)	9.413344e-03
35	(453.2, 2.97)	9.802539e-03
36	(534.3, 5.30)	1.089928e-02
37	(459.3, 4.96)	1.100198e-02
38	(337.8, 5.51)	1.136183e-02
39	(525.4, 15.11)	1.136183e-02
40	(495.3, 18.52)	1.282615e-02
41	(763.4, 19.81)	1.282615e-02
42	(256.2, 6.03)	1.286693e-02
43	(319.1, 15.67)	1.286693e-02
44	(548.3, 5.24)	1.286693e-02
45	(858.8, 7.79)	1.287945e-02
46	(671.4, 5.77)	1.310484e-02
47	(353.2, 7.38)	1.323194e-02
48	(844.1, 9.68)	1.333814e-02
49	(421.2, 4.89)	1.365072e-02
50	(506.4, 19.65)	1.438363e-02
51	(393.3, 4.58)	1.459411e-02
52	(473.3, 5.12)	1.518887e-02
53	(189.1, 2.87)	1.602381e-02
54	(528.1, 16.18)	1.603446e-02
55	(137.2, 9.60)	1.706970e-02
56	(163.1, 10.98)	1.706970e-02
57	(176.1, 10.29)	1.706970e-02
58	(179.1, 6.23)	1.706970e-02
59	(271.5, 5.01)	1.706970e-02
60	(272.2, 6.49)	1.706970e-02
61	(399.3, 27.26)	1.706970e-02
62	(467.5, 5.95)	1.706970e-02
63	(478.0, 2.36)	1.706970e-02
64	(481.3, 26.85)	1.706970e-02
65	(931.9, 6.72)	1.706970e-02
66	(970.5, 7.00)	1.706970e-02

10

20

30

40

67	(763.2, 16.60)	1.730862e-02
68	(544.4, 15.56)	1.732997e-02
69	(666.4, 5.77)	1.750379e-02
70	(337.2, 9.32)	1.812839e-02
71	(407.2, 1.17)	1.852695e-02
72	(597.2, 5.32)	1.895944e-02
73	(333.1, 2.00)	1.930165e-02
74	(490.3, 13.78)	1.989224e-02
75	(139.1, 16.05)	2.026959e-02
76	(991.7, 16.60)	2.046716e-02
77	(814.2, 6.66)	2.121091e-02
78	(665.4, 15.46)	2.127247e-02
79	(875.9, 10.08)	2.127247e-02
80	(144.0, 0.25)	2.137456e-02
81	(622.7, 4.14)	2.178625e-02
82	(377.2, 12.32)	2.240973e-02
83	(509.3, 5.28)	2.243384e-02
84	(349.2, 2.69)	2.252208e-02
85	(302.0, 19.54)	2.266635e-02
86	(411.0, 2.20)	2.303751e-02
87	(296.2, 16.48)	2.373348e-02
88	(299.6, 15.62)	2.440816e-02
89	(162.1, 0.49)	2.441678e-02
90	(372.0, 0.62)	2.472854e-02
91	(377.2, 9.32)	2.514306e-02
92	(979.6, 10.14)	2.530689e-02
93	(417.3, 15.61)	2.550843e-02
94	(281.7, 19.54)	2.563580e-02
95	(276.2, 5.27)	2.598704e-02
96	(229.2, -0.79)	2.626971e-02
97	(346.1, 7.46)	2.654063e-02
98	(356.2, 9.88)	2.654063e-02
99	(616.4, 8.05)	2.683578e-02
100	(850.4, 7.65)	2.697931e-02
101	(495.3, 5.12)	2.712924e-02
102	(446.3, 4.94)	2.739049e-02
103	(476.3, 1.86)	2.770535e-02
104	(520.4, 5.12)	2.774232e-02
105	(428.3, 6.20)	2.808469e-02
106	(536.3, 17.97)	2.863714e-02
107	(860.3, 6.94)	2.894386e-02
108	(762.9, 16.65)	2.958886e-02

10

20

30

40

109	(788.9, 6.43)	2.967800e-02
110	(970.1, 6.47)	2.967800e-02
111	(853.8, 5.77)	3.039550e-02
112	(913.6, 9.50)	3.039550e-02
113	(407.2, 4.72)	3.041346e-02
114	(335.2, 16.10)	3.047982e-02
115	(331.2, 12.93)	3.075216e-02
116	(512.3, 13.80)	3.075216e-02
117	(895.8, 6.80)	3.084773e-02
118	(120.2, 8.37)	3.110972e-02
119	(238.2, 9.32)	3.110972e-02
120	(506.3, 8.10)	3.110972e-02
121	(949.9, 6.66)	3.115272e-02
122	(176.1, 6.96)	3.161957e-02
123	(664.9, 2.41)	3.275550e-02
124	(551.4, 18.56)	3.290912e-02
125	(459.0, 5.98)	3.389516e-02
126	(811.5, 7.73)	3.389516e-02
127	(919.9, 10.01)	3.414450e-02
128	(547.4, 5.28)	3.444290e-02
129	(895.4, 6.62)	3.460947e-02
130	(132.2, 0.79)	3.549773e-02
131	(944.8, 9.65)	3.567313e-02
132	(730.7, 6.46)	3.581882e-02
133	(529.5, 16.70)	3.666990e-02
134	(449.3, 24.40)	3.687266e-02
135	(465.3, 5.08)	3.725633e-02
136	(481.3, 4.96)	3.956117e-02
137	(250.1, 14.23)	3.982131e-02
138	(565.3, 16.05)	3.982131e-02
139	(559.0, 15.30)	3.994530e-02
140	(555.3, 4.18)	4.078620e-02
141	(568.4, 15.49)	4.118355e-02
142	(120.0, 11.52)	4.145499e-02
143	(120.2, 14.91)	4.145499e-02
144	(167.0, 5.00)	4.145499e-02
145	(173.0, 19.96)	4.145499e-02
146	(324.9, 2.27)	4.145499e-02
147	(328.8, 19.98)	4.145499e-02
148	(345.7, 16.95)	4.145499e-02
149	(407.2, 12.07)	4.145499e-02
150	(478.3, 3.69)	4.145499e-02

10

20

30

40

151	(484.2, 8.40)	4.145499e-02
152	(502.2, 4.55)	4.145499e-02
153	(597.4, 11.40)	4.145499e-02
154	(612.3, 6.40)	4.145499e-02
155	(700.3, 9.40)	4.145499e-02
156	(730.5, 11.63)	4.145499e-02
157	(771.4, 6.02)	4.145499e-02
158	(811.9, 10.99)	4.145499e-02
159	(859.9, 2.47)	4.145499e-02
160	(450.3, 11.99)	4.145499e-02
161	(619.3, 11.42)	4.165835e-02
162	(102.1, 6.16)	4.238028e-02
163	(717.5, 9.11)	4.238028e-02
164	(606.0, 7.63)	4.317929e-02
165	(627.2, 2.48)	4.317929e-02
166	(252.1, 6.62)	4.318649e-02
167	(657.4, 5.53)	4.332436e-02
168	(635.7, 7.94)	4.399442e-02
169	(167.2, 14.42)	4.452609e-02
170	(812.5, 10.24)	4.528236e-02
171	(575.4, 10.00)	4.533566e-02
172	(379.3, 15.55)	4.644328e-02
173	(468.3, 13.44)	4.644328e-02
174	(295.3, 16.10)	4.721618e-02
175	(715.8, 7.68)	4.736932e-02
176	(810.6, 19.21)	4.759452e-02
177	(159.1, 13.02)	4.795773e-02
178	(435.2, 0.83)	4.795773e-02
179	(443.0, 11.99)	4.795773e-02
180	(468.4, 19.65)	4.795773e-02
181	(909.8, 9.52)	4.795773e-02
182	(647.2, 2.45)	4.838671e-02
183	(564.4, 5.28)	4.958429e-02

10

20

30

【表 9】

表9

時点-24時間サンプルからのp値

イオン番号	m/z (Da) 保持時間(分)	p値
1	(265.2, 4.72)	0.0003368072
2	(785.5, 9.30)	0.0006770673
3	(685.1, 6.85)	0.0010222902
4	(608.4, 5.39)	0.0014633974
5	(141.1, 5.13)	0.0018265874
6	(652.5, 5.51)	0.0022097623
7	(228.0, 3.12)	0.0029411592
8	(660.1, 3.90)	0.0032802432
9	(235.1, 4.04)	0.0038917632
10	(287.1, 4.72)	0.0045802571
11	(141.2, 1.46)	0.0049063026
12	(553.3, 5.38)	0.0053961549
13	(114.2, 2.49)	0.0060009121
14	(490.3, 5.12)	0.0064288387
15	(142.0, -0.44)	0.0064784467
16	(428.3, 6.20)	0.0064784467
17	(564.4, 5.28)	0.0081876219
18	(678.8, 2.37)	0.0089256763
19	(155.1, 2.87)	0.0091072246
20	(377.2, 4.61)	0.0098626515
21	(221.0, 1.92)	0.0102589726
22	(463.2, 1.88)	0.0102589726
23	(142.2, 3.38)	0.0106568532
24	(231.0, -0.41)	0.0106568532
25	(256.2, 6.03)	0.0106568532
26	(597.2, 2.05)	0.0106568532
27	(638.8, 2.35)	0.0112041041
28	(800.6, 1.53)	0.0112041041
29	(385.3, 24.07)	0.0113535538
30	(578.4, 5.46)	0.0114707005
31	(352.3, 11.76)	0.0115864528
32	(858.2, 10.41)	0.0115864528
33	(889.7, 16.16)	0.0115864528
34	(190.1, 3.99)	0.0120870451
35	(493.3, 26.36)	0.0120870451
36	(608.3, 2.35)	0.0122930750
37	(958.8, 6.36)	0.0127655270
38	(235.0, 0.51)	0.0128665507
39	(739.5, 9.45)	0.0139994021
40	(525.2, 1.92)	0.0141261152
41	(372.4, 11.66)	0.0148592431
42	(415.3, 4.80)	0.0154439839

10

20

30

40

43	(439.2, 9.40)	0.0154583510
44	(819.0, 2.11)	0.0156979793
45	(459.3, 20.83)	0.0161386158
46	(372.2, 5.10)	0.0169489151
47	(875.4, 19.37)	0.0170124705
48	(989.2, 10.14)	0.0184799654
49	(179.0, 10.16)	0.0190685234
50	(231.0, 6.41)	0.0191486950
51	(460.9, 1.77)	0.0194721634
52	(813.5, 9.83)	0.0194721634
53	(274.2, 4.67)	0.0194863889
54	(158.2, 10.93)	0.0203661514
55	(676.7, 1.07)	0.0208642732
56	(171.2, 25.87)	0.0213201435
57	(520.4, 5.12)	0.0214439678
58	(523.3, 22.32)	0.0216203784
59	(329.0, 1.27)	0.0222231947
60	(585.2, 15.27)	0.0222231947
61	(534.3, 5.30)	0.0224713144
62	(349.2, 2.69)	0.0234305681
63	(263.2, 5.05)	0.0240107773
64	(278.1, 5.24)	0.0240107773
65	(425.9, 6.20)	0.0240107773
66	(575.4, 10.00)	0.0240107773
67	(649.3, 5.75)	0.0240107773
68	(152.1, 1.51)	0.0244163058
69	(785.1, 9.29)	0.0244163058
70	(509.3, 5.28)	0.0257388421
71	(525.4, 15.11)	0.0259747750
72	(261.2, 21.02)	0.0259960666
73	(914.1, 10.04)	0.0260109531
74	(465.3, 5.08)	0.0260926970
75	(433.3, 18.18)	0.0271021410
76	(300.0, 21.90)	0.0275140464
77	(811.6, 19.44)	0.0276109304
78	(710.5, 5.90)	0.0295828987
79	(569.2, 2.00)	0.0302737381
80	(388.3, 4.58)	0.0308414401
81	(173.1, 6.52)	0.0308972074
82	(266.7, 14.83)	0.0308972074
83	(286.2, 12.60)	0.0308972074
84	(619.3, 19.04)	0.0308972074
85	(682.6, 9.44)	0.0308972074
86	(717.3, 17.96)	0.0308972074
87	(920.6, 10.61)	0.0308972074
88	(988.4, 10.46)	0.0308972074
89	(271.1, 15.08)	0.0313675727
90	(740.5, 6.02)	0.0316777607

10

20

30

40

91	(839.6, 20.85)	0.0316777607
92	(610.9, 2.44)	0.0329765016
93	(179.1, 13.20)	0.0330555292
94	(701.4, 5.63)	0.0330555292
95	(175.1, 8.49)	0.0332024906
96	(279.0, 2.32)	0.0337986949
97	(670.4, 9.09)	0.0337986949
98	(415.3, 15.42)	0.0338750641
99	(183.1, 6.88)	0.0343045905
100	(160.1, 0.50)	0.0344826274
101	(459.3, 4.96)	0.0352364197
102	(305.2, 1.87)	0.0353424937
103	(216.2, 4.54)	0.0363303150
104	(603.3, 6.48)	0.0363303150
105	(914.1, 6.94)	0.0368261384
106	(205.1, 6.75)	0.0368844784
107	(446.3, 4.94)	0.0371476565
108	(513.1, 4.48)	0.0380144912
109	(676.0, 6.65)	0.0382429645
110	(366.1, 0.86)	0.0383351335
111	(227.9, -0.44)	0.0386073936
112	(641.4, 7.27)	0.0387953825
113	(395.2, 24.02)	0.0388820140
114	(929.6, 7.27)	0.0389610390
115	(371.3, 4.58)	0.0392271166
116	(402.2, 1.19)	0.0392271166
117	(127.0, 4.75)	0.0397364228
118	(193.0, 1.36)	0.0404560651
119	(194.0, 1.00)	0.0404560651
120	(379.3, 15.55)	0.0404560651
121	(495.3, 12.82)	0.0404560651
122	(823.4, 9.50)	0.0404560651
123	(235.1, 8.53)	0.0405335640
124	(476.4, 4.96)	0.0421855472
125	(472.5, 11.18)	0.0425955352
126	(693.1, 5.95)	0.0426922311
127	(274.1, 7.80)	0.0428211411
128	(402.2, 12.86)	0.0428660082
129	(746.8, 2.42)	0.0429101967
130	(801.0, 2.11)	0.0429101967
131	(366.7, 5.89)	0.0434178862
132	(458.4, 4.70)	0.0434178862
133	(369.4, 26.36)	0.0440035652
134	(601.0, 0.43)	0.0440035652
135	(249.2, 6.55)	0.0440434139
136	(666.4, 5.77)	0.0444571249
137	(415.4, 12.38)	0.0447164378
138	(652.1, 5.87)	0.0447164378

10

20

30

40

139	(472.2, 11.12)	0.0453906033
140	(441.4, 24.91)	0.0464361698
141	(575.4, 20.88)	0.0464361698
142	(393.3, 4.58)	0.0464768588
143	(620.7, 0.74)	0.0465716607
144	(842.9, 6.93)	0.0465716607
145	(685.4, 17.53)	0.0468826130
146	(476.3, 1.86)	0.0472378721
147	(399.2, 2.99)	0.0479645296
148	(211.1, 13.48)	0.0488051357
149	(357.3, 9.11)	0.0488051357
150	(313.2, 17.63)	0.0495881957

10

【表 1 0】

表10

時点48時間サンプルからのp値

イオン番号	m/z (Da) 保持時間(分)	p値
1	(845.2, 6.33)	0.001343793
2	(715.8, 7.68)	0.002669885
3	(745.7, 6.03)	0.002743002
4	(802.4, 8.16)	0.002822379
5	(648.5, -0.24)	0.003721455
6	(745.3, 6.02)	0.005142191
7	(608.4, 5.39)	0.005491954
8	(265.2, 4.72)	0.006272684
9	(505.3, 12.78)	0.006518681
10	(371.3, 4.58)	0.006931949
11	(261.2, 1.26)	0.008001346
12	(971.4, 10.51)	0.008726088
13	(152.1, 1.51)	0.009174244
14	(685.1, 6.85)	0.009704974
15	(456.4, 9.80)	0.010451432
16	(214.2, 15.68)	0.010792220
17	(446.0, 2.54)	0.010792220
18	(346.1, 7.46)	0.011152489
19	(227.0, 23.11)	0.011834116
20	(407.2, 1.17)	0.011946593
21	(435.3, 19.92)	0.011946593
22	(451.3, 4.94)	0.012261329
23	(274.1, 7.80)	0.012266073
24	(869.0, 9.70)	0.012303709
25	(274.2, 4.67)	0.012859736
26	(789.4, 6.11)	0.012890139
27	(576.4, 3.29)	0.013087923
28	(930.0, 9.75)	0.013087923

20

30

40

【 0 1 1 1】

29	(512.4, 10.44)	0.014315178
30	(878.9, 7.28)	0.014513409
31	(503.3, 5.12)	0.015193810
32	(180.1, 4.54)	0.015226001
33	(209.1, 5.03)	0.015254389
34	(616.2, 11.90)	0.016782325
35	(443.3, 3.41)	0.017490379
36	(572.6, 4.30)	0.017654283
37	(931.9, 6.72)	0.018138469
38	(966.4, 10.49)	0.019031437
39	(541.3, 5.12)	0.019316716
40	(470.3, 10.72)	0.019821985
41	(281.3, 16.88)	0.020436455
42	(407.2, 4.72)	0.021104001
43	(627.2, 2.48)	0.021491454
44	(313.2, 6.31)	0.022912878
45	(173.2, 15.68)	0.023189016
46	(675.6, 5.75)	0.023820433
47	(137.2, 9.60)	0.023895386
48	(357.2, 5.65)	0.023895386
49	(372.0, 0.62)	0.023895386
50	(635.3, 2.38)	0.023895386
51	(743.8, 4.55)	0.023895386
52	(185.2, 6.29)	0.024742907
53	(930.4, 7.60)	0.024770578
54	(564.4, 5.28)	0.024811749
55	(415.2, 9.09)	0.025574438
56	(697.3, 16.10)	0.025714289
57	(657.3, 2.49)	0.025825394
58	(996.1, 9.94)	0.026026402
59	(185.0, 0.10)	0.027530406
60	(333.1, 2.00)	0.027840095
61	(611.3, 6.59)	0.028096875
62	(283.3, 18.53)	0.028392609
63	(506.3, 8.10)	0.028392609
64	(726.4, 5.67)	0.028392609
65	(397.3, 20.91)	0.029361285
66	(311.9, 2.10)	0.029433328
67	(473.3, 8.15)	0.029433328
68	(490.2, 8.85)	0.029433328
69	(493.3, 22.99)	0.029433328
70	(577.2, 3.56)	0.029433328
71	(653.7, 6.16)	0.029433328
72	(757.5, 16.28)	0.029433328
73	(819.0, 2.11)	0.029433328
74	(853.5, 13.13)	0.029433328
75	(889.2, 6.42)	0.029433328
76	(929.6, 10.60)	0.029433328

10

20

30

40

77	(963.3, 9.70)	0.029433328
78	(982.1, 9.39)	0.029433328
79	(446.3, 4.94)	0.030176399
80	(959.5, 10.86)	0.030176399
81	(169.1, 5.03)	0.030177290
82	(906.7, 9.75)	0.030212739
83	(772.1, 7.79)	0.030482971
84	(857.0, 9.70)	0.030966151
85	(861.8, 9.74)	0.030966151
86	(377.2, 12.32)	0.031285164
87	(229.2, -0.79)	0.031539774
88	(229.2, 2.39)	0.031539774
89	(740.4, 9.58)	0.031759640
90	(958.3, 9.66)	0.031759640
91	(739.5, 18.01)	0.032714845
92	(377.2, 4.61)	0.032818612
93	(144.0, 0.25)	0.032941894
94	(459.3, 4.96)	0.033735985
95	(715.8, 4.37)	0.034116302
96	(649.0, 2.13)	0.034332004
97	(776.3, 6.78)	0.034520017
98	(827.1, 9.58)	0.034662245
99	(439.2, 9.40)	0.035385909
100	(376.0, 2.11)	0.038036916
101	(734.6, 7.21)	0.038036916
102	(402.2, 1.19)	0.038177664
103	(740.5, 6.02)	0.038356830
104	(502.5, 4.01)	0.038481929
105	(694.4, 6.02)	0.039047025
106	(331.0, 0.74)	0.039943461
107	(302.1, 4.44)	0.040965049
108	(836.1, 8.31)	0.041276236
109	(909.4, 9.75)	0.041642229
110	(358.0, 2.13)	0.041676687
111	(502.2, 4.55)	0.042049098
112	(302.2, 0.79)	0.042062826
113	(936.9, 9.51)	0.042143408
114	(492.2, 1.36)	0.042286848
115	(204.2, 5.03)	0.043172669
116	(701.4, 5.63)	0.044132315
117	(373.3, 24.05)	0.045041891
118	(657.4, 5.53)	0.045102516
119	(357.3, 15.86)	0.045170280
120	(670.9, 6.71)	0.045249625
121	(850.0, 7.56)	0.046346695
122	(576.4, 16.02)	0.046573286
123	(670.4, 9.09)	0.046609659
124	(578.4, 5.46)	0.047297957

10

20

30

40

125	(525.3, 5.12)	0.047503607
126	(926.0, 6.12)	0.047503607
127	(987.3, 9.56)	0.047882538
128	(231.0, -0.41)	0.048437237
129	(608.3, 2.35)	0.048607203
130	(966.7, 10.60)	0.048825822

【 0 1 1 4 】

10

あるいは、ノンパラメトリック検定（例えば、Wilcoxon符号付順位検定）を用いて、敗血症へ進行しつつある集団における特性の漸進的出現および消滅に基づく特性に対するp値を見出すことができる。この検定の形態においては、所与の特性に対する基線値を、敗血症およびSIRSグループに対する研究に入る時間からのデータ（第1日サンプル）を用いて、最初に測定する。次いで敗血症とSIRSサンプルの特性強度を、例えば、時点 - 48時間サンプルと比較して、特性強度がその基線値から増加するかまたは減少するかどうかを決定する。最後に、p値を、敗血症集団対SIRS集団における特性強度の基線からの差に割付ける。次の表11～13に掲げたp値は、これらの基線からの差をp値で測定して得たものである。

【 表 1 1 】

20

表11

ベースラインからの差の特性に対するp値:時点0時間サンプル

イオン番号	m/z (Da) 保持時間 (分)	p値
1	(991.7, 16.6)	0.000225214
2	(592.4, 15.69)	0.001008201
3	(733.5, 4.55)	0.001363728
4	(173.1, 23.44)	0.001696095
5	(763.2, 16.6)	0.001851633
6	(932.2, 6.72)	0.002380877
7	(842.6, 10.11)	0.002575890
8	(295.9, 15.78)	0.002799236
9	(512.4, 10.44)	0.004198319
10	(551.4, 24.89)	0.005132229
11	(167.1, 10.99)	0.005168091
12	(857.8, 8.21)	0.005209485
13	(763.4, 19.81)	0.005541078
14	(931.9, 6.72)	0.006142506
15	(167.2, 14.42)	0.006349154
16	(510.4, 17.91)	0.006427070
17	(295.3, 16.1)	0.007165849
18	(353.2, 7.38)	0.007255100

30

40

【 0 1 1 5 】

19	(653, 6.71)	0.007848203
20	(730.4, 6.54)	0.008402925
21	(142, 0.44)	0.008578959
22	(331.7, 19.61)	0.008807931
23	(386.3, 9.47)	0.009227968
24	(524.4, 19.33)	0.010256841
25	(741.5, 23.22)	0.010329009
26	(272.2, 6.49)	0.010345274
27	(448.3, 9.24)	0.010666648
28	(713.5, 21.99)	0.011150954
29	(353.3, 22.38)	0.011224096
30	(457.2, 0.88)	0.011653586
31	(708.9, 0.37)	0.012197946
32	(256.2, 6.03)	0.013251532
33	(721.4, 23.49)	0.014040014
34	(496.4, 16.6)	0.014612622
35	(634.9, 27.04)	0.015093015
36	(663.3, 2.06)	0.015093015
37	(679.4, 5.92)	0.015176669
38	(521.4, 23.84)	0.015526731
39	(358.3, 4.4)	0.015795031
40	(409.2, 6.95)	0.015875221
41	(537.3, 23)	0.016202704
42	(875.4, 19.37)	0.016372468
43	(875.9, 10.08)	0.016391836
44	(265.2, 9.37)	0.016924737
45	(450.3, 11.99)	0.017293769
46	(329, 1.27)	0.017732659
47	(534.4, 10.53)	0.018580510
48	(616.2, 11.9)	0.018703298
49	(177, 0.93)	0.018855039
50	(772.1, 16.51)	0.018991142
51	(424.2, 6.12)	0.019195215
52	(277.3, 21.72)	0.020633230
53	(333.2, 7.39)	0.020898404
54	(742.8, 4.02)	0.021093249
55	(428.3, 6.2)	0.021697014
56	(946, 10.49)	0.021935440
57	(970.5, 7)	0.021999796
58	(281.7, 19.54)	0.022055564
59	(568.4, 15.49)	0.022208535
60	(700.3, 9.4)	0.022500138
61	(118.2, 5.26)	0.022773904
62	(601.3, 5.46)	0.023578505
63	(818.3, 7.18)	0.023788872
64	(799.4, 9.64)	0.023906673
65	(244.1, 2.22)	0.024125162
66	(145.1, 3.99)	0.024385288

10

20

30

40

67	(328.8, 19.98)	0.024385288
68	(342.4, 13.41)	0.025034251
69	(356.2, 5.6)	0.025034251
70	(321.3, 19.96)	0.025128604
71	(523.3, 13.8)	0.025164665
72	(504.3, 15.49)	0.025894254
73	(842.3, 10.76)	0.026070176
74	(585.3, 25.35)	0.026196933
75	(176.1, 10.29)	0.027193290
76	(399.3, 27.26)	0.027193290
77	(761.8, 7.89)	0.027193290
78	(909.8, 9.52)	0.027193290
79	(291.2, 12.57)	0.029135281
80	(715.8, 7.68)	0.030440991
81	(546.4, 19.33)	0.030479818
82	(795.5, 20.72)	0.030479818
83	(321, 19.53)	0.030693238
84	(746.8, 10.2)	0.030888031
85	(831.5, 20.87)	0.030888031
86	(872.9, 11.6)	0.030888031
87	(598, 8.58)	0.031026286
88	(407.2, 12.07)	0.031941032
89	(645.3, 13.42)	0.031941032
90	(662.1, 8.16)	0.031941032
91	(179, 10.16)	0.032126841
92	(779.5, 19.79)	0.032301988
93	(171.2, 25.87)	0.032868402
94	(979.6, 10.14)	0.033098647
95	(245.2, 22.24)	0.033117202
96	(370.3, 2.3)	0.033696034
97	(433.3, 5.29)	0.033696034
98	(771.4, 10.01)	0.033696034
99	(876.3, 9.94)	0.033696034
100	(893, 7.09)	0.033919037
101	(669.2, 2.13)	0.034234876
102	(643.3, 5.67)	0.034557232
103	(991.3, 9.72)	0.035680492
104	(577.5, 16.48)	0.036136938
105	(820, 6.38)	0.036179853
106	(856.6, 10.29)	0.036179853
107	(453.2, 6.62)	0.036689053
108	(652.1, 5.87)	0.037082670
109	(944.8, 9.65)	0.037337126
110	(494.4, 14.75)	0.037526457
111	(185, 11.17)	0.037568360
112	(229.2, 0.79)	0.037574432
113	(245.1, 11.44)	0.038031041
114	(279.3, 20.72)	0.038253242

10

20

30

40

115	(781.5, 20.04)	0.038253242
116	(409.4, 22.56)	0.038673618
117	(315.2, 14.29)	0.039895232
118	(759.5, 9.33)	0.040499878
119	(995.1, 9.94)	0.040516802
120	(848.3, 9.66)	0.040554157
121	(263.3, 22.26)	0.041183545
122	(267.7, 16.55)	0.041183545
123	(544.4, 15.56)	0.041183545
124	(617.5, 17.71)	0.041406719
125	(411.5, 1.06)	0.041454989
126	(597.4, 11.4)	0.041454989
127	(771.4, 6.02)	0.041454989
128	(901.9, 1.03)	0.041454989
129	(415.2, 9.09)	0.041542794
130	(430.3, 9.1)	0.041922297
131	(414.3, 4.29)	0.043298568
132	(414.9, 5.86)	0.043427801
133	(444.2, 6)	0.043665836
134	(505.3, 12.78)	0.043665836
135	(231, 0.41)	0.043722631
136	(370.3, 10.79)	0.044296546
137	(653.5, 19.99)	0.044296546
138	(291.7, 15.37)	0.044815129
139	(531.3, 21.48)	0.044870846
140	(715.4, 5.89)	0.044985107
141	(327.3, 16.98)	0.045218533
142	(499.4, 15.11)	0.046077647
143	(766.2, 15.77)	0.046332971
144	(664.2, 11.84)	0.047191074
145	(567.4, 20.79)	0.047549465
146	(809.6, 21.33)	0.047600425
147	(393.3, 21.08)	0.048014243
148	(754.6, 7.21)	0.048520560
149	(298.3, 24.36)	0.049732041
150	(883.3, 6.69)	0.049768492
151	(468.3, 13.44)	0.049813626
152	(665.4, 15.46)	0.049918030

10

20

30

【表 1 2】

表12

ベースラインからの差の特性に対するp値:時点-24時間サンプル

イオン番号	m/z(Da) 保持時間(分)	p値
1	(875.4, 19.37)	0.0006856941
2	(256.2, 6.03)	0.0009911606
3	(228, 3.12)	0.0014153532
4	(227.9, 0.44)	0.0015547019
5	(879.8, 4.42)	0.0025072593
6	(858.2, 10.41)	0.0029384997
7	(159, 2.37)	0.0038991631
8	(186.9, 2.44)	0.0045074080
9	(609.1, 1.44)	0.0047227895
10	(996.1, 9.94)	0.0058177265
11	(430.7, 4.21)	0.0063024974
12	(141.1, 5.13)	0.0068343584
13	(839.6, 20.85)	0.0072422001
14	(956.1, 10.62)	0.0080620376
15	(113.2, 0.44)	0.0081626136
16	(428.3, 6.2)	0.0081962770
17	(802.9, 0.39)	0.0081962770
18	(819, 2.11)	0.0081968739
19	(366.1, 0.86)	0.0084072673
20	(993.5, 9.39)	0.0084773116
21	(919.5, 9.63)	0.0098988701
22	(680.6, 7.39)	0.0105489986
23	(523.3, 22.32)	0.0105995251
24	(668.3, 8.45)	0.0112292667
25	(463.2, 1.88)	0.0113722034
26	(259, 11.71)	0.0115252694
27	(889.7, 16.16)	0.0115864528
28	(810.4, 7.42)	0.0119405153
29	(300, 21.9)	0.0123871653
30	(141.2, 1.46)	0.0124718161
31	(785.5, 9.3)	0.0126735996
32	(660.1, 3.9)	0.0131662199
33	(575.4, 10)	0.0133539242
34	(398.2, 8.89)	0.0133977345
35	(678.8, 2.37)	0.0134811753
36	(779.5, 19.79)	0.0152076628
37	(190.1, 3.99)	0.0153485356
38	(746.8, 2.42)	0.0153591871
39	(407.2, 7.81)	0.0154972293
40	(265.2, 9.37)	0.0163877868
41	(447.8, 6.29)	0.0163877868
42	(472.5, 11.18)	0.0166589145

10

20

30

40

【 0 1 1 8 】

43	(951.9, 10.21)	0.0169717792
44	(138.2, 10.13)	0.0170020893
45	(739.5, 9.45)	0.0171771560
46	(999, 7.71)	0.0177981470
47	(472.2, 11.12)	0.0178902225
48	(138.1, 1.89)	0.0180631050
49	(842.9, 6.93)	0.0189332371
50	(717.3, 17.96)	0.0193107546
51	(245.2, 5.23)	0.0201247940
52	(666.4, 9.29)	0.0211733529
53	(820, 6.38)	0.0216512533
54	(991.7, 9.21)	0.0219613529
55	(177, 0.93)	0.0223857280
56	(488.3, 9.68)	0.0224061094
57	(119.1, 9.19)	0.0224206599
58	(278.1, 5.24)	0.0240107773
59	(409.2, 6.95)	0.0256235918
60	(369.2, 3.37)	0.0259379108
61	(482.4, 19.26)	0.0261591305
62	(806.6, 21.29)	0.0269790713
63	(637.9, 7.43)	0.0273533420
64	(373.3, 11.45)	0.0277220597
65	(264.2, 8.83)	0.0282234106
66	(909.7, 6.36)	0.0282234106
67	(747.4, 9.38)	0.0287012166
68	(832.9, 6.21)	0.0289271134
69	(155.1, 2.87)	0.0289347031
70	(977.7, 9.56)	0.0298654782
71	(610.9, 2.44)	0.0303741714
72	(235.1, 4.04)	0.0303830303
73	(685.1, 6.85)	0.0303830303
74	(670.4, 9.09)	0.0307328580
75	(346.1, 12.11)	0.0308972074
76	(217.2, 8.66)	0.0309517132
77	(770.9, 16.6)	0.0310937661
78	(163.2, 6.31)	0.0313614024
79	(392.3, 10)	0.0317350792
80	(469.7, 5.98)	0.0317350792
81	(470, 6.32)	0.0317350792
82	(794.9, 9.76)	0.0317350792
83	(357.3, 18.91)	0.0318983292
84	(303.7, 15.73)	0.0325397156
85	(221, 1.92)	0.0328080364
86	(999.5, 7.28)	0.0330940901
87	(637.3, 18.59)	0.0335078063
88	(331, 0.74)	0.0336148466
89	(978.8, 6.72)	0.0338444022
90	(271.1, 15.08)	0.0347235687

10

20

30

40

91	(801, 2.11)	0.0348606916
92	(599.5, 21.95)	0.0358839090
93	(769.4, 10.46)	0.0371510791
94	(914.1, 6.94)	0.0375945952
95	(363, 26.16)	0.0381998666
96	(235.1, 8.53)	0.0382752828
97	(273.2, 6.31)	0.0390486612
98	(250.1, 14.23)	0.0401201887
99	(585.2, 15.27)	0.0406073368
100	(276.2, 5.27)	0.0414046782
101	(183.1, 6.88)	0.0419461253
102	(430.3, 9.1)	0.0421855472
103	(229.2, 0.79)	0.0424445226
104	(811.6, 19.44)	0.0438285232
105	(126.2, 4.02)	0.0439140255
106	(708.5, 15.79)	0.0439143789
107	(127, 4.75)	0.0442108301
108	(338.2, 7.89)	0.0444291108
109	(391.3, 14.55)	0.0444291108
110	(714.6, 14.02)	0.0444291108
111	(665.3, 9.58)	0.0446481623
112	(875.7, 19.83)	0.0446481623
113	(676, 6.65)	0.0447614386
114	(695.1, 2.71)	0.0448433123
115	(480.2, 8.03)	0.0451624233
116	(754.6, 7.21)	0.0454753333
117	(494.9, 19.41)	0.0454916992
118	(785.1, 9.29)	0.0455064285
119	(265.2, 4.72)	0.0456621220
120	(771.9, 24.52)	0.0460254955
121	(467.2, 8.55)	0.0464130076
122	(869.9, 10.55)	0.0464539626
123	(479.3, 24.87)	0.0473472790
124	(380.3, 24.05)	0.0475242732
125	(194.1, 6.48)	0.0475341652
126	(262.6, 5.7)	0.0475341652
127	(694.2, 11.76)	0.0475341652
128	(695.9, 4.32)	0.0475341652
129	(660.8, 2.32)	0.0475865516
130	(958.8, 6.36)	0.0482703924
131	(504.3, 15.49)	0.0484159645

10

20

30

40

【表 1 3】

表13

ベースラインからの差の特性に対するp値: 時点-48時間サンプル

イオン番号	m/z(Da) 保持時間(分)	p値
1	(715.8, 7.68)	0.0005303918
2	(919.5, 9.63)	0.0012509535
3	(802.4, 8.16)	0.0016318638
4	(922.5, 7.27)	0.0023943584
5	(741.5, 23.22)	0.0038457139
6	(875.4, 19.37)	0.0044466656
7	(878.9, 7.28)	0.0052374088
8	(996.1, 9.94)	0.0060309508
9	(295.9, 15.78)	0.0070608315
10	(521.4, 23.84)	0.0075730074
11	(676, 6.65)	0.0075742521
12	(703.9, 4.35)	0.0075743621
13	(716.2, 6.62)	0.0078671775
14	(346.1, 7.46)	0.0080100576
15	(551.4, 24.89)	0.0086803932
16	(415.2, 9.09)	0.0088869428
17	(182.1, 2.44)	0.0114906565
18	(310.3, 19.13)	0.0121106698
19	(428.3, 6.2)	0.0124220037
20	(908.6, 10.83)	0.0127529218
21	(715.8, 4.37)	0.0129735339
22	(444.3, 2.8)	0.0135088012
23	(753.3, 9.34)	0.0140485313
24	(779.5, 19.79)	0.0149169860
25	(211.1, 13.48)	0.0149614082
26	(285.2, 19.8)	0.0155513781
27	(441.4, 19.09)	0.0169697745
28	(483.3, 6.17)	0.0171647510
29	(488.3, 6.38)	0.0172240677
30	(616.2, 11.9)	0.0176526391
31	(861.8, 9.74)	0.0185440613
32	(485.3, 23.17)	0.0186867970
33	(435.1, 4.14)	0.0193706655
34	(612.3, 16.87)	0.0193706655
35	(362.3, 5.65)	0.0194196263
36	(227, 23.11)	0.0204130271
37	(883.2, 9.76)	0.0204386696
38	(229.2, 0.79)	0.0205101165
39	(643.3, 5.67)	0.0210117164
40	(980.6, 7.44)	0.0215182605
41	(795.5, 20.72)	0.0218437599
42	(577.2, 3.56)	0.0224776501

10

20

30

40

【 0 1 2 0】

43	(152.1, 1.51)	0.0233549892
44	(525.4, 15.11)	0.0234730657
45	(435.3, 19.92)	0.0235646539
46	(299.2, 25.54)	0.0237259148
47	(612.9, 0.36)	0.0245420186
48	(505.3, 12.78)	0.0245629232
49	(986.7, 7.42)	0.0248142595
50	(719.2, 6.07)	0.0252229441
51	(562.3, 19.13)	0.0252471150
52	(552.4, 22.8)	0.0254361708
53	(353.2, 19.3)	0.0266840298
54	(575.4, 16.74)	0.0275127383
55	(845.2, 6.33)	0.0291304640
56	(633.7, 6.14)	0.0301224895
57	(519.3, 13.32)	0.0301986537
58	(205.1, 13.28)	0.0306513410
59	(317.9, 1.41)	0.0306513410
60	(388.3, 9.86)	0.0306513410
61	(471.3, 26.3)	0.0306513410
62	(723.2, 6.69)	0.0320817369
63	(912.5, 10.13)	0.0320817369
64	(965.2, 2.77)	0.0320817369
65	(718.9, 5.76)	0.0322905214
66	(363, 26.16)	0.0330856794
67	(897.1, 9.53)	0.0331382847
68	(227.3, 6.92)	0.0332507087
69	(778.2, 14.75)	0.0335555992
70	(321, 2.35)	0.0337995708
71	(447.8, 6.29)	0.0343295019
72	(536.1, 4.09)	0.0343295019
73	(653.5, 19.99)	0.0343565954
74	(667.4, 21.32)	0.0343565954
75	(982.7, 9.73)	0.0352875093
76	(789.4, 6.11)	0.0364395580
77	(505.3, 18.48)	0.0369258233
78	(277, 0.2)	0.0369277075
79	(285.3, 12.09)	0.0382728484
80	(739.5, 18.01)	0.0382728484
81	(838.9, 0.39)	0.0382728484
82	(400.2, 5.79)	0.0384511838
83	(883.6, 7.04)	0.0384732436
84	(604.3, 19.85)	0.0411740329
85	(287.1, 4.72)	0.0412206143
86	(549.9, 4.23)	0.0415068077
87	(879.8, 4.42)	0.0415426686
88	(721.7, 20.36)	0.0417134604
89	(711.4, 16.81)	0.0417360498
90	(982.1, 9.39)	0.0419790105

10

20

30

40

91	(971.4, 10.51)	0.0432043627
92	(112.7, 1.05)	0.0452851799
93	(503.3, 14.33)	0.0453240047
94	(173.1, 23.44)	0.0466828436
95	(283.1, 4.96)	0.0466865226
96	(637.4, 6.78)	0.0467959828
97	(597.4, 15.92)	0.0471002889
98	(813.5, 9.83)	0.0480402523
99	(444.2, 6)	0.0486844297
100	(448.3, 9.24)	0.0486916088
101	(502.5, 4.01)	0.0493775335
102	(854.2, 5.79)	0.0493775335

10

【0122】

実施例2：定量的液体クロマトグラフィ-質量分析計/質量分析計(LC-MS/MS)を用いるタンパク質バイオマーカーの同定

2.1. 受領して分析したサンプル

上記のように、参照バイオマーカープロファイルを、第1集団を表す15患者(「SIRSグループ」)およびSIRSを発生して敗血症へ進行した第2集団を表す15患者(「敗血症グループ」)から得た。血液を患者から第1日、時点0、および時点-48時間に採取した。この場合、患者からの50~75 μ L血漿サンプルを4バッチ：すなわちSIRS陽性であった5個体および10個体の2バッチ、ならびに敗血症陽性であった5個体および10個体の2バッチにプールした。それぞれのプールしたバッチからさらに6サンプルを分析した。

20

【0123】

2.2. サンプル調製

血漿サンプルを最初に免疫枯渇させて豊富なタンパク質、特に、一緒にサンプル中のタンパク質のほぼ85%(wt%)を構成するアルブミン、トランスフェリン、ハプトグロブリン、アンチトリプシン、IgG、およびIgAを除去した。免疫枯渇は、Multiple Affinity Removal System(多重アフィニティ除去システム)カラム(Agilent Technologies, Palo Alto, California)を用いて実施し、製造業者の指示書に従って使用した。上記6タンパク質の少なくとも95%を、血漿サンプルからこのシステムを用いて除去した。例えば、わずかにほぼ0.1%のアルブミンしか枯渇したサンプル中に残らなかった。サンプル中に残ったわずかに8%と見積られるタンパク質にはIgMおよび α -2マクログロブリンなどのタンパク質が高存在量で残存した。次いで分画した血漿サンプルを変性し、還元し、アルキル化し、そしてトリプシンを用いて、当技術分野で周知の方法を使って消化した。ほぼ2mgの消化したタンパク質をそれぞれのプールしたサンプルから得た。

30

【0124】

2.3. 多次元LC/MS

トリプシン消化後のペプチドを次いでLCカラムを用いて分画し、LC/MS/MS配置で構成したAgilent MSD/トラップESI-イオントラップ質量分析計より分析した。消化したタンパク質の1mgを10 μ L/分でマイクロフロー C_{18} 逆相(RP1)カラムにアプライした。RP1カラムを直列で強カチオン交換(SCX)分画カラムに、そしてこれを順に C_{18} 逆相トラップカラムに結合した。サンプルを0~10%ACNの第1勾配でRP1カラムにアプライして、ペプチドをRP1カラム上で分画した。ACN勾配に続いて10mM塩バッファー溶出を行い、そしてさらにそのペプチドをSCXカラムと結合する画分と溶出画分に分画し、そして溶出画分はトラップカラム中に固定した。次いで、トラップカラムを、SCXカラムとのその操作しうる接続部から取り外し、他の C_{18} 逆相カラム(RP2)との操作しうる接続部に接続した。トラップカラム中に固定された画分をトラップカラムからRP2カラムへ0~10%ACNの勾配により300nL/分にて溶出した。RP2カラムを、1000~1500Vのスプレー電圧で操作しているAgilent MSD/ト

40

50

ラップESI-イオントラップ質量分析計と操作しうる形で連結した。次いで、このサイクル（RPI-SCX-トラップ-RP2）を繰返して、残りのペプチドを0～80%の全ACN%範囲および1Mまでの塩濃度を用いて分画しかつ分離した。他の好適なLC/MS/MSの配置構成を用いて、本発明に有用であるバイオマーカープロファイルを作製してもよい。質量スペクトルは200～2200Daのm/z範囲で作製した。データに依存するスキャンと動的排除を適用してより高い動的範囲を達成した。図6はLC/MSおよびLC/MS/MSを用いて作製した代表的なバイオマーカープロファイルを示す。

【0125】

2.4. データ解析と結果

MS/MSモードで分析した全てのサンプルに対してほぼ150,000件のスペクトルを得たが、これはほぼ1.5ギガバイトの情報と等価であった。全体で、ほぼ50ギガバイトの情報を収集した。スペクトルは、Spectrum Mill v 2.7ソフトウェア（著作権、2003 Agilent Technologies, Inc.）を用いて分析した。MS-タグデータベース検索アルゴリズム（Millennium Pharmaceuticals）を用いて、MS/MSスペクトルを、ヒトの非重複（human non-redundant）タンパク質の米国国立生物技術情報センター（National Center for Biotechnology Information; NCBI）データベースと対合した。95%信頼度と等価のカットオフスコアを用いて、対合したペプチドを実証し、次いでこれをアセンブルしてサンプル中に存在するタンパク質を同定した。本方法を用いて検出可能であったタンパク質は血漿中にほぼ1ng/mLの濃度で存在し、ほぼ6のオーダーの量の血漿濃度の動的範囲をカバーする。

【0126】

血漿中に検出されたタンパク質の存在量の半定量的評価は、タンパク質に対して「ポジティブ」である質量スペクトルの数を決定することによって得た。ポジティブであるためには、イオン特性はスペクトル中の所与のm/z値において、検出しうるだけノイズより高い強度を有する。一般的に、血漿中でより高いレベルで発現されるタンパク質は、より多くのスペクトル中のポジティブなイオン特性またはイオン特性のセットとして検出可能であろう。このタンパク質濃度の尺度を用いて、様々なタンパク質が、SIRSグループ対敗血症グループで示差的に発現されることは明らかである。「上方調節された」検出タンパク質のうちの様々なタンパク質を図7Aおよび7Bに示したが、ここで上方調節されたタンパク質は敗血症グループにおいてSIRSグループより高いレベルで発現されたものである。図7Aから、タンパク質が発現されるレベルは経時的に、図4に示した#21（437.2Da、1.42分）と同じ様式で変化しうる。例えば、共にセリン（またはシステイン）プロテイナーゼインヒビターに構造的に類似しているGenBank受託番号AAH15642およびNP000286を有するタンパク質は、経時的に敗血症陽性集団中で漸進的により高いレベルにて発現される一方、これらはSIRS陽性集団中では比較的一定量だけ発現される。これらのタンパク質の高レベルの出現、そして特に個体における経時的に漸進的なより高い発現は、これらが敗血症発症の予測因子であることを予想させる。敗血症陽性集団において経時的に下方調節された様々なタンパク質を、図8Aおよび8Bに示した。タンパク質のいくつか、例えばGenBank受託番号NP_079216に示される配列を有する無名のタンパク質の発現は、その発現が敗血症患者において減少しても、SIRS患者においては漸進的に増加するか比較的高いレベルに留まる。これらのタンパク質は、SIRSを診断するだけでなく敗血症の発症を予測するのにも特に有用なバイオマーカーでありうることを予想させる。

【0127】

実施例3：抗体アレイを利用するバイオマーカーの同定

3.1. 受領して分析したサンプル

参照バイオマーカープロファイルを、SIRSグループおよび敗血症グループに対して確立した。血液サンプルをそれぞれの研究グループから24時間毎に採取した。敗血症グループからのサンプルは、研究に入った日（第1日）、敗血症の臨床的疑いに先立つほぼ48時間前（時点-48時間）、および敗血症の発症の臨床的疑いの日（時点0）に採取したサンプルを含んだ。この実施例において、時点0で分析したSIRSグループと敗血症グループは14個体および11個体をそれぞれ含む一方、時点-48時間で分析したSIRSグループと敗血症グ

10

20

30

40

50

ループは10個体および11個体をそれぞれ含んだ。

【0128】

3.2. 多重分析

それぞれのサンプル中のバイオマーカーのセットを米国特許第5,981,180号（「'180特許」）を用いて同時にリアルタイムで分析したが、上記特許は本明細書に参照によりその全て、そして特に一般的技法、ビーズ技術、システムハードウェアおよび抗体検出のその教示が組み入れられる。'180特許に記載のイムノアッセイは、本発明の方法に使用することができるイムノアッセイを代表する。さらに、本明細書に使用されるバイオマーカーは、本発明の方法に使用される利用しうるバイオマーカーの範囲を限定することを意味するものでない。この分析のために、色々な微粒子のセットから構成される微粒子のマトリックスを合成した。それぞれの微粒子のセットは、微粒子表面上に固定された数千種の異なる抗体捕捉試薬分子を有し、2種の蛍光染料の様々な量を組込むことによりカラーコードを付した。2種の蛍光染料の比はそれぞれの微粒子のセットに対して異なる発光スペクトルを提供し、様々な微粒子のセットをプールした後のあるセット内の微粒子の同定を可能にした。米国特許第6,268,222号および第6,599,331号もまた、本明細書に参照によりその全て、そして特に多重分析のための微粒子を標識する様々な方法のそれらの教示が組み入れられる。

10

【0129】

標識したビーズのセットをプールし、研究に用いる個体からの血漿サンプルと組合わせた。標識したビーズは、蛍光体標識を励起するレーザービームによってそれぞれの微粒子を問合せるフローデバイスを通して、単一ファイルを通過させることにより同定した。次いで光学検出器がそれぞれのビーズの発光スペクトルを測定してビーズを適当なセットに分類する。それぞれの微粒子のセットに対するそれぞれの抗体捕捉試薬は同定されているので、それぞれの抗体特異性はフローデバイスを通過する個々の微粒子と対合する。米国特許第6,592,822号もまた、本明細書に参照によりその全て、そして特にこの多重分析に利用しうる多重分析診断システムのその教示が組み入れられる。

20

【0130】

所与の微粒子のセットと結合した分析質の量を決定するために、レポーター分子を加え、レポーター分子がそれぞれの分析質と結合した抗体と複合体を形成するようにした。本実施例において、レポーター分子は蛍光体標識した二次抗体であった。レポーター上の蛍光体は異なる励起波長を有する二次レーザーにより励起され、二次抗体上の蛍光体標識が微粒子を標識するために用いた蛍光体から識別されうるようにする。第2の光学検出器は、捕捉抗体が結合した分析質と複合化した二次抗体上の蛍光体標識からの発光を測定して二次抗体の量を決定した。この方法によって、ビーズに捕捉された多重分析質の量を迅速かつリアルタイムに単一反応で測定することができる。

30

【0131】

3.3. データ解析と結果

それぞれのサンプルに対して、162種の異なる抗体と結合した分析質の濃度を測定した。この実施例においては、それぞれの分析質がバイオマーカーであり、そしてサンプル中のそれぞれの濃度がバイオマーカーの特性であってもよい。バイオマーカーを、Rules Based Medicine of Austin (Texas) から市販される下表14に掲げた様々な162種の抗体試薬について分析した。抗体試薬を、(1)血液の循環タンパク質バイオマーカー成分、(2)様々な病原体に関係がある分子と通常結合する循環抗体（示した通り、それぞれのバイオマーカーに関係がある病原体により同定した）、または(3)様々な病状に関係がある自己抗体バイオマーカーのいずれかと特異的に結合するとして分類した。

40

【表 1 4】

(1)循環血清成分

α-フェトプロテイン	
アポリポタンパク質 A1	
アポリポタンパク質 CIII	
アポリポタンパク質 H	
β-2 ミクログロブリン	
脳由来神経栄養因子	
補体 3	
癌抗原 125	10
癌胎児抗原(CEA)	
クレアチンキナーゼ-MB	
コルチコトロピン放出因子	
C 反応性タンパク質	
内皮好中球活性化ペプチド-78(ENA-78)	
脂肪酸結合タンパク質	
因子 VII	
フェリチン	
フィブリノーゲン	
成長ホルモン	20
顆粒球マクロファージコロニー刺激因子	
グルタチオン S-トランスフェラーゼ	
細胞間接着分子 1(ICAM 1)	
免疫グロブリン A	
免疫グロブリン E	
免疫グロブリン M	
インターロイキン-10	
インターロイキン-12 p 40	
インターロイキン-12 p 70	
インターロイキン-13	
インターロイキン-15	30
インターロイキン-16	
インターロイキン-18	
インターロイキン-1α	
インターロイキン-1β	
インターロイキン-2	
インターロイキン-3	
インターロイキン-4	
インターロイキン-5	
インターロイキン-6	
インターロイキン-7	40
インターロイキン-8	
インスリン	
レプチン	
リポタンパク質(a)	
リンホトキシン	
マクロファージ化学誘引タンパク質-1(MCP-1)	
マクロファージ由来ケモカインイン(MDC)	
マクロファージ炎症性タンパク質-1β(MIP-1β)	

マトリックスメタロプロテイナーゼ-3 (MMP-3)	
マトリックスメタロプロテイナーゼ-9 (MMP-9)	
ミオグロビン	
前立腺酸性ホスファターゼ	
前立腺特異抗原、フリー	
RANTES (Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) ケモカイン	
血清アミロイド P	
幹細胞因子	
血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (SGOT)	10
サイロキシン結合グロブリン	
メタロプロテイナーゼ 1 の組織インヒビター (TIMP 1)	
腫瘍壊死因子- α (TNF- α)	
腫瘍壊死因子- β (TNF- β)	
トロンボポエチン	
甲状腺刺激ホルモン (TSH)	
フォン・ビルブラント (von Willebrand) 因子	
<u>(2)記載の病原体マーカーと結合する抗体</u>	
アデノウイルス	
百日咳菌 (<i>Bordetella pertussis</i>)	
<i>Campylobacter jejuni</i> 菌	20
クラミジア・ニューモニア (<i>Chlamydia pneumoniae</i>) 菌	
トラコーマクラミジア (<i>Chlamydia trachomatis</i>) 菌	
コレラ毒素	
コレラ毒素 (サブユニット B)	
サイトメガロウイルス	
ジフテリア毒素	
エプスタイン-バーウイルス-ウイルスカプシド抗原	
エプスタイン-バーウイルス初期抗原	
エプスタイン-バーウイルス核抗原	
ヘリコバクター・ピロリ (<i>Helicobacter pylori</i>) 菌	
B 型肝炎コア	30
B 型肝炎エンベロープ	
B 型肝炎表面 (Ad)	
B 型肝炎表面 (Ay)	
C 型肝炎コア	
C 型肝炎非構造 3	
C 型肝炎非構造 4	
C 型肝炎非構造 5	
D 型肝炎	
A 型肝炎	
E 型肝炎ウイルス (orf2 3KD)	
E 型肝炎ウイルス (orf2 6KD)	40
E 型肝炎ウイルス (orf3 3KD)	
ヒト免疫不全ウイルス-1 p24	
ヒト免疫不全ウイルス-1 gp120	
ヒト免疫不全ウイルス-1 gp41	
ヒト乳頭腫ウイルス	
ヘルペスシンプレックスウイルス-1/2	
ヘルペスシンプレックスウイルス-1 gD	
ヘルペスシンプレックスウイルス-2 gG	

ヒト T-細胞リンパ栄養ウイルス 1/2	
インフルエンザ A	
インフルエンザ A H3N2	
インフルエンザ B	
ドノバンリーシュマニア (<i>Leishmania donovani</i>) 菌	
ライム (Lyme) 病ウイルス	
ミコバクテリア・ニューモニア (<i>Mycobacteria pncumoniae</i>) 菌	
ヒト結核菌 (<i>Mycobacteria tuberculosis</i>)	
おたふく風邪ウイルス	
パラインフルエンザ 1	10
パラインフルエンザ 2	
パラインフルエンザ 3	
ポリオウイルス	
呼吸器合胞体 (Respiratory Syncytial) ウイルス	
風疹ウイルス	
麻疹ウイルス	
ストレプトリジン O (SLO)	
クルーズトリパノソーマ (<i>Trypanosoma cruzi</i>)	
梅毒トレポネーマ (<i>Treponema pallidum</i>) 15KD	
梅毒トレポネーマ (<i>Treponema pallidum</i>) p47	20
破傷風毒素	
トキソプラズマ (<i>Toxoplasma</i>)	
水痘 (<i>Varicella zoster</i>)	
<u>(3) 自己抗体</u>	
抗 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> 抗体 (ASCA)	
抗 β -2 糖タンパク質	
抗動原体タンパク質 B	
抗コラーゲン 1 型	
抗コラーゲン 2 型	
抗コラーゲン 4 型	
抗コラーゲン 6 型	30
抗補体 C1q	
抗シトクロム P450	
抗2本鎖 DNA (ds DNA)	
抗ヒストン	
抗ヒストン H1	
抗ヒストン H2a	
抗ヒストン H2b	
抗ヒストン H3	
抗ヒストン H4	
抗ヒートショックコグネートタンパク質 70 (HSC 70)	
抗ヒートショックタンパク質 32 (HO)	40
抗ヒートショックタンパク質 65	
抗ヒートショックタンパク質 71	
抗ヒートショックタンパク質 90 α	
抗ヒートショックタンパク質 90 β	
抗インスリン	
抗ヒスチジル-tRNA シンターゼ (JO-1)	
抗ミトコンドリア	
抗ミエロペルオキシダーゼ (好中球細胞質抗原に対する核周囲自己抗体)	

抗膵臓ランゲルハンス島細胞(グルタミン酸デカルボキシラーゼ自己抗体)
 抗増殖性細胞核抗原(PCNA)
 多発性筋炎-1(PM-1)
 抗プロテイナーゼ3(好中球細胞質抗原に対する細胞質自己抗体)
 抗リボソームP
 抗リボ核タンパク質(Ribonuclear protein)(RNP)
 抗リボ核タンパク質(Ribonuclear protein)(a)
 抗リボ核タンパク質(Ribonuclear protein)(b)
 抗トポイソメラーゼI(Scl 70)
 抗リボ核タンパク質(Ribonucleoprotein)Smith Ag(Smith)
 抗シェーグレン(Sjogren's)症候群A(Ro)(SSA)
 抗シェーグレン(Sjogren's)症候群B(La)(SSB)
 抗T3
 抗T4
 抗サイログロブリン
 抗甲状腺マイクロソーム
 抗tTG(組織トランスグルタミナーゼ、セリアック病)

10

20

【0135】

様々な手法を用いて、個体をSIRSまたは敗血症グループに分類するための決定ルールに情報を与える特性を同定することができる。選んだ方法はロジスティック回帰とWilcoxon符号付順位検定である。

【0136】

3.3.1. ロジスティック回帰を用いるデータの解析

バイオマーカーイムノアッセイからの定量的結果を、ロジスティック回帰を用いて分析した。時点0の集団に対する、SIRSを敗血症から識別するパターンを含むトップ26のバイオマーカーを表15に掲げる。時点-48時間の集団に対する、SIRSを敗血症から識別するパターンを含むトップ14バイオマーカーを表16に掲げる。表15および16のデータは、SIRSと敗血症グループを識別するパターンを含むこれらのバイオマーカーを実証するものである。

30

。

【表 15】

表15

パターンを含むバイオマーカー: 時点0サンプル

バイオマーカー	重要度
ミオグロビン	0.1958
マトリックスメタロプロテイナーゼ-9 (MMP-9)	0.1951
マクロファージ炎症性タンパク質-1 β (MIP-1 β)	0.1759
C反応性タンパク質	0.1618
インターロイキン (IL)-16	0.1362
ヘルペスシンプレックスウイルス-1/2	0.1302
抗補体C1q抗体	0.1283
抗増殖性細胞核抗原 (PCNA) 抗体	0.1271
抗コラーゲン4型抗体	0.1103
マトロプロテイナーゼ-1の組織インヒビター (TIMP-1)	0.1103
グルタチオンS-トランスフェラーゼ (GST)	0.1091
抗 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> 抗体 (ASCA)	0.1034
成長ホルモン (GH)	0.1009
ポリオウイルス	0.0999
IL-18	0.0984
サイロキシン結合グロブリン	0.0978
抗tTG (組織トランスグルタミナーゼ、セリアック病) 抗体	0.0974
レプチン	0.0962
抗ヒストンH2a抗体	0.0940
β 2-ミクログロブリン	0.0926
ヘリコバクターピロリ (<i>Helicobacter pylori</i>) 菌	0.0900
ジフテリア毒素	0.0894
C型肝炎コア	0.0877
血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ	0.0854
C型肝炎非構造3	0.0845
C型肝炎非構造4	0.0819

10

20

30

【表 1 6】

表16

パターンを含むバイオマーカー: 時点-48時間サンプル

バイオマーカー	重要度
サイロキシン結合グロブリン	0.0517
IL-8	0.0414
細胞間接着分子 1(ICAM 1)	0.0390
前立腺酸性ホスファターゼ	0.0387
MMP-3	0.0385
ヘルペスシンプレックスウイルス-1/2	0.0382
C反応性タンパク質	0.0374
MMP-9	0.0362
抗PCNA抗体	0.0357
IL-18	0.0341
ASCA	0.0341
リポタンパク質(a)	0.0334
レプチン	0.0327
コレラ毒素	0.0326

10

20

【 0 1 3 7 】

3.3.2. Wilcoxon符号付順位検定を用いるデータの解析

Wilcoxon符号付順位検定を用いて目的の個体タンパク質バイオマーカーを同定することもできる。表14に掲げたバイオマーカーにp値を、所与の時点における敗血症とSIRS集団の比較により、上記の実施例1.3.7、表8～10と同じやり方で割付けた。この解析に対して、時点0における敗血症とSIRS集団(表17)はそれぞれ23患者および25患者から構成され; 時点-24時間における敗血症とSIRS集団(表18)はそれぞれ25患者および22患者から構成され; そして時点-48時間における敗血症とSIRS集団(表19)はそれぞれ25患者および19患者から構成された。

【表 17】

表17

時点0サンプルからのバイオマーカーp値

バイオマーカー	p値
IL-6	2.1636e-06
C反応性タンパク質	1.9756e-05
TIMP-1	7.5344e-05
IL-10	8.0576e-04
甲状腺刺激ホルモン	0.0014330
IL-8	0.0017458
MMP-3	0.0032573
MCP-1	0.0050354
グルタチオンS-トランスフェラーゼ	0.0056200
MMP-9	0.0080336
β -2ミクログロブリン	0.014021
ヒストンH2a	0.023793
MIP-1 β	0.028897
ミオグロビン	0.033023
補体C1q	0.033909
ICAM-1	0.036737
レプチン	0.046272
アポリポタンパク質 CIII	0.047398

10

20

【表 18】

表18

時点-24時間サンプルからのバイオマーカーp値

バイオマーカー	p値
IL-6	0.00039041
TIMP-1	0.0082532
補体C1q	0.012980
甲状腺刺激ホルモン	0.021773
HSC 70	0.031430
SSB	0.033397
MMP-3	0.035187
カルシトニン	0.038964
トロンボポエチン	0.040210
第VII因子	0.040383
ヒストンH2a	0.042508
脂肪酸結合タンパク質	0.043334

30

40

【表 19】

表19

時点-48時間サンプルからのバイオマーカーp値

バイオマーカー	p値
IL-8	0.0010572
C反応性タンパク質	0.0028340
IL-6	0.0036449
ICAM-1	0.0056714
MIP-1 β	0.016985
サイロキシン結合グロブリン	0.025183
前立腺特異抗原、フリー	0.041397
アポリポタンパク質A1	0.043747

10

【0138】

さらに、p値を、敗血症へ進行しつつある集団の特性の漸進的出現または消滅に基づいて、実施例1.4.7、表11~13と同じやり方で割付けた。この解析に対する集団サイズは、時点-48時間における敗血症とSIRS集団がそれぞれ22患者および18患者から構成されたことを除くと、直ぐ上に示したのと同じであった。

20

【表 20】

表20

ベースラインからの差の特性に対するp値:時点0サンプル

バイオマーカー	p値
C反応性タンパク質	0.0088484
MMP 9	0.022527
T3	0.043963

30

【表 21】

表21

ベースラインからの差の特性に対するp値:時点-24サンプル

バイオマーカー	p値
フォン・ビルブラント(von Willebrand)因子	0.0047043
HIV1 gp41	0.011768
膵臓ランゲルハンス島細胞GAD	0.030731
クレアチンキナーゼMB	0.043384
アポリポタンパク質 H	0.046076

40

【表 2 2】

表22

ベースラインからの差の特性に対するp値:時点-48サンプル

バイオマーカー	p値
膵臓ランゲルハンス島細胞GAD	0.00023455
T3	0.0010195
IIIV1 p24	0.031107
A型肝炎	0.045565
フェリチン	0.048698

10

【 0 1 3 9】

3.3.3. 多重適合回帰ツリー (MART) を用いるデータの解析

時点0サンプルから得たタンパク質バイオマーカープロファイルからのデータを、実施例1.4.5に記載のMARTを用いて分析した。この分析において、時点0時間の敗血症集団は23患者から構成されかつSIRS集団は25集団から構成された。表14に掲げた全164種のバイオマーカーに対応する特性を分析した。適合させたモデルは24ツリーを含み、モデルは特性間の相互作用を認めなかった。10回交差検定を用いると、モデルはSIRSの25患者うちの17患者および敗血症の23患者のうちの17患者を正しく分類し、74%のモデル感度と68%の特異性を与えた。バイオマーカーを、モデルにより決定した重要度の順で格付けして表23に掲げた。0の特性は全て除いた。「1」のサインを用いて示したマーカーは、敗血症陽性患者において、敗血症が進行するとともに漸進的により高いレベルで発現したのに対して、「-1」のサインを持つバイオマーカーは漸進的により低いレベルで発現した。

20

【表 2 3】

表23

MART分析による特性重要度:時点0サンプル

バイオマーカー	重要度	符号
C反応性タンパク質	32.281549	1
甲状腺刺激ホルモン	11.915463	-1
IL-6	11.284493	1
MCP-1	11.024095	1
β-2ミクログロブリン	7.295072	1
グルタチオンS-トランスフェラーゼ	5.821976	1
血清アミロイドP	5.546475	1
IL-10	4.771469	1
TIMP-1	4.161010	1
MIP-1β	3.040239	1
アポリポタンパク質CIII	2.858158	-1

30

40

【 0 1 4 0】

実施例 4 SELDI-TOF-MSを用いるバイオマーカーの同定

4.1. サンプル調製と実験設計

SELDI-TOF-MS (SELDI) はさらに、本発明による、個体における敗血症またはSIRSの状態を決定する他の方法を提供する。SELDIは、生物学的サンプルからのバイオマーカー中の予測特性を同定する不偏的 (non-biased) 方法を可能にする。サンプルをレーザービームによりイオン化し、イオンのm/zを測定する。次いで様々なイオンを含むバイオマーカープロファイルを、上に記載したアルゴリズムのいずれかにより分析することができる。

【 0 1 4 1】

50

WCX2サンプルプラットフォームまたは「チップ」を用いる代表的なSELDI実験を記載する。各チップのタイプは特徴のあるバイオマーカーを吸収する；従って、同じサンプルから、使用する特定のチップのタイプに依存して色々なバイオマーカープロファイルを得ることができる。PPTTM VacutainerTMチューブ（Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, New Jersey）中に採集した血液から、通常のプロトコルにより血漿（500 μ L）を調製した。その血漿を100 μ Lアリコートに分割して-80 $^{\circ}$ Cにて保存した。WCX-2チップ（CIPHERGEN Biosystems, Inc., Fremont, California）を、CIPHERGENバイオプロセッサーで製造業者プロトコルに従い、Biomek 2000ロボット（Beckman Coulter）を用いて調製した。1つのWCX-2チップは8箇所の結合スポットを有する。チップ上のスポットを、50%アセトニトリルの50 μ Lによって5分間2回、次いで10mMのHClの50 μ Lによって10分間、そして最後に脱イオン水50 μ Lによって5分間、続けて洗浄した。洗浄の後、チップをWCX2バッファー50 μ Lによって5分間2回条件付けして、その後に血漿サンプルを導入した。WCX-2チップ、ならびにH50、IMACおよびSAX2/Q10チップを含む他のチップタイプに対する洗浄バッファーを表24に記載する。

10

【表24】

表24

チップタイプ	SELDI洗浄バッファー
IMAC3	リン酸バッファー生理食塩水、pH 7.4、0.5M NaClおよび0.1% Triton X-100
WCX2	20mM酢酸アンモニウム、pH 6.0、0.1% Triton X-100を含有
SAX2/Q10	100mM酢酸アンモニウム、pH4.5
H50	0.1M NaCl、10% ACNおよび0.1%トリフルオロ酢酸

20

【0142】

条件付けしたWCX-2チップ上のそれぞれのスポットに、血漿サンプル10 μ LおよびWCX-2結合バッファー（20mM酢酸アンモニウムおよび0.1% Triton X-100、pH 6）90 μ Lを加えた。室温にて30分間振とうしながらインキュベートした後に、スポットを2回、WCX-2結合バッファー100 μ Lにより洗浄し、次いで脱イオン水100 μ Lによって洗浄した。次いでチップを乾燥し、2回、マトリックス材料の飽和溶液、例えば50%アセトニトリル、0.5% TFA水溶液中の α -シアノヒドロキシ桂皮酸（99%）（CHCA）またはシナピン酸（SPA）0.75 μ Lを用いてスポットした。次いで血漿タンパク質が結合したチップを、SELDI-TOF-MSにより表25に示した実験条件を用いて読み取った。

30

【表 2 5】

表25

SELDI読取り条件

実験設定	マトリックス:SPA		マトリックス:CHCA	
検出電圧	2850V	2850V	2850V	2850V
デフレクター質量	1000Da	1000Da	1000Da	1000Da
デジタイザー速度	500MHz	500MHz	500MHz	500MHz
高質量	75,000Da	75,000Da	75,000Da	75,000Da
焦点質量	6000Da	30,000Da	30,000Da	30,000Da
強度(低/高)	200/205	160/165	145/150	145/150
感度(低/高)	6/6	6/6	6/6	6/6
ファイアド/保持スポット	91/65	91/65	91/65	91/65

10

【0143】

表26～49は、表25に示した条件下で血漿サンプルについて実施したSELDI実験に対するp値を示す。それぞれの表中で、示したチップのタイプはWCX-2、H50、Q10またはIMACである。それぞれのチップに対して、CHCAマトリックス、高エネルギーにおけるSPAマトリックス（表25参照）、または低エネルギーにおけるSPAマトリックスで実験を実施した。さらに、それぞれのマトリックスに対して、0時間、時点 - 24時間、および時点 - 48時間からのサンプルを分析した。掲げたイオンに対して決定したp値は、ノンパラメトリック検定を用いて（この事例ではWilcoxon符号付順位検定であった）決定した。対応する0.05未満のp値をもつイオンだけを掲げた（以下の表における空白欄は、サンプル中のこれらのイオンが0.05未満のp値を有しないことを示す）。最後に、それぞれのサンプルにおいて、p値を敗血症集団対SIRS集団における特性強度の基線からの差に割付け、これを、（実施例1.4.7.（前掲）のように）「基線からの差としての特性に対するp値」の表題を付した下表に掲げた。表に掲げたm/z値はほぼ2%の実験誤差を有する。

20

【表 2 6】

表26

SELDIバイオマーカーp値:WCX-2チップ

マトリックス (エネルギー)	CHCAマトリックス(低エネルギー)					
サンプル	時点0時間		時点-24時間		時点-48時間	
イオン番号	m/z	p	m/z	p	m/z	p
1	2290.1	0.000438	2579.4	0.001681	2004.6	0.000166
2	3163.9	0.000438	3357.4	0.001681	2004	0.000448
3	6470.6	0.000438	3340.9	0.001826	2005.5	0.000448
4	1773.1	0.000917	1394.6	0.00295	1935.7	0.000916
5	2623.8	0.001253	2195.7	0.003188	1909.1	0.001011
6	4581.4	0.002823	2818.6	0.004009	1892.3	0.001629
7	6474.2	0.00303	17107	0.005392	2003.5	0.001787
8	1645	0.003997	2220.2	0.005392	1939.1	0.002348
9	3065.5	0.004278	18688	0.006229	2035.4	0.002348
10	2775.1	0.004576	2613.3	0.007179	2011.7	0.002567
11	6435.5	0.004893	5827.3	0.007179	2042.4	0.003061
12	3195.9	0.006362	5894.2	0.007701	1916.1	0.003338
13	3781.7	0.006362	5892.8	0.01013	2041.5	0.003637
14	6780.5	0.006362	2813.9	0.011578	1848.6	0.003959
15	1657.1	0.007706	3728.9	0.011578	2041.8	0.004307
16	2579.4	0.007706	1401	0.012367	1722.7	0.005084
17	1628.9	0.008735	1726.1	0.012367	1877.1	0.005084
18	5901.2	0.008735	6673.1	0.013202	1911.2	0.005084
19	6667.5	0.008735	2806	0.014086	6676.7	0.005084
20	2438.8	0.010504	5897.8	0.014086	1878.3	0.005517
21	2793.8	0.010504	37828	0.01502	1879.2	0.005517
22	2811.5	0.010504	6674.5	0.01502	1692	0.005982
23	1627.8	0.01116	2705.9	0.016007	2003.1	0.005982
24	3085.5	0.01116	2793.8	0.016007	2039.2	0.005982
25	3218.6	0.01116	5885.2	0.017049	2042.1	0.005982
26	5885.2	0.01116	6474.2	0.017049	6674.5	0.005982
27	5894.2	0.01185	3331.5	0.018149	2101.2	0.007016
28	2798.3	0.012578	3718.9	0.018149	1879.5	0.00759
29	5897.8	0.012578	5891.2	0.018149	2008.4	0.00759
30	3336.2	0.013343	5901.2	0.020532	1687.5	0.008204
31	3974.5	0.013343	5902.2	0.02182	1689.9	0.008204
32	7483.6	0.013343	5889.9	0.023176	1878.8	0.008861
33	1379.4	0.014149	2039.2	0.026105	4858.8	0.008861
34	3235.8	0.014149	4560.7	0.026105	1855.2	0.009563
35	3238.3	0.014149	5850.4	0.026105	2432	0.009563
36	3761.8	0.014997	3769.5	0.027683	1888.2	0.010314
37	5892.8	0.014997	11639	0.029341	1657.1	0.011115
38	3319.9	0.015888	3346.9	0.029341	1719.7	0.01197
39	1394.6	0.016824	4574.2	0.029341	1879.7	0.01197

10

20

30

40

【 0 1 4 4 】

40	3333.5	0.017807	6676.7	0.029341	1609.2	0.01288
41	1946.9	0.01884	4567.4	0.031082	2015.1	0.01288
42	2238.6	0.01884	2342.5	0.032909	3333.5	0.01288
43	3299.6	0.01884	2811.5	0.032909	2002.2	0.01385
44	5827.3	0.01884	2340.9	0.034824	2018.1	0.01385
45	3205.2	0.019923	2474.5	0.034824	6673.1	0.01385
46	2274.7	0.021059	2168.3	0.036832	1341.2	0.014882
47	2813.9	0.021059	2683	0.038936	1883.3	0.014882
48	3331.5	0.021059	3038.5	0.038936	3331.5	0.014882
49	3780.6	0.022249	3753.8	0.038936	1380.6	0.01598
50	1724.7	0.023497	2340.1	0.041138	1923.2	0.01598
51	2678.1	0.023497	3412.9	0.041138	3582	0.01598
52	5889.9	0.023497	6470.6	0.041138	1354.4	0.018385
53	2673.4	0.024804	6691.5	0.041138	1605.9	0.018385
54	6635.1	0.026171	1605.1	0.043443	1606.5	0.018385
55	1793.8	0.027603	3450.1	0.043443	1371.1	0.019699
56	2976.7	0.027603	1399.5	0.045854	1940.2	0.019699
57	2359.7	0.029099	1402	0.045854	3085.5	0.019699
58	5891.2	0.029099	7637.9	0.045854	6470.6	0.019699
59	1627	0.030664	4871.3	0.048373	1384.2	0.021093
60	2654.3	0.030664	5810	0.048373	1913.7	0.021093
61	5030.1	0.030664	5867.2	0.048373	2045.1	0.021093
62	5748.8	0.030664	6667.5	0.048373	2051.4	0.021093
63	5962.8	0.030664			1125.7	0.022569
64	3315.7	0.032299			1781.2	0.022569
65	5564.3	0.034006			6780.5	0.022569
66	2538.5	0.035789			1779.1	0.024132
67	6561.5	0.035789			2469.2	0.024132
68	3094.3	0.037649			2775.1	0.025786
69	1827.7	0.039588			1777.8	0.027535
70	5837.7	0.039588			1836.1	0.027535
71	5514.7	0.041611			1420.4	0.031332
72	1472.3	0.043718			2059.5	0.031332
73	2208.4	0.043718			6474.2	0.031332
74	2660.4	0.043718			1694.9	0.03339
75	2951.7	0.043718			1917.4	0.03339
76	1273.2	0.045912			2768.8	0.03339
77	1625.3	0.045912			3126	0.03339
78	1630.7	0.045912			4862.4	0.03339
79	5528.5	0.045912			2029.5	0.035559
80	1626.1	0.048197			1175.8	0.037845
81	2195.7	0.048197			1875.7	0.037845
82	2818.6	0.048197			1880.7	0.037845
83	3758.9	0.048197			1688.3	0.040251
84					2033.4	0.040251
85					5058	0.040251
86					5129.9	0.040251
87					1602.6	0.042783

10

20

30

40

88					4370.5	0.045445
89					10261	0.048242
90					1991.2	0.048242
91					2062.3	0.048242
92					3485.1	0.048242

【表 27】

表27

SELDIバイオマーカーp値:WCX-2チップ

マトリックス (エネルギー)	SPAマトリックス(高エネルギー)					
	サンプル	時点0時間		時点-24時間		時点-48時間
イオン番号	m/z	p	m/z	p	m/z	p
1	5308.9	0.001309	2802	0.004655	7300.2	0.01197
2	5302.8	0.001416	6777.8	0.005011	7642.6	0.01385
3	5357.6	0.00193	3386.7	0.008254	7651.1	0.01385
4	5335.1	0.002082	5302.8	0.008843	12194	0.014882
5	5324.4	0.002805	37933	0.01013	7653.8	0.014882
6	5316.6	0.003244	7603	0.01013	11591	0.017146
7	5379.4	0.004017	2834.7	0.010833	7624.5	0.018385
8	37933	0.00462	6838.2	0.01502	7658.6	0.019699
9	5312.5	0.006071	7132.1	0.01502	7469.1	0.022569
10	5388.9	0.006071	11676	0.016007	11628	0.027535
11	5222.9	0.008998	74907	0.016007	12385	0.027535
12	5372.2	0.008998	1138	0.018149	7665.2	0.031332
13	5232.4	0.009591	1893.8	0.019309	11635	0.035559
14	11591	0.010217	1005.9	0.023176	3669.3	0.040251
15	11880	0.011577	6819.8	0.023176	4200.7	0.042783
16	11272	0.012314	7126.6	0.024604	4214	0.045445
17	12385	0.014775	7711.6	0.026105	7862.1	0.045445
18	5343	0.014775	2893.6	0.027683	7496.4	0.048242
19	10509	0.015685	5286.1	0.027683	7682.9	0.048242
20	5349.2	0.020991	6604.5	0.027683		
21	5878.5	0.020991	7140.1	0.027683		
22	5295	0.023506	9281	0.027683		
23	5894	0.023506	1009.6	0.029341		
24	11773	0.026274	3588	0.029341		
25	37131	0.026274	29435	0.031082		
26	5260.6	0.027758	30235	0.031082		
27	5902.3	0.027758	3360.7	0.031082		
28	5910.4	0.029312	5277.2	0.031082		
29	5906.8	0.034422	1069.6	0.032909		
30	5254.8	0.036282	50968	0.032909		
31	5277.2	0.036282	6591.3	0.032909		
32	10631	0.044585	7582.4	0.032909		

33	11628	0.04689	1014	0.034824		
34	5240	0.04689	7122.3	0.034824		
35	9487.6	0.04689	5056.1	0.036832		
36	12588	0.049292	7113.7	0.036832		
37	15094	0.049292	73096	0.036832		
38	5271.3	0.049292	3369.2	0.038936		
39	5885.5	0.049292	5324.4	0.038936		
40			6985.9	0.038936		
41			6998.9	0.038936		
42			7682.9	0.038936		
43			1003.5	0.041138		
44			11641	0.041138		
45			3639.3	0.041138		
46			3945.5	0.041138		
47			3952.5	0.041138		
48			7149.2	0.041138		
49			5240	0.043443		
50			6959.8	0.043443		
51			77136	0.043443		
52			11716	0.045854		
53			14244	0.045854		
54			4269.7	0.045854		
55			9194.8	0.048373		

10

20

【表 28】

表28

SELDIバイオマーカーp値:WCX-2チップ

マトリックス (エネルギー)	SPAマトリックス(低エネルギー)					
	サンプル	時点0時間		時点-24時間		時点-48時間
イオン番号	m/z	p	m/z	p	m/z	p
1	3490.7	0.000339	1685.2	0.000848	1882.6	0.002804
2	5356.2	0.001655	6722.9	0.000926	2671.1	0.002804
3	3033.8	0.001788	4584.8	0.001201	2101	0.005084
4	37873	0.001788	12256	0.001423	62628	0.005517
5	5264	0.002606	1182.2	0.001981	2787.9	0.008204
6	7560.1	0.002805	1633.6	0.001981	9900.3	0.008861
7	19083	0.003017	1683.8	0.002148	3077.6	0.01598
8	3681.1	0.004309	1686.4	0.002328	2775.5	0.017146
9	2469.6	0.005302	6938.4	0.002328	5810.7	0.017146
10	2583.7	0.006071	4580	0.002521	2274.5	0.018385
11	2379.3	0.006936	4588.7	0.002521	2635.1	0.021093
12	9126.4	0.007408	6705.1	0.002521	2615.7	0.022569
13	11836	0.007909	9155	0.002521	1679.4	0.024132
14	3980.6	0.007909	1949.5	0.003717	2528.2	0.024132
15	2604.6	0.008998	2553.8	0.003717	1838.9	0.027535

30

40

50

【 0 1 4 7 】

16	2573.3	0.010879	9687.7	0.004009	3410.6	0.027535
17	3084.4	0.010879	1593.2	0.004655	7560.1	0.027535
18	11578	0.013092	1946.2	0.004655	1821.2	0.031332
19	3986	0.013092	9605.1	0.004655	1253.9	0.03339
20	5903.8	0.013092	2799.9	0.005797	1823	0.03339
21	5907.6	0.013092	6750.5	0.006229	3599.6	0.03339
22	5909.7	0.013092	1477.6	0.00669	6697.9	0.03339
23	7554.1	0.013092	2196.2	0.00669	1388.9	0.037845
24	2683.7	0.013912	2735.6	0.00669	1818.3	0.037845
25	5268.7	0.013912	2960.8	0.00669	5268.7	0.037845
26	1627	0.014775	6702.5	0.00669	5903.8	0.040251
27	6969.7	0.014775	1925.8	0.007701	6694.6	0.040251
28	2663.3	0.015685	2811.2	0.007701	11472	0.042783
29	3017.9	0.016642	2193.3	0.008254	11489	0.042783
30	5250.5	0.016642	3042	0.008254	11532	0.042783
31	5906.1	0.016642	2809.6	0.008843	11578	0.042783
32	9129	0.017649	2170.5	0.009468	37873	0.042783
33	2600.8	0.018709	2831.5	0.009468	6699.7	0.042783
34	3977.8	0.018709	3364.2	0.009468	6701	0.042783
35	5321.3	0.018709	4573.6	0.009468	1253.1	0.045445
36	7636.7	0.018709	2809.3	0.01013	7622.6	0.045445
37	9108.6	0.019822	2809.8	0.01013	10098	0.048242
38	2697.6	0.020991	1471.6	0.010833	1863	0.048242
39	7564.6	0.020991	2064.9	0.010833	2055.5	0.048242
40	2815.7	0.022218	2791.7	0.010833	3104.4	0.048242
41	1829.3	0.023506	2801.3	0.010833		
42	11797	0.024858	37873	0.010833		
43	5991.8	0.024858	6508.4	0.010833		
44	2281.6	0.026274	6701	0.010833		
45	2996.8	0.026274	2171.9	0.011578		
46	1898.4	0.029312	4595.5	0.011578		
47	3991.5	0.029312	4865.3	0.011578		
48	1987.2	0.030939	7170.7	0.011578		
49	7244.8	0.030939	1688.5	0.012367		
50	2320.5	0.032642	17749	0.012367		
51	25044	0.032642	2806.4	0.012367		
52	2505.3	0.032642	6699.7	0.012367		
53	4564.4	0.032642	6951.3	0.012367		
54	5900.8	0.032642	1701.2	0.013202		
55	6977.4	0.032642	2795.9	0.013202		
56	1666.5	0.034422	6509.3	0.013202		
57	10098	0.036282	1877.3	0.014086		
58	1995.7	0.038226	19083	0.014086		
59	2582.4	0.038226	2173.6	0.014086		
60	11766	0.040256	3017.9	0.014086		
61	3575.5	0.040256	4600.9	0.014086		
62	5911.6	0.040256	1567.6	0.01502		
63	2546.6	0.042375	2808.7	0.01502		

10

20

30

40

【 0 1 4 8 】

64	3047.9	0.044585	6697.9	0.01502		
65	8298.4	0.044585	1220.4	0.016007		
66	11472	0.04689	1460.3	0.016007		
67	11732	0.04689	1460.7	0.016007		
68	2151.8	0.04689	2184.9	0.016007		
69	2171.9	0.04689	3025.6	0.016007		
70	2681.6	0.04689	3355.4	0.016007		
71	3021.1	0.04689	3367.9	0.016007		
72	3410.6	0.04689	3871.9	0.016007		
73	3913	0.04689	4900.9	0.016007		
74	4911	0.04689	6506.1	0.016007		
75	9132.4	0.04689	1664	0.017049		
76	4670.1	0.049292	6926.2	0.017049		
77	7566.2	0.049292	3021.1	0.018149		
78			3490.7	0.018149		
79			4592.3	0.018149		
80			9834.1	0.018149		
81			2813.6	0.019309		
82			3362	0.019309		
83			9230.4	0.019309		
84			10661	0.020532		
85			1454.4	0.020532		
86			1595.8	0.020532		
87			2719	0.020532		
88			3030.9	0.020532		
89			5297.9	0.020532		
90			6771.4	0.020532		
91			7106.1	0.020532		
92			97077	0.020532		
93			1234.5	0.02182		
94			1684.7	0.02182		
95			1947.7	0.02182		
96			2803.1	0.02182		
97			6514.8	0.02182		
98			7669.7	0.02182		
99			2180	0.023176		
100			2817.9	0.023176		
101			2841	0.023176		
102			3442.4	0.023176		
103			6502.2	0.023176		
104			2287.5	0.024604		
105			3939.8	0.024604		
106			5215.7	0.024604		
107			1772.5	0.026105		
108			2397.5	0.026105		
109			2692.2	0.026105		
110			3009.7	0.026105		
111			3945.3	0.026105		

10

20

30

40

112			3973.5	0.026105		
113			9900.3	0.026105		
114			1478.3	0.027683		
115			1690.2	0.027683		
116			2443.3	0.027683		
117			4002.7	0.027683		
118			6192.3	0.027683		
119			6527.3	0.027683		
120			6694.6	0.027683		
121			9639.8	0.027683		
122			1416.4	0.029341		
123			1476.4	0.029341		
124			1699.9	0.029341		
125			3748.9	0.029341		
126			4734.4	0.029341		
127			6566	0.029341		
128			11615	0.031082		
129			1233.7	0.031082		
130			1448.7	0.031082		
131			1863.6	0.031082		
132			2486.9	0.031082		
133			2815.7	0.031082		
134			2826.4	0.031082		
135			11648	0.032909		
136			1181.3	0.032909		
137			1431.3	0.032909		
138			1457.3	0.032909		
139			1479.5	0.032909		
140			2978.7	0.032909		
141			74349	0.032909		
142			8280.7	0.032909		
143			9132.4	0.032909		
144			9994.9	0.032909		
145			2092.8	0.034824		
146			2225	0.034824		
147			1669.8	0.036832		
148			3104.4	0.036832		
149			3499.2	0.036832		
150			6933.9	0.036832		
151			10082	0.038936		
152			1661.8	0.038936		
153			6909.5	0.038936		
154			6929.9	0.038936		
155			11633	0.041138		
156			1938.3	0.041138		
157			2843.4	0.041138		
158			1455.8	0.043443		
159			2440.7	0.043443		

10

20

30

40

160		2683.7	0.043443		
161		3917.6	0.043443		
162		7527.3	0.043443		
163		7655	0.043443		
164		1189	0.045854		
165		1432.9	0.045854		
166		1844.6	0.045854		
167		3461.1	0.045854		
168		3465.6	0.045854		
169		3991.5	0.045854		
170		1496.5	0.048373		
171		1745.9	0.048373		
172		1861.2	0.048373		
173		6543.1	0.048373		
174		6917.4	0.048373		

10

【表 2 9】

表29

ベースラインからの差の特性に対するSELDIバイオマーカーp値:WCX-2チップ

20

マトリックス (エネルギー)	CHCAマトリックス(低エネルギー)						
	サンプル	時点0時間		時点-24時間		時点-48時間	
	イオン番号	m/z	p	m/z	p	m/z	p
1	1273.2	0.000218	2342.5	0.000306	3582.0	7.09E-05	
2	1827.7	0.000917	2340.9	0.000648	1855.2	0.000281	
3	1332.5	0.00325	1422.1	0.005797	5366.9	0.001064	
4	1605.9	0.005962	1737.8	0.012367	1883.3	0.001659	
5	1773.1	0.006362	3178.5	0.013202	1888.2	0.002055	
6	1158.8	0.007706	3776.7	0.013202	2469.2	0.002533	
7	4980.0	0.007706	1627.8	0.018149	1911.2	0.003436	
8	4001.1	0.008207	1736.7	0.019309	2041.5	0.003436	
9	1147.4	0.009294	4001.1	0.02182	2041.8	0.003436	
10	1095.9	0.009883	1860.4	0.023176	2042.1	0.003436	
11	6635.1	0.01116	1738.5	0.026105	1083.5	0.003795	
12	1198.6	0.01185	1267.0	0.027683	1939.1	0.004187	
13	4407.6	0.01185	1793.8	0.027683	2042.4	0.004187	
14	4408.0	0.01185	1497.5	0.032909	4937.3	0.004187	
15	3582.0	0.012578	1523.5	0.032909	5399.9	0.004187	
16	1606.5	0.013343	4796.8	0.032909	2011.7	0.004614	
17	1173.8	0.014149	2340.1	0.034824	1994.2	0.005078	
18	1731.7	0.014149	1628.9	0.038936	2051.4	0.005078	
19	1213.0	0.014997	1875.7	0.041138	1371.1	0.006132	
20	1605.1	0.014997	5347.5	0.043443	2045.1	0.006132	
21	1162.1	0.015888	1627.0	0.045854	1081.3	0.008827	
22	1276.6	0.016824	3927.7	0.045854	1625.3	0.008827	
23	2109.1	0.016824			1155.3	0.009644	

30

40

24	2754.9	0.016824			1793.8	0.009644
25	1756.5	0.017807			2029.5	0.009644
26	1461.0	0.01884			1118.9	0.010525
27	1525.2	0.01884			2048.7	0.010525
28	5366.9	0.01884			1940.2	0.011475
29	1146.6	0.019923			1731.7	0.012498
30	1205.3	0.019923			1909.1	0.012498
31	1523.5	0.019923			2015.1	0.012498
32	3238.3	0.019923			2062.3	0.012498
33	1345.4	0.021059			4001.1	0.012498
34	3753.8	0.022249			4862.4	0.012498
35	1315.0	0.023497			5347.5	0.012498
36	3641.1	0.023497			1779.1	0.014781
37	8853.7	0.023497			1781.2	0.014781
38	1172.2	0.024804			2008.4	0.016052
39	2538.5	0.024804			2039.2	0.016052
40	1347.7	0.026171			2116.7	0.016052
41	2202.7	0.026171			1082.7	0.017414
42	1836.1	0.027603			1488.4	0.017414
43	4406.3	0.027603			2885.9	0.017414
44	4466.0	0.027603			3485.1	0.018874
45	1241.4	0.029099			7012.9	0.018874
46	1548.4	0.029099			1991.2	0.020437
47	1724.7	0.029099			1315.0	0.025801
48	6780.5	0.029099			2070.5	0.025801
49	1098.4	0.030664			2880.8	0.025801
50	3703.5	0.030664			1879.5	0.027834
51	4465.4	0.032299			1084.8	0.030000
52	4467.7	0.032299			1879.2	0.030000
53	11700.	0.034006			2059.5	0.030000
54	1462.6	0.034006			1867.4	0.032305
55	3974.5	0.034006			2005.5	0.032305
56	1084.8	0.035789			1138.8	0.034756
57	1089.0	0.035789			1523.5	0.034756
58	1215.0	0.035789			1879.7	0.034756
59	1293.1	0.035789			2018.1	0.034756
60	1799.2	0.035789			1370.2	0.037360
61	3094.3	0.035789			1878.3	0.037360
62	1320.0	0.037649			1293.1	0.040123
63	1860.4	0.037649			1314.6	0.040123
64	1875.7	0.037649			2896.7	0.040123
65	1460.1	0.039588			1232.9	0.043054
66	1747.4	0.039588			1878.8	0.043054
67	2201.8	0.039588			1981.9	0.043054
68	2438.8	0.039588			1997.2	0.043054
69	1172.8	0.041611			4589.5	0.043054
70	1220.5	0.041611			1172.8	0.046158
71	2310.5	0.041611			1329.1	0.046158

10

20

30

40

72	2579.4	0.043718			1892.3	0.046158
73	4774.0	0.043718			1086.3	0.049444
74	5106.3	0.045912			1111.4	0.049444
75	1155.3	0.048197			14087.	0.049444
76	2055.8	0.048197			1626.1	0.049444
77	6053.8	0.048197			4372.3	0.049444
78	8582.1	0.048197				

【表30】

10

表30

ベースラインからの差の特性に対するSELDIバイオマーカーp値:WCX-2チップ

マトリックス (エネルギー)	SPAマトリックス(高エネルギー)					
	時点0時間		時点-24時間		時点-48時間	
サンプル	m/z	p	m/z	p	m/z	p
イオン番号						
1	11484.	0.000874	11676.	0.001201	3067.9	0.017414
2	11463.	0.001116	5379.4	0.003717	3588.0	0.017414
3	10509.	0.00242	11716.	0.004655	5006.0	0.020437
4	6864.8	0.002606	8354.6	0.008843	11484.	0.025801
5	11413.	0.002805	8342.3	0.01013	5379.4	0.025801
6	9487.6	0.003244	8347.3	0.01013	11413.	0.027834
7	11880.	0.003743	8384.2	0.01013	3173.1	0.027834
8	3738.5	0.004309	3496.6	0.010833	11591.	0.03736
9	11343.	0.006491	8352.3	0.010833	1229.1	0.040123
10	11591.	0.009591	8360.4	0.010833	11463.	0.043054
11	11525.	0.012314	11525.	0.01502	11716.	0.043054
12	11676.	0.012314	17387.	0.016007	5670.5	0.046158
13	5277.2	0.012314	3639.3	0.016007	11525.	0.049444
14	10452.	0.013912	5858.1	0.016007		
15	11272.	0.014775	5849.2	0.017049		
16	12006.	0.014775	5842.6	0.019309		
17	11641.	0.016642	8421.8	0.019309		
18	11716.	0.016642	11413.	0.020532		
19	11635.	0.017649	1893.8	0.02182		
20	11773.	0.017649	5866.0	0.024604		
21	12588.	0.017649	74907.	0.024604		
22	14629.	0.017649	11484.	0.026105		
23	5873.3	0.019822	11641.	0.027683		
24	11628.	0.020991	8454.3	0.027683		
25	31462.	0.022218	6484.4	0.029341		
26	4122.3	0.023506	66578.	0.029341		
27	5906.8	0.024858	3588.0	0.031082		
28	5910.4	0.024858	73096.	0.031082		
29	28210.	0.026274	1138.0	0.032909		
30	3525.9	0.026274	11463.	0.034824		

20

30

40

31	4964.9	0.026274	1069.6	0.036832		
32	5866.0	0.026274	3610.4	0.036832		
33	5902.3	0.026274	1005.9	0.041138		
34	5858.1	0.027758	11591.	0.041138		
35	5894.0	0.027758	11635.	0.045854		
36	5885.5	0.029312	11880.	0.045854		
37	7059.4	0.029312	3279.6	0.045854		
38	1119.9	0.030939	4356.3	0.045854		
39	4144.2	0.030939	5002.5	0.045854		
40	5286.1	0.030939	11343.	0.048373		
41	5950.5	0.030939	3618.8	0.048373		
42	3777.4	0.032642	8471.9	0.048373		
43	9809.4	0.034422				
44	4138.9	0.036282				
45	7052.8	0.040256				
46	5878.5	0.042375				
47	3369.2	0.044585				
48	7077.7	0.044585				
49	4137.2	0.04689				
50	7318.4	0.04689				
51	5842.6	0.049292				
52	5957.5	0.049292				

10

20

【表 3 1】

表31

ベースラインからの差の特性に対するSELDIバイオマーカーp値:WCX-2チップ

マトリックス (エネルギー)	SPAマトリックス(低エネルギー)					
	時点0時間		時点-24時間		時点-48時間	
サンプル イオン番号	m/z	p	m/z	p	m/z	p
1	3681.1	0.001416	17459.	6.46E-05	1607.2	0.001659
2	37873.	0.001532	17749.	0.000371	11489.	0.002283
3	8312.8	0.001532	8315.0	0.000926	1613.6	0.004187
4	11472.	0.001788	8312.8	0.001011	1882.6	0.004614
5	54016.	0.00193	1877.3	0.001102	1665.2	0.006132
6	9126.4	0.00193	8504.1	0.001201	1833.4	0.007373
7	9129.0	0.003244	1182.2	0.001308	1846.3	0.008071
8	11489.	0.004017	17253.	0.001681	2960.8	0.009644
9	1665.2	0.004017	4580.0	0.001681	1565.9	0.010525
10	5855.0	0.004017	8327.3	0.001981	4921.6	0.010525
11	14392.	0.004309	4125.5	0.003444	11661.	0.011475
12	9132.4	0.004309	8545.4	0.003444	1549.1	0.011475
13	6007.8	0.00462	2173.6	0.003717	11648.	0.012498
14	8315.0	0.00462	11489.	0.004321	2073.0	0.013598
15	3511.0	0.004951	1593.2	0.004321	2528.2	0.013598

30

40

【 0 1 5 4 】

16	11836.	0.005302	3871.9	0.004321	2307.2	0.014781
17	1879.1	0.005302	8345.6	0.004655	11419.	0.016052
18	4573.6	0.006071	9155.0	0.005392	17459.	0.016052
19	5830.6	0.006936	3036.4	0.005797	3146.8	0.016052
20	1176.9	0.007408	1633.6	0.006229	1585.3	0.017414
21	1180.2	0.007909	3748.9	0.00669	11472.	0.020437
22	11398.	0.008438	1412.8	0.007179	11691.	0.020437
23	5975.9	0.009591	3042.0	0.007179	1582.6	0.020437
24	11691.	0.010879	4573.6	0.007701	1880.7	0.020437
25	5781.7	0.011577	8693.3	0.008843	3241.7	0.020437
26	11732.	0.012314	8398.7	0.009468	5198.9	0.020437
27	19083.	0.012314	8770.5	0.01013	1180.2	0.023895
28	2782.2	0.012314	1154.3	0.010833	1537.9	0.023895
29	1817.3	0.013092	3939.8	0.011578	2274.5	0.023895
30	5770.5	0.013092	1685.2	0.012367	2338.3	0.023895
31	9091.2	0.013092	8789.0	0.012367	2671.1	0.023895
32	9108.6	0.013092	1234.5	0.01502	36974.	0.023895
33	11964.	0.013912	2437.2	0.01502	1563.4	0.025801
34	11444.	0.014775	3442.4	0.01502	1612.1	0.025801
35	2379.3	0.014775	4353.1	0.01502	1852.4	0.025801
36	5864.2	0.014775	8759.4	0.01502	1417.8	0.027834
37	1412.8	0.015685	8781.0	0.01502	1616.6	0.027834
38	2953.5	0.015685	8874.0	0.01502	11532.	0.03
39	5845.6	0.015685	11472.	0.016007	1576.9	0.03
40	8298.4	0.015685	1480.9	0.016007	20146.	0.03
41	11661.	0.016642	1701.2	0.016007	3427.8	0.03
42	1385.0	0.016642	8421.7	0.016007	5837.4	0.032305
43	3530.1	0.016642	2443.3	0.017049	1413.7	0.034756
44	9080.9	0.016642	11633.	0.018149	2335.2	0.034756
45	11648.	0.018709	11691.	0.018149	2758.3	0.034756
46	11895.	0.018709	1460.3	0.018149	2935.4	0.034756
47	1655.0	0.018709	8381.0	0.018149	3744.4	0.034756
48	9087.5	0.018709	11648.	0.019309	1162.6	0.03736
49	1212.5	0.019822	1233.7	0.019309	1534.2	0.03736
50	5356.2	0.019822	2064.9	0.019309	1575.1	0.03736
51	1690.2	0.020991	8815.8	0.019309	1584.3	0.03736
52	3980.6	0.020991	1097.0	0.020532	1602.7	0.03736
53	4117.5	0.020991	11661.	0.02182	17749.	0.03736
54	5886.6	0.020991	9230.4	0.02182	1871.1	0.03736
55	17749.	0.022218	9605.1	0.02182	2090.9	0.03736
56	2369.0	0.022218	11615.	0.023176	4580.0	0.03736
57	4119.1	0.022218	8730.7	0.023176	5845.6	0.03736
58	3516.2	0.023506	1183.1	0.024604	5855.0	0.03736
59	3894.7	0.024858	1416.4	0.024604	1712.0	0.040123
60	9155.0	0.024858	1455.8	0.024604	2066.8	0.040123
61	11532.	0.026274	2440.7	0.024604	1562.6	0.043054
62	2437.2	0.026274	3973.5	0.024604	19909.	0.043054
63	3490.7	0.026274	4697.7	0.024604	9466.5	0.043054

10

20

30

40

64	3710.4	0.026274	5215.7	0.024604	11895.	0.046158
65	4120.8	0.026274	5464.9	0.024604	1605.5	0.046158
66	17459.	0.027758	5552.3	0.024604	3088.0	0.046158
67	2683.7	0.027758	8298.4	0.024604	3095.6	0.046158
68	5872.8	0.027758	9687.7	0.024604	4710.2	0.046158
69	11633.	0.029312	1477.6	0.026105	5215.7	0.046158
70	4155.9	0.029312	1478.3	0.026105	1510.2	0.049444
71	11797.	0.030939	3439.0	0.026105	1522.8	0.049444
72	33911.	0.030939	11398.	0.027683	5607.0	0.049444
73	5837.4	0.030939	1180.2	0.027683		
74	9064.6	0.030939	1257.5	0.027683		
75	5228.6	0.032642	2170.5	0.027683		
76	3893.0	0.034422	5837.4	0.027683		
77	11578.	0.036282	9004.4	0.027683		
78	1897.2	0.036282	1009.4	0.029341		
79	2151.8	0.036282	11895.	0.029341		
80	3744.4	0.036282	1414.9	0.029341		
81	4580.0	0.036282	1450.6	0.029341		
82	5093.6	0.036282	2171.9	0.029341		
83	6851.5	0.036282	6192.3	0.029341		
84	1160.8	0.038226	8791.2	0.029341		
85	33455.	0.038226	8840.8	0.029341		
86	2686.8	0.040256	1051.4	0.031082		
87	3977.8	0.040256	1206.8	0.031082		
88	5408.3	0.040256	1254.6	0.031082		
89	5998.1	0.040256	13423.	0.031082		
90	7332.1	0.042375	1460.7	0.031082		
91	11766.	0.044585	16690.	0.031082		
92	1666.5	0.044585	1686.4	0.031082		
93	1891.8	0.044585	5781.7	0.031082		
94	3059.3	0.044585	11532.	0.032909		
95	3701.0	0.044585	1434.6	0.032909		
96	11287.	0.049292	1457.3	0.032909		
97	11419.	0.049292	1690.2	0.032909		
98	3109.4	0.049292	2553.8	0.032909		
99			3522.5	0.032909		
100			3605.1	0.032909		
101			5855.0	0.032909		
102			8847.4	0.032909		
103			1181.3	0.034824		
104			1454.4	0.034824		
105			1479.5	0.034824		
106			16980.	0.034824		
107			3062.6	0.034824		
108			3924.2	0.034824		
109			3933.6	0.034824		
110			1253.9	0.036832		
111			1463.1	0.036832		

10

20

30

40

112			1482.1	0.036832		
113			1595.8	0.036832		
114			3945.3	0.036832		
115			5722.6	0.036832		
116			11444.	0.038936		
117			3331.3	0.038936		
118			3929.1	0.038936		
119			5607.0	0.038936		
120			2180.0	0.041138		
121			4615.2	0.041138		
122			4636.3	0.041138		
123			5845.6	0.041138		
124			1772.5	0.043443		
125			3688.4	0.043443		
126			5408.3	0.043443		
127			1050.8	0.045854		
128			1051.7	0.045854		
129			1081.5	0.045854		
130			11419.	0.045854		
131			1188.4	0.045854		
132			12839.	0.045854		
133			1925.8	0.045854		
134			3362.0	0.045854		
135			5770.5	0.045854		
136			5830.6	0.045854		
137			1938.3	0.048373		
138			2196.2	0.048373		
139			3095.6	0.048373		
140			4336.2	0.048373		
141			9132.4	0.048373		

10

20

30

【表 3 2】

表32

SELDIバイオマーカーp値:H50チップ

マトリックス (エネルギー)	CHCAマトリックス(低エネルギー)					
	サンプル	時点0時間		時点-24時間		時点-48時間
イオン番号	m/z	p	m/z	p	m/z	p
1	6694.1	0.000104	3892.3	0.000371	3683.8	0.014882
2	8934.6	0.00037	3458.7	0.000492	4288.3	0.014882
3	9141.2	0.000519	1057	0.00054	4290.5	0.014882
4	8223.8	0.000782	1015.1	0.000648	4471.7	0.014882
5	1298.9	0.001253	5836.1	0.000709	1690.8	0.01598
6	9297.4	0.001353	1315.8	0.000776	12872	0.017146
7	28047	0.002277	28768	0.000776	4289	0.018385

40

【 0 1 5 7 】

8	4005.1	0.00325	9141.2	0.001102	6694.1	0.018385
9	6442.9	0.00325	5837.6	0.001201	6442.9	0.024132
10	6639.4	0.003483	1033.9	0.001308	3220	0.029382
11	1341.4	0.004278	6639.4	0.001308	6639.4	0.031332
12	1448.5	0.004278	1314.3	0.001423	1748.9	0.03339
13	4719.4	0.004278	5839.4	0.001547	1178.1	0.035559
14	1340.6	0.004893	4418.6	0.001681	9141.2	0.042783
15	28768	0.005229	1034.1	0.001826	8934.6	0.045445
16	1461.8	0.005585	18741	0.001826	4645.9	0.048242
17	9341.7	0.005585	28047	0.001826		
18	3867.5	0.006785	7300.1	0.001826		
19	1456.7	0.007706	2699.3	0.001981		
20	8799.9	0.007706	1000.2	0.002148		
21	4471.7	0.009883	1033.7	0.002148		
22	1706.1	0.010504	1313	0.002328		
23	4109.5	0.010504	14049	0.002328		
24	2959.1	0.012578	5840.9	0.002328		
25	4116.2	0.012578	9479.1	0.002328		
26	3220	0.013343	14500	0.002521		
27	3345.3	0.013343	9376.8	0.002521		
28	1692.9	0.014149	3942.2	0.002728		
29	6898.8	0.014997	5813.3	0.002728		
30	4290.5	0.016824	1032.3	0.003188		
31	12872	0.017807	4467	0.003188		
32	14049	0.01884	6442.9	0.003188		
33	1026.3	0.019923	9297.4	0.003188		
34	4442	0.019923	1014	0.003444		
35	4467	0.021059	3206.4	0.003444		
36	3913.4	0.022249	1016.3	0.003717		
37	4580.6	0.023497	1313.6	0.003717		
38	1339.2	0.024804	1245	0.004009		
39	1422.4	0.024804	1043.5	0.004321		
40	2794.8	0.024804	1001	0.005011		
41	2932.7	0.026171	1142.4	0.005011		
42	4289	0.026171	1318	0.005011		
43	1088.9	0.027603	3896.1	0.005011		
44	18741	0.027603	4471.7	0.005392		
45	2301	0.027603	6694.1	0.005392		
46	3919.9	0.027603	1009.1	0.005797		
47	4675.5	0.027603	1246.5	0.006229		
48	7846.5	0.027603	2712.8	0.006229		
49	9376.8	0.029099	8934.6	0.006229		
50	1342.1	0.030664	1002.6	0.00669		
51	1427.9	0.030664	1127.9	0.007179		
52	14500	0.030664	1249	0.007179		
53	1014	0.032299	1706.1	0.007179		
54	4288.3	0.032299	8799.9	0.007179		
55	4426.9	0.032299	1158.5	0.007701		

10

20

30

40

56	1341.8	0.034006	1304.5	0.007701		
57	2940.7	0.034006	3329.6	0.007701		
58	1297.4	0.035789	3889.9	0.007701		
59	1433.3	0.035789	1027.7	0.008254		
60	4458	0.035789	14300	0.008254		
61	7009.7	0.035789	9341.7	0.008254		
62	3322.1	0.037649	1129.5	0.008843		
63	7035.6	0.039588	1285.4	0.008843		
64	2992.1	0.041611	12872	0.008843		
65	3942.2	0.041611	1319.2	0.008843		
66	1690.8	0.045912	1328	0.008843		
67	4486.8	0.045912	3888.9	0.008843		
68			5830.2	0.008843		
69			5844.8	0.008843		
70			1312.1	0.009468		
71			3840.3	0.009468		
72			4116.2	0.009468		
73			1012	0.01013		
74			1029.6	0.01013		
75			1054.8	0.01013		
76			1007.9	0.011578		
77			1027.1	0.011578		
78			2907.4	0.011578		
79			6090.8	0.011578		
80			3232.1	0.012367		
81			1010.4	0.013202		
82			1113	0.013202		
83			1301.8	0.013202		
84			5798.6	0.013202		
85			1250.5	0.014086		
86			1286.1	0.014086		
87			1286.7	0.014086		
88			2910.2	0.014086		
89			4426.9	0.014086		
90			4479.1	0.014086		
91			9684.3	0.014086		
92			11626	0.01502		
93			3879.9	0.01502		
94			5759.1	0.01502		
95			1012.9	0.016007		
96			11594	0.016007		
97			4442	0.016007		
98			4694.2	0.016007		
99			1004.9	0.017049		
100			1006.9	0.017049		
101			1011.1	0.017049		
102			1055.1	0.017049		
103			1287.1	0.017049		

10

20

30

40

104			1298.9	0.017049		
105			2211.2	0.017049		
106			2916.5	0.017049		
107			2922.9	0.017049		
108			3886.3	0.017049		
109			7846.5	0.017049		
110			1028	0.018149		
111			1233.7	0.018149		
112			2729.8	0.018149		
113			3844.1	0.018149		10
114			1263.6	0.019309		
115			2902.8	0.019309		
116			3905.9	0.019309		
117			3919.9	0.019309		
118			7035.6	0.019309		
119			1020.5	0.020532		
120			11685	0.020532		
121			1270.2	0.020532		
122			1287.8	0.020532		
123			4580.6	0.020532		
124			4303.4	0.02182		20
125			4458	0.02182		
126			12184	0.023176		
127			1287.4	0.023176		
128			4290.5	0.023176		
129			4645.9	0.023176		
130			4675.5	0.023176		
131			1113.6	0.024604		
132			1114.7	0.024604		
133			1289.7	0.024604		
134			3838.6	0.024604		
135			4719.4	0.024604		30
136			8223.8	0.024604		
137			1159.4	0.026105		
138			11642	0.026105		
139			3810.5	0.026105		
140			1128.6	0.027683		
141			1275	0.027683		
142			1275.6	0.027683		
143			1361	0.027683		
144			15122	0.027683		
145			3867.5	0.027683		40
146			5756.1	0.027683		
147			2119.1	0.029341		
148			3225.5	0.029341		
149			1018.3	0.031082		
150			1160.1	0.031082		
151			2036.2	0.031082		

152			3345.3	0.031082		
153			5753.7	0.031082		
154			1296.6	0.032909		
155			3149.5	0.032909		
156			4464.1	0.032909		
157			7141.1	0.032909		
158			1128.2	0.034824		
159			1296.4	0.034824		
160			1344	0.034824		
161			3770.9	0.034824		
162			3913.4	0.034824		
163			4486.8	0.034824		
164			4682.5	0.034824		
165			5851.1	0.034824		
166			5871.1	0.034824		
167			2003.2	0.036832		
168			2932.7	0.036832		
169			3335.3	0.036832		
170			1131.9	0.038936		
171			3242.6	0.038936		
172			1062.4	0.041138		
173			1319.6	0.041138		
174			2883.5	0.041138		
175			2940.7	0.041138		
176			1112.3	0.043443		
177			1945.9	0.043443		
178			5959.8	0.043443		
179			1019.6	0.045854		
180			2018.3	0.045854		
181			1296.91	0.048373		
182			3899.5	0.048373		
183			4288.3	0.048373		
184			4385.7	0.048373		
185			5764.6	0.048373		

10

20

30

【表 3 3】

表33

SELDIバイオマーカーp値:H50チップ

マトリックス (エネルギー)	SPAマトリックス(高エネルギー)					
	サンプル	時点0時間		時点-24時間		時点-48時間
イオン番号	m/z	p	m/z	p	m/z	p
1	43045	0.00325	3355.6	1.42E-06	9482	0.00759
2	42800	0.005962	4655.1	0.000277	6896.3	0.008861
3	9482	0.007233	4508.5	0.000306	12870	0.01197
4	6896.3	0.014997	4724.4	0.000592	3048.4	0.031332
5	42693	0.016824	4505.8	0.000648	43634	0.031332
6	10802	0.017807	4759.6	0.000648	10802	0.040251
7	2949.6	0.019923	4680.3	0.000709	3233.2	0.042783
8	34925	0.021059	4516	0.000776	6493.9	0.048242
9	6493.9	0.021059	4873	0.001102		
10	8284	0.021059	4836.6	0.001308		
11	3552.8	0.022249	9034.2	0.001308		
12	10465	0.026171	6127.7	0.001547		
13	73120	0.027603	11773	0.001826		
14	10297	0.035789	9259.8	0.001826		
15	12870	0.035789	4851.1	0.001981		
16	3813.5	0.035789	6096.4	0.001981		
17	14505	0.037649	3813.5	0.002328		
18	6559.8	0.041611	4146	0.002328		
19	7119.7	0.041611	6109.4	0.002328		
20	9158.7	0.043718	6087	0.002521		
21	5942.1	0.048197	6942.8	0.002521		
22			11954	0.002728		
23			7143.1	0.002728		
24			6778	0.003444		
25			7938.5	0.003444		
26			4547	0.003717		
27			9669.7	0.003717		
28			4692.2	0.004321		
29			4825.6	0.004321		
30			6807.4	0.004321		
31			4157.7	0.004655		
32			4532.8	0.004655		
33			13764	0.005392		
34			4522.7	0.005392		
35			5868.8	0.005392		
36			6493.9	0.005392		
37			6514.7	0.005392		
38			9386.5	0.005392		
39			99801	0.005392		

10

20

30

40

【 0 1 6 1 】

40			3469.4	0.005797		
41			6498.6	0.005797		
42			6499.9	0.006229		
43			6501.7	0.006229		
44			6505.1	0.006229		
45			4611.5	0.00669		
46			6202.5	0.00669		
47			6533.4	0.00669		
48			7083.7	0.00669		
49			7254.9	0.00669		
50			12176	0.007179		
51			4141.6	0.007179		
52			4701.7	0.007179		
53			6150.3	0.007701		
54			6218.5	0.007701		
55			6896.3	0.007701		
56			8296	0.007701		
57			9158.7	0.007701		
58			4633.2	0.008843		
59			8284	0.008843		
60			5889.9	0.01013		
61			6184.5	0.01013		
62			8320.8	0.01013		
63			37619	0.010833		
64			8293	0.010833		
65			5251.9	0.011578		
66			5970.5	0.011578		
67			6685.4	0.011578		
68			63590	0.012367		
69			6559.8	0.012367		
70			7000.7	0.012367		
71			5893.5	0.013202		
72			4481.1	0.01502		
73			6082.1	0.01502		
74			6246.4	0.01502		
75			4892	0.016007		
76			5905.7	0.016007		
77			5906.5	0.016007		
78			6077.2	0.016007		
79			6275.7	0.016007		
80			8297.6	0.016007		
81			12499	0.017049		
82			5907.1	0.017049		
83			7119.7	0.017049		
84			3969.4	0.018149		
85			9482	0.018149		
86			3509.1	0.019309		
87			4792.7	0.019309		

10

20

30

40

88			5226	0.019309		
89			5903.8	0.019309		
90			5942.1	0.019309		
91			6166.2	0.019309		
92			5898.8	0.020532		
93			5910	0.020532		
94			24366	0.02182		
95			3934.7	0.02182		
96			4142.9	0.02182		
97			4808.4	0.023176		
98			22915	0.026105		
99			3383.3	0.026105		
100			3951.8	0.027683		
101			11652	0.029341		
102			3626.4	0.029341		
103			3826.7	0.029341		
104			5923	0.029341		
105			6001.4	0.029341		
106			12280	0.031082		
107			75442	0.031082		
108			9759.4	0.031082		
109			1230.7	0.032909		
110			5204.1	0.032909		
111			5279	0.032909		
112			6157.8	0.032909		
113			1238.1	0.034824		
114			11131	0.036832		
115			1263.4	0.036832		
116			6068.9	0.036832		
117			23732	0.038936		
118			4420.6	0.038936		
119			4454.7	0.038936		
120			4917.8	0.038936		
121			11399	0.041138		
122			4433.8	0.041138		
123			6033.3	0.041138		
124			8931.7	0.041138		
125			69817	0.043443		
126			11526	0.045854		
127			1290.2	0.045854		
128			40894	0.045854		
129			8377.5	0.045854		

10

20

30

40

【表 3 4】

表34

SELDIバイオマーカーp値:H50チップ

マトリックス (エネルギー)	SPAマトリックス(低エネルギー)					
	サンプル	時点0時間		時点-24時間		時点-48時間
イオン番号	m/z	p	m/z	p	m/z	p
1	9170.7	0.000151	1256.6	4.38E-06	2088.9	0.003637
2	9474.9	0.000285	1276.4	1.09E-05	9170.7	0.003637
3	3024.3	0.00037	1227.8	1.24E-05	9474.9	0.005982
4	3030	0.000564	1255.5	1.41E-05	1965.4	0.009563
5	1734.9	0.00116	1225.5	3.67E-05	6563.9	0.009563
6	9636.5	0.001253	1281.4	4.61E-05	12901	0.017146
7	9420.3	0.001574	1275.4	5.17E-05	1956.6	0.017146
8	1716.9	0.001968	3336.5	5.17E-05	7282.6	0.021093
9	9584.5	0.00303	1278	5.78E-05	2838.1	0.024132
10	3041.9	0.003483	2615.5	7.21E-05	1100.7	0.025786
11	35268	0.003997	1229.1	8.04E-05	1132	0.027535
12	3019.4	0.004576	1283.2	8.04E-05	3024.3	0.027535
13	6462.8	0.004576	1259.3	8.96E-05	1154.9	0.029382
14	6563.9	0.004576	1271.3	0.000137	1227.8	0.029382
15	2781.2	0.004893	1281	0.000137	1680.3	0.029382
16	2019.2	0.005229	1281.9	0.000137	2942.9	0.029382
17	4433.9	0.005962	1274.1	0.000152	6462.8	0.029382
18	12901	0.006785	12386	0.000186	1671.3	0.031332
19	2010.8	0.006785	5943.2	0.000186	19918	0.03339
20	2997	0.007706	1272.6	0.000206	1101.1	0.035559
21	5423.5	0.007706	1262.5	0.000228	1688.6	0.035559
22	4115.8	0.009294	1270.3	0.000228	2668.7	0.035559
23	3007.3	0.01185	1299	0.000228	1100.3	0.037845
24	3550.5	0.01185	3335.8	0.000277	6660.6	0.037845
25	3568.8	0.01185	6251.8	0.000277	2862	0.040251
26	3013.4	0.013343	6889	0.000277	1229.1	0.045445
27	3332.4	0.014997	1284.5	0.000306	9300.5	0.045445
28	9334	0.014997	3342	0.000306	2680.7	0.048242
29	3540.2	0.015888	1279.6	0.000337	3567.8	0.048242
30	10130	0.016824	1286.2	0.000337		
31	19918	0.016824	1258.6	0.000371		
32	3813.9	0.016824	1260.6	0.000408		
33	9075.3	0.016824	1236	0.000448		
34	9300.5	0.016824	1254.3	0.000448		
35	7282.6	0.017807	3335	0.000448		
36	1985.3	0.019923	6187.5	0.000448		
37	28070	0.019923	1251.2	0.000492		
38	3037.2	0.021059	1269.2	0.00054		
39	42896	0.021059	4832.1	0.00054		

10

20

30

40

40	6660.6	0.021059	1253.1	0.000592		
41	8353.7	0.021059	1261.7	0.000592		
42	1729.8	0.022249	1265.3	0.000592		
43	4744.2	0.022249	1280.4	0.000592		
44	4886.7	0.022249	1219.8	0.000648		
45	2657	0.023497	1267.2	0.000648		
46	7109.4	0.023497	3332.4	0.000648		
47	3944.1	0.024804	1263.6	0.000709		
48	1281.4	0.026171	6087.5	0.000709		
49	14780	0.026171	12175	0.000776		10
50	9371.9	0.026171	1243.4	0.000776		
51	3880.5	0.027603	1258	0.000776		
52	4536.2	0.027603	11626	0.000848		
53	3688.2	0.029099	1285.4	0.000848		
54	1281.9	0.030664	12088	0.000926		
55	2024.7	0.032299	1301.2	0.000926		
56	28759	0.032299	2442.4	0.000926		
57	28825	0.032299	1290.8	0.001011		
58	3050.7	0.032299	1296.9	0.001011		
59	4446.4	0.032299	4593.6	0.001011		20
60	1281	0.034006	1294.7	0.001102		
61	2287.8	0.034006	1295.1	0.001102		
62	2502.7	0.034006	4141.7	0.001102		
63	3962.3	0.034006	11932	0.001201		
64	14194	0.035789	1287.5	0.001201		
65	1731.3	0.035789	6168	0.001201		
66	2757.5	0.035789	6386.4	0.001201		
67	28777	0.035789	12031	0.001308		
68	1117.7	0.039588	1294.3	0.001308		
69	2862	0.039588	1298.5	0.001308		
70	1326.5	0.041611	1245.3	0.001547		30
71	14111	0.041611	1289.2	0.001547		
72	2260.5	0.041611	1252.6	0.001681		
73	4320.3	0.041611	4115.8	0.001681		
74	1733.2	0.043718	6209.2	0.001681		
75	2278.6	0.043718	8982.8	0.001681		
76	28307	0.043718	4697.2	0.001826		
77	4164.9	0.043718	1241.2	0.001981		
78	14510	0.045912	1264.4	0.001981		
79	1710	0.048197	3557.3	0.001981		
80			12271	0.002148		
81			1778.8	0.002148		
82			4811	0.002148		40
83			5960.9	0.002148		
84			2423.7	0.002328		
85			1209.6	0.002728		
86			1234	0.002728		
87			1293.7	0.002728		

88			1300	0.002728		
89			1323.1	0.002728		
90			3041.9	0.002728		
91			1239.7	0.00295		
92			1241.9	0.00295		
93			4591.4	0.00295		
94			4846.2	0.00295		
95			9474.9	0.00295		
96			9300.5	0.003188		
97			12508	0.003444		10
98			1325.3	0.003444		
99			6096	0.003444		
100			1295.7	0.003717		
101			1302.6	0.003717		
102			5825.1	0.004009		
103			6109.3	0.004321		
104			1292.6	0.004655		
105			1298	0.004655		
106			1249.3	0.005011		
107			1309.4	0.005011		
108			1774.7	0.005392		20
109			2408.4	0.005392		
110			5072.1	0.005392		
111			1237.5	0.005797		
112			1689.8	0.005797		
113			2413.8	0.005797		
114			4744.2	0.005797		
115			11779	0.006229		
116			4499.6	0.006229		
117			1800.6	0.00669		
118			8865.2	0.00669		
119			10273	0.007179		30
120			7109.4	0.007179		
121			9075.3	0.007179		
122			9170.7	0.007179		
123			9334	0.007179		
124			1324.3	0.008254		
125			5843.1	0.008254		
126			1330.1	0.008843		
127			9636.5	0.008843		
128			1311.6	0.009468		
129			9706.4	0.009468		
130			1331	0.01013		40
131			1782.7	0.01013		
132			23767	0.01013		
133			2421.1	0.01013		
134			4860.2	0.01013		
135			1312.8	0.010833		

136			2816.8	0.010833		
137			2889.3	0.010833		
138			1109	0.011578		
139			1306.8	0.011578		
140			14111	0.011578		
141			4613.5	0.011578		
142			4876	0.011578		
143			11351	0.012367		
144			2082.2	0.012367		
145			4540.2	0.012367		10
146			4796.5	0.012367		
147			9420.3	0.012367		
148			1230.7	0.013202		
149			1307.9	0.013202		
150			1105.7	0.014086		
151			1226.6	0.014086		
152			1303.6	0.014086		
153			1309.8	0.014086		
154			1326.5	0.014086		
155			2403.2	0.014086		
156			1304.8	0.01502		20
157			2434.1	0.01502		
158			4994.4	0.01502		
159			1104	0.016007		
160			1310	0.016007		
161			3019.4	0.016007		
162			37418	0.016007		
163			5241.4	0.016007		
164			6660.6	0.016007		
165			9371.9	0.016007		
166			11519	0.017049		
167			1310.5	0.017049		30
168			46718	0.017049		
169			4886.7	0.017049		
170			5855.8	0.017049		
171			1315.6	0.018149		
172			1332.2	0.018149		
173			3215.9	0.018149		
174			9930.7	0.018149		
175			11687	0.019309		
176			1223.8	0.019309		
177			1314.3	0.019309		
178			2849.9	0.019309		40
179			3348.6	0.019309		
180			1321.8	0.020532		
181			4767.8	0.020532		
182			4968.8	0.020532		
183			6139.2	0.020532		

184			8497	0.020532	
185			2580.5	0.02182	
186			33454	0.02182	
187			3438.9	0.02182	
188			3449.4	0.02182	
189			6462.8	0.02182	
190			9764	0.02182	
191			1117	0.023176	
192			1218.7	0.023176	
193			1222.6	0.023176	10
194			1240.9	0.023176	
195			5867.8	0.023176	
196			5906.9	0.023176	
197			1154.9	0.024604	
198			1320.4	0.024604	
199			2024.7	0.024604	
200			1234.8	0.026105	
201			1713.9	0.026105	
202			1780.9	0.026105	
203			1837.8	0.026105	
204			4713.3	0.026105	20
205			4873.9	0.026105	
206			5698.7	0.026105	
207			9584.5	0.026105	
208			1058.2	0.027683	
209			1120.4	0.027683	
210			1321	0.027683	
211			2685.4	0.027683	
212			1107.5	0.029341	
213			1121.4	0.029341	
214			1221	0.029341	
215			1224.5	0.029341	30
216			1621.1	0.029341	
217			2686.7	0.029341	
218			4555.1	0.029341	
219			6047.3	0.029341	
220			1231.9	0.031082	
221			23126	0.031082	
222			23145	0.031082	
223			3962.3	0.031082	
224			1059.5	0.032909	
225			1308.7	0.032909	
226			1317.2	0.032909	40
227			1328.1	0.032909	
228			4628.7	0.032909	
229			1067.1	0.034824	
230			1428.2	0.034824	
231			1060.8	0.036832	

232			11132	0.036832		
233			11550	0.036832		
234			1215	0.036832		
235			1216.3	0.036832		
236			23106	0.036832		
237			2404	0.036832		
238			5075.4	0.036832		
239			5171.3	0.036832		
240			1071	0.038936		
241			1798.8	0.038936		
242			4433.9	0.038936		
243			45039	0.038936		
244			1057.1	0.041138		
245			1086.5	0.041138		
246			1211.6	0.041138		
247			1217.7	0.041138		
248			1238.5	0.041138		
249			28307	0.041138		
250			3217.8	0.041138		
251			3313.1	0.041138		
252			4446.4	0.041138		
253			1110.4	0.043443		
254			1427.6	0.043443		
255			2104.6	0.043443		
256			2679	0.043443		
257			1011.8	0.045854		
258			1085.8	0.045854		
259			11537	0.045854		
260			23420	0.045854		
261			28070	0.045854		
262			2826.3	0.045854		
263			4603.1	0.045854		
264			1100.3	0.048373		
265			1115.1	0.048373		
266			23251	0.048373		
267			40679	0.048373		
268			4371.1	0.048373		
269			4526.6	0.048373		
270			8743.7	0.048373		
271			8937.9	0.048373		

10

20

30

【表 3 5】

表35

ベースラインからの差の特性に対するSELDIバイオマーカー-p値:H50チップ

マトリックス (エネルギー)	CHCAマトリックス(低エネルギー)					
サンプル	時点0時間		時点-24時間		時点-48時間	
イオン番号	m/z	p	m/z	p	m/z	p
1	3888.9	3.46E-05	1706.1	2.58E-05	12872	2.81E-03
2	3883.4	3.84E-05	3892.3	4.12E-05	3798.2	4.61E-03
3	3889.9	4.71E-05	3942.2	6.46E-05	2910.2	6.13E-03
4	18741	7.03E-05	18741	8.04E-05	3801.5	6.73E-03
5	3886.3	1.25E-04	5836.1	8.96E-05	6898.8	6.73E-03
6	2875.9	1.38E-04	5813.3	9.97E-05	1706.1	8.83E-03
7	28047	1.51E-04	3889.9	1.37E-04	3810.5	8.83E-03
8	2925.5	3.39E-04	5837.6	1.52E-04	1070.8	9.64E-03
9	5709.8	3.39E-04	3888.9	2.06E-04	5696.5	9.64E-03
10	3899.5	4.03E-04	5839.4	2.28E-04	5709.8	1.15E-02
11	14049	5.64E-04	5830.2	3.37E-04	1286.1	1.61E-02
12	1289.7	7.21E-04	5844.8	4.48E-04	2288.7	1.61E-02
13	3867.5	7.21E-04	3840.3	4.92E-04	5557.5	1.61E-02
14	11125	8.47E-04	3458.7	5.40E-04	18741	1.89E-02
15	5666.2	8.47E-04	5840.9	5.92E-04	3805	2.21E-02
16	3849.3	9.17E-04	3883.4	6.48E-04	3847.4	2.39E-02
17	3892.3	9.17E-04	5759.1	6.48E-04	3879.9	2.58E-02
18	4675.5	9.17E-04	11594	7.76E-04	3883.4	2.58E-02
19	2922.9	9.92E-04	11626	7.76E-04	4289	2.58E-02
20	3840.3	9.92E-04	12872	9.26E-04	2269.6	2.78E-02
21	5557.5	9.92E-04	5798.6	1.10E-03	2922.9	2.78E-02
22	5830.2	9.92E-04	11685	1.20E-03	1070.2	3.00E-02
23	1706.1	1.07E-03	11642	1.31E-03	3835.3	3.00E-02
24	3850.1	1.07E-03	14049	1.31E-03	3867.5	3.00E-02
25	3919.9	1.07E-03	5756.1	1.42E-03	3888.9	3.00E-02
26	8223.8	1.07E-03	5851.1	1.68E-03	4288.3	3.00E-02
27	28768	1.16E-03	15122	1.83E-03	4385.7	3.00E-02
28	3805	1.25E-03	3879.9	1.83E-03	3848.4	3.23E-02
29	3810.5	1.25E-03	5753.7	1.83E-03	3899.5	3.23E-02
30	3913.4	1.25E-03	1315.8	1.98E-03	5871.1	3.23E-02
31	6898.8	1.35E-03	3838.6	1.98E-03	8223.8	3.23E-02
32	3848.4	1.46E-03	3886.3	2.15E-03	5813.3	3.48E-02
33	3816.4	1.57E-03	2907.4	2.33E-03	1223.9	3.74E-02
34	3942.2	1.57E-03	3905.9	2.33E-03	15122	3.74E-02
35	3798.2	1.70E-03	2910.2	2.52E-03	2729.8	3.74E-02
36	3830	1.70E-03	28047	2.73E-03	2929.8	3.74E-02
37	3905.9	1.70E-03	3810.5	2.95E-03	3901.4	3.74E-02
38	3879.9	1.83E-03	3835.3	2.95E-03	3849.3	4.31E-02
39	3903.5	1.97E-03	3896.1	2.95E-03	3861.3	4.31E-02

10

20

30

40

40	3853	2.12E-03	3919.9	2.95E-03	4109.5	4.31E-02
41	25836	2.28E-03	5764.6	3.19E-03	5156.6	4.31E-02
42	3901.4	2.28E-03	5854.7	3.19E-03	5798.6	4.62E-02
43	4486.8	2.28E-03	11453	3.44E-03	14500	4.94E-02
44	3847.4	2.45E-03	14500	3.44E-03	2902.8	4.94E-02
45	3902.6	2.45E-03	11484	3.72E-03	2907.4	4.94E-02
46	3832.1	2.63E-03	1246.5	4.01E-03	3840.3	4.94E-02
47	5836.1	2.63E-03	2916.5	4.01E-03	3850.1	4.94E-02
48	5749.7	2.82E-03	3867.5	4.01E-03	3919.9	4.94E-02
49	6694.1	2.82E-03	9376.8	4.32E-03	4303.4	4.94E-02
50	3820.1	3.03E-03	5749.7	4.66E-03		
51	5753.7	3.03E-03	9479.1	4.66E-03		
52	4479.1	3.25E-03	2932.7	5.01E-03		
53	5756.1	3.48E-03	1289.7	5.39E-03		
54	5837.6	3.48E-03	3225.5	5.39E-03		
55	5744.9	3.73E-03	3232.1	5.39E-03		
56	3838.6	4.00E-03	3899.5	5.39E-03		
57	5724	4.00E-03	14300	5.80E-03		
58	3225.5	4.28E-03	3844.1	5.80E-03		
59	3823.1	4.28E-03	18184	6.23E-03		
60	3835.3	4.28E-03	2875.9	6.23E-03		
61	4005.1	4.28E-03	2883.5	6.69E-03		
62	12872	4.58E-03	3801.5	7.18E-03		
63	14300	4.58E-03	5724	7.18E-03		
64	3826.2	4.58E-03	11508	7.70E-03		
65	5773.1	4.58E-03	5744.9	7.70E-03		
66	5851.1	4.58E-03	8934.6	7.70E-03		
67	3801.5	4.89E-03	3798.2	8.25E-03		
68	11484	5.23E-03	3901.4	8.25E-03		
69	11642	5.23E-03	5770.7	8.25E-03		
70	5813.3	5.23E-03	11402	8.84E-03		
71	2927.5	5.58E-03	5857.1	8.84E-03		
72	5733.6	5.58E-03	7846.5	9.47E-03		
73	8934.6	5.58E-03	12184	1.01E-02		
74	5730.9	5.96E-03	5696.5	1.01E-02		
75	5774.3	5.96E-03	7141.1	1.01E-02		
76	5798.6	5.96E-03	1142.4	1.08E-02		
77	9376.8	5.96E-03	28768	1.08E-02		
78	11453	6.36E-03	3902.6	1.08E-02		
79	5770.7	6.36E-03	3903.5	1.16E-02		
80	11626	6.78E-03	8223.8	1.16E-02		
81	2959.1	6.78E-03	2929.8	1.24E-02		
82	4719.4	6.78E-03	3329.6	1.24E-02		
83	5728	6.78E-03	3805	1.24E-02		
84	5844.8	6.78E-03	5709.8	1.24E-02		
85	11685	7.23E-03	7035.6	1.32E-02		
86	9479.1	7.23E-03	9684.3	1.32E-02		
87	2864.2	7.71E-03	2109.6	1.41E-02		

10

20

30

40

88	2932.7	7.71E-03	4479.1	1.41E-02		
89	5585.1	7.71E-03	5156.6	1.41E-02		
90	5759.1	7.71E-03	3847.4	1.50E-02		
91	1112.3	8.21E-03	5734.4	1.50E-02		
92	15122	8.21E-03	5773.1	1.50E-02		
93	3844.1	8.21E-03	5871.1	1.50E-02		
94	5696.5	8.21E-03	1304.5	1.60E-02		
95	5734.4	8.21E-03	3913.4	1.60E-02		
96	5839.4	8.21E-03	5791.4	1.70E-02		
97	5840.9	8.21E-03	6442.9	1.70E-02		
98	11594	8.74E-03	7300.1	1.70E-02		
99	2902.8	8.74E-03	9297.4	1.70E-02		
100	5959.8	8.74E-03	2922.9	1.81E-02		
101	3857.6	9.88E-03	3820.1	1.81E-02		
102	5854.7	9.88E-03	5666.2	1.81E-02		
103	4426.9	1.05E-02	1318	1.93E-02		
104	5871.1	1.05E-02	3816.4	1.93E-02		
105	1298.9	1.12E-02	3830	1.93E-02		
106	3821.5	1.12E-02	3848.4	1.93E-02		
107	9141.2	1.12E-02	3909.9	1.93E-02		
108	2679.5	1.19E-02	5730.9	1.93E-02		
109	11402	1.26E-02	1245	2.05E-02		
110	1328	1.26E-02	2196	2.18E-02		
111	2929.8	1.26E-02	3826.2	2.18E-02		
112	5739.1	1.26E-02	4426.9	2.18E-02		
113	1315.8	1.33E-02	5728	2.18E-02		
114	14500	1.33E-02	5733.6	2.18E-02		
115	3724.5	1.33E-02	11125	2.32E-02		
116	5778.6	1.33E-02	3849.3	2.32E-02		
117	3093.8	1.41E-02	4694.2	2.32E-02		
118	3683.8	1.41E-02	5739.1	2.32E-02		
119	3896.1	1.41E-02	5778.6	2.32E-02		
120	6442.9	1.41E-02	2925.5	2.46E-02		
121	18184	1.50E-02	5774.3	2.46E-02		
122	2301	1.50E-02	1015.1	2.61E-02		
123	2828.8	1.59E-02	1328	2.61E-02		
124	5764.6	1.59E-02	2927.5	2.61E-02		
125	1246.5	1.78E-02	3832.1	2.61E-02		
126	1775.7	1.78E-02	5786.5	2.61E-02		
127	11508	1.88E-02	5959.8	2.61E-02		
128	5156.6	1.88E-02	3823.1	2.77E-02		
129	3861.3	1.99E-02	17385	2.93E-02		
130	1319.2	2.11E-02	19852	2.93E-02		
131	1448.5	2.11E-02	2940.7	3.11E-02		
132	2021.1	2.35E-02	6898.8	3.11E-02		
133	8799.9	2.48E-02	1016.3	3.29E-02		
134	3909.9	2.76E-02	17262	3.29E-02		
135	4458	2.91E-02	2902.8	3.29E-02		

10

20

30

40

136	4467	2.91E-02	3322.1	3.29E-02		
137	1342.1	3.07E-02	4303.4	3.29E-02		
138	7035.6	3.07E-02	3093.8	3.48E-02		
139	9341.7	3.07E-02	6090.8	3.48E-02		
140	1343.1	3.23E-02	9141.2	3.48E-02		
141	9297.4	3.23E-02	1104.4	3.68E-02		
142	12184	3.40E-02	1263.6	3.68E-02		
143	1278.3	3.40E-02	1301.8	3.68E-02		
144	2883.5	3.40E-02	3821.5	3.68E-02		
145	2916.5	3.40E-02	4471.7	3.68E-02		
146	2794.8	3.58E-02	2864.2	3.89E-02		
147	1954.9	3.76E-02	1314.3	4.34E-02		
148	3458.7	3.76E-02	1319.2	4.34E-02		
149	1286.1	3.96E-02	3683.8	4.34E-02		
150	1812.9	3.96E-02	3850.1	4.34E-02		
151	2940.7	3.96E-02	1250.5	4.59E-02		
152	4303.4	3.96E-02	1313	4.59E-02		
153	4471.7	4.16E-02	3853	4.59E-02		
154	6639.4	4.16E-02	1007.9	4.84E-02		
155	1292.2	4.37E-02	8644.4	4.84E-02		
156	5857.1	4.37E-02				
157	1314.3	4.59E-02				
158	1318	4.59E-02				
159	2851.1	4.59E-02				
160	4109.5	4.59E-02				
161	5786.5	4.59E-02				
162	7009.7	4.59E-02				
163	1312.1	4.82E-02				
164	17385	4.82E-02				
165	4580.6	4.82E-02				
166	5791.4	4.82E-02				

10

20

30

【表 3 6】

表36

ベースラインからの差の特性に対するSELDIバイオマーカーp値:H50チップ

マトリックス (エネルギー)	SPAマトリックス(高エネルギー)					
	時点0時間		時点-24時間		時点-48時間	
サンプル イオン番号	m/z	p	m/z	p	m/z	p
1	6493.9	5.64E-04	3355.6	1.23E-04	12870	1.49E-03
2	14505	1.07E-03	6001.4	3.37E-04	6275.7	3.44E-03
3	3436.7	2.12E-03	5898.8	4.08E-04	5596.1	4.19E-03
4	12870	3.73E-03	5970.5	4.08E-04	6246.4	4.19E-03
5	6896.3	4.89E-03	5889.9	5.40E-04	19997	4.61E-03

40

【 0 1 7 1】

6	14607	5.23E-03	5893.5	5.40E-04	6184.5	5.58E-03
7	6501.7	5.58E-03	5903.8	7.09E-04	5251.9	6.13E-03
8	14813	5.96E-03	11773	8.48E-04	14065	6.73E-03
9	7318.2	5.96E-03	5905.7	1.10E-03	7119.7	6.73E-03
10	14182	6.36E-03	6033.3	1.20E-03	13173	7.37E-03
11	6499.9	6.36E-03	8296	1.31E-03	14813	7.37E-03
12	6685.4	6.78E-03	6275.7	1.68E-03	39262	7.37E-03
13	11232	7.23E-03	1230.7	1.83E-03	5038.1	8.07E-03
14	37619	7.23E-03	5906.5	1.83E-03	11399	9.64E-03
15	11131	7.71E-03	8293	1.83E-03	14505	1.05E-02
16	28633	8.21E-03	11954	1.98E-03	5106.2	1.05E-02
17	28709	8.21E-03	15211	2.15E-03	11446	1.15E-02
18	6505.1	8.21E-03	5907.1	2.33E-03	20654	1.15E-02
19	8293	8.74E-03	5910	2.52E-03	39776	1.15E-02
20	14411	9.29E-03	6246.4	2.52E-03	1279.1	1.25E-02
21	2949.6	9.29E-03	6778	2.52E-03	1293.7	1.25E-02
22	6498.6	9.29E-03	8297.6	2.73E-03	14607	1.25E-02
23	5942.1	9.88E-03	11526	3.19E-03	5051.9	1.36E-02
24	37067	1.05E-02	6068.9	3.19E-03	7254.9	1.36E-02
25	5834.9	1.05E-02	5942.1	3.44E-03	11131	1.48E-02
26	6068.9	1.05E-02	8284	3.44E-03	5889.9	1.48E-02
27	6514.7	1.05E-02	9259.8	4.66E-03	6001.4	1.48E-02
28	5698.7	1.12E-02	8320.8	5.01E-03	6068.9	1.48E-02
29	9386.5	1.12E-02	11446	5.39E-03	5146.6	1.61E-02
30	1279.1	1.33E-02	11652	5.39E-03	6077.2	1.61E-02
31	5825.3	1.41E-02	11491	6.23E-03	1290.2	1.74E-02
32	6942.8	1.50E-02	13764	6.23E-03	8284	1.74E-02
33	5822.4	1.68E-02	6533.4	6.23E-03	5731.4	1.89E-02
34	5824.3	1.68E-02	40894	6.69E-03	8296	1.89E-02
35	8297.6	1.68E-02	9034.2	6.69E-03	5180.5	2.04E-02
36	5740.9	1.78E-02	14607	7.70E-03	6082.1	2.04E-02
37	5845.4	1.78E-02	5923	8.84E-03	6202.5	2.04E-02
38	6246.4	1.78E-02	1243	1.01E-02	8293	2.04E-02
39	8296	1.88E-02	1263.4	1.01E-02	5740.9	2.39E-02
40	28912	1.99E-02	14411	1.01E-02	7410.9	2.39E-02
41	5743.2	2.11E-02	9482	1.01E-02	14182	2.58E-02
42	6001.4	2.11E-02	23732	1.08E-02	40894	2.58E-02
43	6033.3	2.11E-02	6157.8	1.08E-02	5750.6	2.58E-02
44	29758	2.22E-02	11399	1.16E-02	5743.2	2.78E-02
45	8284	2.22E-02	6166.2	1.16E-02	6157.8	2.78E-02
46	28784	2.35E-02	6514.7	1.16E-02	7318.2	2.78E-02
47	29456	2.35E-02	7143.1	1.16E-02	11232	3.00E-02
48	4106.8	2.35E-02	11131	1.24E-02	8297.6	3.00E-02
49	5736.4	2.35E-02	33462	1.24E-02	12994	3.23E-02
50	5820.4	2.35E-02	3469.4	1.24E-02	24366	3.23E-02
51	6275.7	2.35E-02	6505.1	1.24E-02	5583	3.23E-02
52	1293.7	2.48E-02	1238.1	1.32E-02	6218.5	3.23E-02
53	4873	2.48E-02	14505	1.32E-02	6896.3	3.23E-02

10

20

30

40

54	5906.5	2.48E-02	24366	1.32E-02	5268	3.48E-02
55	5923	2.48E-02	6493.9	1.32E-02	5161.5	3.74E-02
56	43045	2.62E-02	6501.7	1.32E-02	6338.3	3.74E-02
57	5893.5	2.62E-02	1270.7	1.41E-02	77760	3.74E-02
58	5905.7	2.62E-02	23553	1.41E-02	5970.5	4.01E-02
59	11399	2.76E-02	7254.9	1.41E-02	7358.7	4.01E-02
60	1243	2.76E-02	1287.6	1.50E-02	7453.6	4.01E-02
61	5898.8	2.76E-02	1222.2	1.60E-02	5604	4.31E-02
62	5910	2.76E-02	12499	1.60E-02	5758.1	4.31E-02
63	28460	2.91E-02	1290.2	1.60E-02	5893.5	4.31E-02
64	4680.3	2.91E-02	6150.3	1.60E-02	6499.9	4.31E-02
65	5750.6	2.91E-02	11232	1.70E-02	6505.1	4.31E-02
66	5818.7	3.07E-02	11575	1.70E-02	88472	4.31E-02
67	5907.1	3.07E-02	4516	1.70E-02	23071	4.62E-02
68	5970.5	3.07E-02	1252.7	1.81E-02	2817.9	4.62E-02
69	6394.6	3.07E-02	22915	1.81E-02	5226	4.62E-02
70	7049.2	3.07E-02	6499.9	1.81E-02	6166.2	4.62E-02
71	9158.7	3.07E-02	6942.8	1.81E-02	6493.9	4.62E-02
72	23553	3.23E-02	37619	1.93E-02	6501.7	4.62E-02
73	28063	3.23E-02	3951.8	1.93E-02	6685.4	4.62E-02
74	5903.8	3.23E-02	3509.1	2.05E-02	4299.1	4.94E-02
75	10297	3.40E-02	23071	2.18E-02	5868.8	4.94E-02
76	4825.6	3.40E-02	6498.6	2.18E-02	6096.4	4.94E-02
77	29295	3.58E-02	4508.5	2.32E-02	6109.4	4.94E-02
78	5687.3	3.58E-02	5226	2.32E-02		
79	6077.2	3.58E-02	1293.7	2.46E-02		
80	28264	3.76E-02	1304.5	2.46E-02		
81	4508.5	3.76E-02	6077.2	2.46E-02		
82	11954	3.96E-02	6202.5	2.46E-02		
83	4633.2	3.96E-02	23110	2.61E-02		
84	5765.9	3.96E-02	5868.8	2.61E-02		
85	3552.8	4.16E-02	9669.7	2.61E-02		
86	4112.5	4.16E-02	3934.7	2.77E-02		
87	4001.5	4.37E-02	1211.1	2.93E-02		
88	5849.4	4.37E-02	3826.7	2.93E-02		
89	6807.4	4.37E-02	4655.1	3.11E-02		
90	9259.8	4.37E-02	5797	3.11E-02		
91	9482	4.37E-02	23153	3.29E-02		
92	11773	4.59E-02	6184.5	3.29E-02		
93	4547	4.59E-02	1279.1	3.48E-02		
94	5657	4.59E-02	23235	3.48E-02		
95	5778.8	4.59E-02	3383.3	3.48E-02		
96	5816.4	4.59E-02	5845.4	3.48E-02		
97	6533.4	4.59E-02	7119.7	3.48E-02		
98	4104.6	4.82E-02	3813.5	3.68E-02		
99	4836.6	4.82E-02	5849.4	3.68E-02		
100	5673.2	4.82E-02	28709	3.89E-02		
101	5731.4	4.82E-02	6807.4	3.89E-02		

10

20

30

40

102	5889.9	4.82E-02	12176	4.11E-02		
103	6184.5	4.82E-02	23182	4.11E-02		
104			14182	4.34E-02		
105			3969.4	4.34E-02		
106			6087	4.34E-02		
107			5818.7	4.59E-02		
108			9759.4	4.59E-02		
109			5811.3	4.84E-02		
110			95452	4.84E-02		

10

【表 3 7】

表37

ベースラインからの差の特性に対するSELDIバイオマーカーp値:H50-チップ

マトリックス (エネルギー)	SPAマトリックス(低エネルギー)					
	時点0時間		時点-24時間		時点-48時間	
サンプル						
イオン番号	m/z	p	m/z	p	m/z	p
1	9420.3	5.22E-05	11932	5.71E-07	6563.9	5.93E-04
2	6462.8	1.51E-04	12175	2.58E-05	12901	8.46E-04
3	6660.6	1.51E-04	12386	3.27E-05	3580	1.66E-03
4	9170.7	7.82E-04	12508	7.21E-05	1965.4	1.85E-03
5	6563.9	8.47E-04	12031	9.97E-05	2943.8	2.53E-03
6	9764	8.47E-04	6889	1.68E-04	6462.8	2.81E-03
7	6889	9.17E-04	37418	2.77E-04	6889	2.81E-03
8	7366.2	9.17E-04	12088	3.06E-04	19918	3.44E-03
9	5423.5	9.92E-04	6251.8	3.06E-04	8982.8	3.80E-03
10	9636.5	9.92E-04	12271	3.37E-04	4499.6	4.19E-03
11	7109.4	1.07E-03	1283.2	7.76E-04	9474.9	4.19E-03
12	28070	1.16E-03	3336.5	7.76E-04	11932	4.61E-03
13	3705.5	1.16E-03	8982.8	9.26E-04	37418	5.08E-03
14	5317.3	1.83E-03	11779	1.31E-03	7109.4	5.08E-03
15	9474.9	1.97E-03	3335	1.31E-03	2186.4	6.13E-03
16	14314	2.28E-03	4499.6	1.31E-03	4968.8	6.13E-03
17	14194	2.45E-03	5171.3	1.31E-03	1000.5	6.73E-03
18	14780	2.63E-03	3335.8	1.42E-03	3488	6.73E-03
19	1710	2.63E-03	1227.8	1.68E-03	9170.7	6.73E-03
20	28307	2.82E-03	7109.4	1.68E-03	5872.9	8.83E-03
21	4886.7	3.03E-03	4628.7	1.83E-03	9764	8.83E-03
22	5658.7	3.48E-03	1284.5	1.98E-03	1868.3	9.64E-03
23	3580	3.73E-03	3342	1.98E-03	2236	9.64E-03
24	7206.6	3.73E-03	11351	2.33E-03	2558.1	9.64E-03
25	28555	4.28E-03	9474.9	2.52E-03	2944.7	9.64E-03
26	28777	4.28E-03	1270.3	2.73E-03	6660.6	9.64E-03
27	6209.2	4.28E-03	1239.7	2.95E-03	1234	1.05E-02
28	9584.5	4.28E-03	1276.4	2.95E-03	3449.4	1.05E-02

20

30

40

29	9706.4	4.28E-03	4846.2	2.95E-03	5960.9	1.05E-02
30	10130	4.58E-03	4994.4	2.95E-03	6852.6	1.15E-02
31	4446.4	4.58E-03	6187.5	2.95E-03	3387.8	1.36E-02
32	28759	4.89E-03	1265.3	3.19E-03	12386	1.48E-02
33	28825	4.89E-03	5990.8	3.19E-03	3465.1	1.61E-02
34	9371.9	5.23E-03	9764	3.19E-03	1001.8	1.74E-02
35	9930.7	5.23E-03	3449.4	3.44E-03	2862	1.74E-02
36	37418	5.58E-03	11626	3.72E-03	6945.7	1.74E-02
37	5890	5.58E-03	1272.6	3.72E-03	9636.5	1.74E-02
38	1943.8	5.96E-03	1241.2	4.01E-03	11351	1.89E-02
39	2840.2	5.96E-03	1225.5	4.32E-03	20513	1.89E-02
40	4580.7	5.96E-03	5872.9	4.32E-03	2212.3	1.89E-02
41	4968.8	5.96E-03	1269.2	4.66E-03	5867.8	1.89E-02
42	12508	6.36E-03	1289.2	4.66E-03	12271	2.04E-02
43	14045	6.36E-03	1258	5.01E-03	2561.9	2.04E-02
44	12088	6.78E-03	1274.1	5.01E-03	11687	2.21E-02
45	6852.6	6.78E-03	2615.5	5.01E-03	1229.1	2.21E-02
46	19918	7.23E-03	3420.4	5.01E-03	2088.9	2.21E-02
47	3688.2	7.71E-03	9170.7	5.01E-03	2228.3	2.21E-02
48	4320.3	7.71E-03	1275.4	5.39E-03	2668.7	2.21E-02
49	57792	7.71E-03	1285.4	5.80E-03	2942.9	2.21E-02
50	12031	8.74E-03	1286.2	5.80E-03	6251.8	2.21E-02
51	1823	8.74E-03	1290.8	5.80E-03	11053	2.39E-02
52	4499.6	8.74E-03	1301.2	5.80E-03	12088	2.39E-02
53	4873.9	8.74E-03	9930.7	5.80E-03	7442.3	2.39E-02
54	9300.5	8.74E-03	1271.3	6.23E-03	9075.3	2.39E-02
55	8937.9	9.29E-03	3915.8	6.23E-03	11090	2.58E-02
56	12386	9.88E-03	3921.8	6.23E-03	2736.5	2.58E-02
57	28955	1.05E-02	5906.9	6.23E-03	4628.7	2.58E-02
58	8982.8	1.05E-02	8865.2	6.23E-03	11421	2.78E-02
59	12901	1.12E-02	1332.2	6.69E-03	11445	2.78E-02
60	5104.1	1.12E-02	4593.6	6.69E-03	11476	2.78E-02
61	8865.2	1.12E-02	5943.2	6.69E-03	12175	2.78E-02
62	12271	1.19E-02	1287.5	7.18E-03	2605.3	2.78E-02
63	14111	1.19E-02	3919.4	7.18E-03	1003.1	3.00E-02
64	1794.4	1.19E-02	4613.5	7.18E-03	1005.6	3.00E-02
65	29575	1.19E-02	4744.2	7.18E-03	2220.2	3.00E-02
66	9334	1.19E-02	6096	7.18E-03	6209.2	3.00E-02
67	2067.7	1.33E-02	1229.1	7.70E-03	6835.6	3.00E-02
68	1542.1	1.41E-02	1299	7.70E-03	4198	3.23E-02
69	20513	1.41E-02	6209.2	7.70E-03	5658.7	3.23E-02
70	29140	1.41E-02	1261.7	8.25E-03	2174.5	3.48E-02
71	3922.6	1.50E-02	1262.5	8.25E-03	3567.8	3.48E-02
72	4628.7	1.50E-02	1317.2	8.25E-03	3571.3	3.48E-02
73	5872.9	1.50E-02	1333.8	8.25E-03	39141	3.48E-02
74	11932	1.59E-02	3332.4	8.25E-03	1159.5	3.74E-02
75	2186.4	1.59E-02	33454	8.25E-03	12031	3.74E-02
76	1821.3	1.68E-02	9075.3	8.25E-03	1331	3.74E-02

10

20

30

40

77	42896	1.68E-02	11421	8.84E-03	4744.2	3.74E-02
78	5990.8	1.78E-02	4968.8	8.84E-03	9334	3.74E-02
79	12175	1.88E-02	1241.9	9.47E-03	1217.7	4.01E-02
80	1159.5	1.99E-02	1281.9	9.47E-03	12508	4.01E-02
81	5825.1	1.99E-02	1302.6	9.47E-03	14045	4.01E-02
82	11132	2.11E-02	1245.3	1.01E-02	2227.1	4.01E-02
83	1985.3	2.11E-02	1292.6	1.01E-02	2772.9	4.01E-02
84	4603.1	2.11E-02	1330.1	1.01E-02	5825.1	4.01E-02
85	1530.2	2.22E-02	1259.3	1.08E-02	6187.5	4.01E-02
86	1543.2	2.22E-02	1281	1.08E-02	11132	4.31E-02
87	1796.1	2.22E-02	1314.3	1.08E-02	14780	4.31E-02
88	2287.8	2.22E-02	2082.2	1.08E-02	1671.3	4.31E-02
89	2944.7	2.22E-02	28555	1.08E-02	1945.6	4.31E-02
90	4721.4	2.22E-02	1243.4	1.16E-02	2130.5	4.31E-02
91	3024.3	2.35E-02	1256.6	1.16E-02	2132.5	4.31E-02
92	2634.8	2.48E-02	4141.7	1.16E-02	4185.9	4.31E-02
93	1877	2.62E-02	5731.5	1.16E-02	1000	4.62E-02
94	1176.7	2.76E-02	5825.1	1.16E-02	1152.8	4.62E-02
95	1528.2	2.76E-02	1236	1.24E-02	11626	4.62E-02
96	3799.4	2.76E-02	1281.4	1.24E-02	1233	4.62E-02
97	4198	2.76E-02	1737.1	1.24E-02	1330.1	4.62E-02
98	5906.9	2.76E-02	6168	1.24E-02	1372.8	4.62E-02
99	14510	2.91E-02	8233.8	1.24E-02	15908	4.62E-02
100	4430.3	2.91E-02	1295.1	1.32E-02	1890.3	4.62E-02
101	4433.9	2.91E-02	8497	1.32E-02	2680.7	4.62E-02
102	9075.3	2.91E-02	1258.6	1.41E-02	2945.5	4.62E-02
103	10714	3.07E-02	23075	1.41E-02	5943.2	4.62E-02
104	5761	3.07E-02	1159.5	1.50E-02	7562.2	4.62E-02
105	2491.6	3.23E-02	1315.6	1.50E-02	9420.3	4.62E-02
106	7282.6	3.23E-02	1331	1.50E-02	11570	4.94E-02
107	8497	3.23E-02	23767	1.50E-02	1190.6	4.94E-02
108	11490	3.40E-02	2833.4	1.50E-02	2193.3	4.94E-02
109	11594	3.40E-02	11519	1.60E-02	3099.5	4.94E-02
110	1688.6	3.40E-02	1267.2	1.60E-02	6096	4.94E-02
111	2544.6	3.40E-02	1298.5	1.60E-02	8937.9	4.94E-02
112	3930.3	3.40E-02	14111	1.60E-02		
113	3944.1	3.40E-02	23420	1.60E-02		
114	4335.1	3.40E-02	5658.7	1.60E-02		
115	11742	3.58E-02	6087.5	1.60E-02		
116	13942	3.58E-02	1219.8	1.70E-02		
117	1755.8	3.58E-02	1234	1.70E-02		
118	1965.4	3.58E-02	1294.7	1.70E-02		
119	2833.4	3.58E-02	1296.9	1.70E-02		
120	4185.9	3.58E-02	1733.2	1.70E-02		
121	4924.6	3.58E-02	28070	1.70E-02		
122	1281.9	3.76E-02	11132	1.81E-02		
123	2630.7	3.76E-02	1237.5	1.81E-02		
124	2788.9	3.76E-02	1321.8	1.81E-02		

10

20

30

40

125	3813.9	3.76E-02	3922.6	1.81E-02		
126	3919.4	3.76E-02	5890	1.81E-02		
127	1540.5	3.96E-02	1226.6	1.93E-02		
128	1545.7	3.96E-02	1260.6	1.93E-02		
129	1668.9	3.96E-02	3313.1	1.93E-02		
130	3420.4	3.96E-02	11445	2.05E-02		
131	4164.9	3.96E-02	11742	2.05E-02		
132	5776.5	3.96E-02	1323.1	2.05E-02		
133	11493	4.16E-02	1713.9	2.05E-02		
134	11626	4.16E-02	1823	2.05E-02		10
135	4994.4	4.16E-02	23106	2.05E-02		
136	5804.3	4.16E-02	4115.8	2.05E-02		
137	6251.8	4.16E-02	1778.8	2.18E-02		
138	3921.8	4.37E-02	23126	2.18E-02		
139	4189.7	4.37E-02	1278	2.32E-02		
140	11445	4.59E-02	1319.1	2.32E-02		
141	11476	4.59E-02	14314	2.32E-02		
142	11494	4.59E-02	1806.3	2.32E-02		
143	11779	4.59E-02	3488	2.32E-02		
144	6139.2	4.59E-02	11476	2.46E-02		
145	6835.6	4.59E-02	1293.7	2.61E-02		20
146	8402.9	4.59E-02	1294.3	2.61E-02		
147	1531.8	4.82E-02	1734.9	2.61E-02		
148	1753.2	4.82E-02	23251	2.61E-02		
149	2053.4	4.82E-02	4876	2.61E-02		
150	2621.4	4.82E-02	1251.2	2.77E-02		
151	2952.6	4.82E-02	1311.6	2.77E-02		
152	4846.2	4.82E-02	15167	2.77E-02		
153			1689.8	2.77E-02		
154			2104.6	2.77E-02		
155			23145	2.77E-02		
156			5960.9	2.77E-02		30
157			11490	2.93E-02		
158			11493	2.93E-02		
159			11504	2.93E-02		
160			1320.4	2.93E-02		
161			1808.7	2.93E-02		
162			3580	2.93E-02		
163			40679	2.93E-02		
164			6109.3	2.93E-02		
165			6386.4	2.93E-02		
166			8743.7	2.93E-02		
167			11494	3.11E-02		40
168			1231.9	3.11E-02		
169			1264.4	3.11E-02		
170			1295.7	3.11E-02		
171			1800.6	3.11E-02		
172			4886.7	3.11E-02		

173			11495	3.29E-02		
174			11570	3.29E-02		
175			1255.5	3.29E-02		
176			1304.8	3.29E-02		
177			1335.3	3.29E-02		
178			1337.3	3.29E-02		
179			1762.8	3.29E-02		
180			1782.7	3.29E-02		
181			28307	3.29E-02		
182			11560	3.48E-02		
183			1300	3.48E-02		10
184			1309.4	3.48E-02		
185			1309.8	3.48E-02		
186			1310	3.48E-02		
187			5867.8	3.48E-02		
188			6139.2	3.48E-02		
189			11200	3.68E-02		
190			11537	3.68E-02		
191			11568	3.68E-02		
192			1240.9	3.68E-02		
193			4126.9	3.68E-02		
194			6047.3	3.68E-02		20
195			11550	3.89E-02		
196			1254.3	3.89E-02		
197			1303.6	3.89E-02		
198			2442.4	3.89E-02		
199			3373.2	3.89E-02		
200			5761	3.89E-02		
201			1298	4.11E-02		
202			1312.8	4.11E-02		
203			1798.8	4.11E-02		
204			2952.6	4.11E-02		
205			3557.3	4.11E-02		30
206			45039	4.11E-02		
207			4873.9	4.11E-02		
208			14194	4.34E-02		
209			1760.5	4.34E-02		
210			2963.1	4.59E-02		
211			1252.6	4.84E-02		
212			1310.5	4.84E-02		
213			1321	4.84E-02		
214			1715.6	4.84E-02		
215			1761.1	4.84E-02		
216			2544.6	4.84E-02		40
217			2816.8	4.84E-02		
218			3853.1	4.84E-02		
219			4446.4	4.84E-02		
220			5745.1	4.84E-02		

【 0 1 7 8 】

221			9300.5	4.84E-02		
-----	--	--	--------	----------	--	--

【表 3 8】

表38

SELDIバイオマーカーp値:Q10チップ

マトリックス (エネルギー)	CHCAマトリックス(低エネルギー)					
	サンプル	時点0時間		時点-24時間		時点-48時間
イオン番号	m/z	p	m/z	p	m/z	p
1	9132	0.001073	1466	0.001011	1209	0.00083
2	7724.8	0.001828	3898.6	0.001011	1310	0.011115
3	11488	0.002118	4675.2	0.001102	1348.4	0.01598
4	6964.3	0.00263	1167.3	0.001547	4962.1	0.018385
5	4962.1	0.004576	8918.2	0.001547	2152.4	0.021093
6	4572	0.004893	1335.4	0.001681	1080.1	0.024132
7	5828.2	0.005962	4512.1	0.001826	1233.1	0.025786
8	13875	0.006785	4632.1	0.001826	2360.3	0.03339
9	10414	0.007706	1002.3	0.001981	1738.1	0.037845
10	5819	0.008207	6964.3	0.002148	1871.7	0.037845
11	8918.2	0.008207	1023.6	0.002328	1104.1	0.040251
12	2087.7	0.009883	1197.9	0.002328	2027.6	0.040251
13	2002.5	0.010504	4361.5	0.002521	1026	0.045445
14	9524.9	0.010504	8674.1	0.003444	1694.3	0.045445
15	1026.9	0.012578	4962.1	0.004321	11488	0.048242
16	1086.9	0.013343	1151.8	0.005011	1197.9	0.048242
17	11687	0.019923	1162.9	0.005392		
18	2178.4	0.019923	1169.9	0.005392		
19	5858.4	0.019923	5199	0.005797		
20	1231.4	0.024804	1008.8	0.006229		
21	1286.6	0.024804	1046.5	0.006229		
22	1336.6	0.024804	2421.1	0.006229		
23	2546.3	0.024804	1261.1	0.00669		
24	5697.8	0.024804	1619.1	0.007179		
25	1018.1	0.026171	4489.9	0.007179		
26	1010	0.027603	5819	0.007701		
27	1330	0.029099	1020.6	0.008254		
28	1027.1	0.030664	1003.6	0.008843		
29	3243.2	0.030664	1336.6	0.008843		
30	1314.2	0.032299	1159.7	0.009468		
31	1027.3	0.034006	9524.9	0.009468		
32	1113.2	0.034006	1137.2	0.01013		
33	1843	0.035789	5828.2	0.010833		
34	1056.1	0.037649	1145.9	0.012367		
35	1115.3	0.039588	1179.2	0.012367		
36	1036.2	0.041611	1343.5	0.012367		

10

20

30

40

【 0 1 7 9 】

37	1271.3	0.041611	1014.5	0.014086		
38	1652.3	0.041611	1029.5	0.014086		
39	1784.6	0.043718	1324.7	0.014086		
40	8202.5	0.043718	4203.8	0.014086		
41	1791.8	0.045912	4424.1	0.014086		
42	1297.7	0.048197	1101.3	0.01502		
43	4720.4	0.048197	1337.3	0.01502		
44			1001.1	0.018149		
45			1834.9	0.018149		
46			1465.5	0.019309		10
47			6894.9	0.019309		
48			2014.2	0.020532		
49			1059	0.02182		
50			1302.2	0.02182		
51			1447.4	0.023176		
52			1016.1	0.024604		
53			1026.9	0.024604		
54			1038.1	0.024604		
55			1157	0.024604		
56			1262.8	0.024604		
57			1466.8	0.024604		20
58			1018.8	0.026105		
59			2918.8	0.026105		
60			1005.3	0.027683		
61			1031.8	0.027683		
62			2300.1	0.027683		
63			1042.6	0.029341		
64			1126.4	0.029341		
65			1142.5	0.029341		
66			1164.9	0.031082		
67			1049	0.032909		
68			1318.1	0.034824		30
69			2016.4	0.034824		
70			1010	0.036832		
71			2315.8	0.036832		
72			9132	0.036832		
73			1036.2	0.038936		
74			1092.5	0.038936		
75			1134.3	0.038936		
76			1159	0.038936		
77			1261.7	0.038936		
78			2456.3	0.038936		
79			2107.7	0.041138		40
80			1017.1	0.043443		
81			2247.9	0.043443		
82			1007.2	0.045854		
83			1803.2	0.045854		
84			4455.8	0.045854		

85			4474.1	0.045854		
86			1010.8	0.048373		

【表 3 9】

表39

SELDIバイオマーカーp値:Q10チップ

マトリックス (エネルギー)	SPAマトリックス(高エネルギー)					
	サンプル	時点0時間		時点-24時間		時点-48時間
イオン番号	m/z	p	m/z	p	m/z	p
1	9487.7	2.52E-05	5309.4	0.00054	41779	0.001227
2	9242.4	3.84E-05	3340	0.002521	3357.6	0.006481
3	8981.3	7.03E-05	12354	0.004655	3803.3	0.01598
4	3424.7	9.42E-05	4997.2	0.006229	3289.9	0.018385
5	9527.9	0.000114	22360	0.007179	5518.9	0.019699
6	9386	0.000138	5650.4	0.008254	6768.8	0.035559
7	14058	0.000311	5299.5	0.008843	1454.1	0.045445
8	9078.4	0.000519	5325.1	0.009468	4775.5	0.048242
9	14777	0.000665	66640	0.013202	89344	0.048242
10	8869.3	0.000847	85778	0.013202		
11	7041.3	0.000917	11759	0.014086		
12	8258.7	0.000917	5006.7	0.014086		
13	9019.6	0.000917	5230.5	0.014086		
14	8276	0.00116	3245.2	0.01502		
15	7014.2	0.00146	13423	0.016007		
16	8281.8	0.00146	5246.4	0.017049		
17	7076.4	0.001968	1454.1	0.018149		
18	7060.3	0.002277	5066.1	0.018149		
19	6505.7	0.002448	73372	0.018149		
20	6986.9	0.002448	23190	0.019309		
21	8885.9	0.002448	3743.5	0.019309		
22	59238	0.00263	5278.1	0.019309		
23	8293.1	0.00263	6049.8	0.02182		
24	10017	0.002823	23390	0.023176		
25	27849	0.002823	5020.5	0.023176		
26	6489.6	0.00303	6929.1	0.024604		
27	13015	0.00325	3900.8	0.029341		
28	6975.9	0.003732	6972.8	0.029341		
29	8302.9	0.003732	6973.4	0.029341		
30	5472.3	0.003997	6974.1	0.029341		
31	8288.1	0.003997	80860	0.029341		
32	7089.7	0.004576	9242.4	0.029341		
33	14246	0.005229	6965.9	0.031082		
34	23190	0.005229	6975.9	0.031082		
35	8327.5	0.005229	11634	0.032909		

36	13423	0.005585	1379.7	0.032909		
37	6974.1	0.005585	3182.2	0.032909		
38	6950.1	0.005962	4976.1	0.032909		
39	6970.7	0.005962	5088.2	0.032909		
40	6973.4	0.005962	6959.8	0.032909		
41	7137.3	0.005962	8281.8	0.032909		
42	10354	0.006362	6970.7	0.034824		
43	21192	0.006362	5003.2	0.036832		
44	6972.8	0.006362	7060.3	0.036832		
45	8794.2	0.006362	7041.3	0.038936		
46	11220	0.006785	71073	0.038936		
47	13906	0.006785	44823	0.041138		
48	6496	0.006785	5102.4	0.041138		
49	23390	0.007233	5659.8	0.041138		
50	80860	0.007233	5885.5	0.041138		
51	7105	0.008207	6950.1	0.041138		
52	6954.2	0.008735	6968	0.041138		
53	7147.5	0.008735	5921.1	0.043443		
54	9769	0.009294	5984.7	0.043443		
55	3493.7	0.009883	7266.2	0.043443		
56	6687.9	0.009883	13906	0.045854		
57	6968	0.010504	6986.9	0.045854		
58	8381.4	0.010504	7014.2	0.045854		
59	6501.9	0.01116	8276	0.045854		
60	8238.3	0.01185	3357.6	0.048373		
61	1395.5	0.013343	4479.7	0.048373		
62	6477.9	0.013343	7105	0.048373		
63	6527.2	0.013343	8981.3	0.048373		
64	6768.8	0.013343				
65	6959.8	0.013343				
66	7124.9	0.013343				
67	6965.9	0.014149				
68	6698.4	0.014997				
69	6916.5	0.014997				
70	6929.1	0.014997				
71	6940.5	0.014997				
72	12354	0.015888				
73	28220	0.017807				
74	6705	0.01884				
75	6728.4	0.021059				
76	6557.6	0.022249				
77	1016.8	0.024804				
78	28401	0.024804				
79	41779	0.026171				
80	1638.7	0.027603				
81	3760.8	0.027603				
82	73372	0.027603				
83	5255.8	0.029099				

10

20

30

40

84	24106	0.030664			
85	5261.4	0.030664			
86	66640	0.030664			
87	7169.9	0.030664			
88	1403	0.032299			
89	3563.1	0.032299			
90	5033.3	0.032299			
91	5054.2	0.032299			
92	54069	0.034006			
93	7222.4	0.034006			
94	1017.3	0.035789			
95	6484.5	0.035789			
96	8425.2	0.035789			
97	89344	0.035789			
98	29193	0.037649			
99	5265.3	0.039588			
100	6890.8	0.039588			
101	1008.3	0.041611			
102	1617.1	0.043718			
103	5042.3	0.043718			
104	7240.2	0.043718			

10

20

【表 4 0】

表40

SELDIバイオマーカーp値:Q10チップ

マトリックス (エネルギー)	SPAマトリックス(低エネルギー)					
	サンプル	時点0時間		時点-24時間		時点-48時間
イオン番号	m/z	p	m/z	p	m/z	p
1	13932	8.33E-06	4651.2	0.000448	2622.4	7.07E-06
2	6983.2	1.47E-05	4652.9	0.000448	1854.3	0.000498
3	9540.9	3.12E-05	4653.8	0.000448	3220.1	0.000916
4	10319	3.84E-05	1646.7	0.00054	2180	0.001114
5	9184.1	3.84E-05	4652	0.00054	3338.8	0.001483
6	9468.2	0.000125	4650.5	0.000592	1209.5	0.002146
7	9652.8	0.000138	4649	0.000848	9103.4	0.003959
8	14136	0.000166	2968	0.001011	1908.8	0.004307
9	7084.9	0.000182	4976	0.001102	3224.6	0.004307
10	9365	0.000238	11669	0.001423	1637	0.004681
11	1820.9	0.000311	2960.6	0.001681	3834.7	0.007016
12	13810	0.00037	2773	0.002328	1671.2	0.00759
13	1714	0.000403	1651.1	0.002521	1891.2	0.008204
14	13917	0.000438	11691	0.003188	2232	0.008204
15	9919.6	0.000477	4658.3	0.003188	2968	0.008861
16	7060.1	0.000519	23273	0.003717	4100.8	0.009563

30

40

【 0 1 8 3 】

17	8853.5	0.000564	3389.5	0.003717	2743.2	0.010314
18	14018	0.000612	23751	0.004009	1596.6	0.01197
19	1712.5	0.000612	23066	0.004321	1702.9	0.01197
20	7203.3	0.000612	2558.9	0.004321	1909.7	0.01197
21	13894	0.000665	11565	0.004655	2236.9	0.01197
22	8807.4	0.000665	11516	0.005392	1620.3	0.01288
23	2191.1	0.000782	4647.3	0.006229	8853.5	0.01288
24	13947	0.000847	2904.6	0.00669	1621.9	0.01385
25	9103.4	0.000847	11433	0.007701	2409.2	0.01385
26	6919.9	0.000992	3117.3	0.007701	3793.5	0.01385
27	13959	0.00116	1184.5	0.008843	1597.8	0.014882
28	14281	0.00116	11862	0.008843	2752.2	0.014882
29	1706.2	0.00116	23471	0.009468	2861.3	0.014882
30	2176.1	0.00116	4140.8	0.009468	28959	0.014882
31	13985	0.00146	2766.3	0.01013	3110.8	0.014882
32	14081	0.00146	1633	0.010833	1866.1	0.01598
33	7319.5	0.001697	3313.7	0.011578	2718.2	0.01598
34	13900	0.001828	2266.2	0.012367	1592.8	0.017146
35	1705.8	0.001828	2765.4	0.012367	2554.3	0.017146
36	1686.8	0.002118	4973.7	0.012367	1905.1	0.018385
37	13902	0.002277	3347.9	0.013202	1879.8	0.019699
38	13963	0.002448	46073	0.013202	2960.6	0.019699
39	1928.7	0.00263	9184.1	0.013202	1624.5	0.021093
40	1192.3	0.002823	3402.1	0.014086	2208.7	0.021093
41	1705.6	0.00303	4332.7	0.014086	3313.7	0.021093
42	13905	0.00325	4778.6	0.014086	2139.3	0.022569
43	4755.9	0.00325	66483	0.014086	1626.2	0.024132
44	1707.4	0.003483	9103.4	0.014086	2540.8	0.024132
45	3113.7	0.003483	11727	0.017049	3076.7	0.024132
46	1737.9	0.003732	1365.9	0.018149	4129.4	0.024132
47	4741.6	0.003732	3256.3	0.018149	9652.8	0.024132
48	2206.6	0.003997	11484	0.019309	1828	0.025786
49	13828	0.004278	1770.4	0.019309	1595.5	0.027535
50	13843	0.004576	2547.9	0.019309	1599.6	0.027535
51	8904.5	0.004893	4987.9	0.019309	1618	0.027535
52	11862	0.005229	1668.7	0.02182	2443.5	0.027535
53	13876	0.005229	1762.9	0.02182	8733.3	0.027535
54	3544.1	0.005229	1835.7	0.02182	1191	0.029382
55	10132	0.005585	4111.7	0.02182	1568.8	0.029382
56	11691	0.005585	1970.1	0.023176	17425	0.029382
57	1886.2	0.005585	2876.6	0.023176	10682	0.031332
58	21103	0.005585	1656.9	0.024604	12908	0.031332
59	1203.3	0.005962	18608	0.024604	1593.6	0.031332
60	8733.3	0.005962	3391	0.024604	1598.7	0.031332
61	8965.1	0.005962	1652.3	0.026105	1646.7	0.031332
62	1884.9	0.006362	3000	0.026105	2730.2	0.031332
63	4040.1	0.006362	4379.4	0.026105	3186.7	0.031332
64	41641	0.006362	11603	0.027683	4728.1	0.031332

10

20

30

40

65	53658	0.006362	1208.5	0.027683	1591.5	0.03339
66	1194.9	0.006785	2870	0.027683	1600.9	0.03339
67	13037	0.007233	3170.1	0.027683	2276.1	0.03339
68	1883.9	0.007233	13917	0.029341	2687.2	0.03339
69	23066	0.007706	3558.7	0.029341	9365	0.03339
70	39932	0.007706	4376.2	0.029341	1567.6	0.035559
71	4270.6	0.007706	4380.1	0.029341	1633	0.035559
72	1136.4	0.008207	5232.3	0.029341	4621.6	0.035559
73	7016.5	0.008207	11399	0.031082	8904.5	0.035559
74	1147.4	0.008735	1648.4	0.031082	11862	0.037845
75	1715.7	0.008735	2640.5	0.031082	1573.8	0.037845
76	11603	0.009294	4972.6	0.031082	1589.9	0.037845
77	1701.6	0.009883	1655.2	0.032909	3449.9	0.037845
78	1709.1	0.009883	3236.9	0.032909	1603.7	0.040251
79	1847.5	0.009883	7203.3	0.032909	1641.9	0.040251
80	1888	0.009883	2553	0.034824	1911.1	0.040251
81	23273	0.010504	4122.7	0.034824	2253.9	0.040251
82	1190	0.01116	1447.4	0.036832	2898.1	0.040251
83	1005.1	0.01185	2963.4	0.036832	3647.8	0.040251
84	1153	0.01185	1964.9	0.038936	4140.8	0.040251
85	28959	0.01185	2458	0.038936	1188.8	0.042783
86	1202	0.012578	13796	0.041138	1570.4	0.042783
87	1832	0.012578	1629	0.041138	1594.6	0.042783
88	2189.6	0.012578	4378.9	0.041138	3381.2	0.042783
89	4274	0.012578	10880	0.043443	1608.7	0.045445
90	13781	0.013343	1765.3	0.043443	2773	0.045445
91	9752.3	0.013343	1800.6	0.043443	2550.9	0.048242
92	1134.5	0.014149	2119.8	0.045854	3213.2	0.048242
93	15011	0.014149	2957.7	0.045854	8807.4	0.048242
94	1710.8	0.014149	1017.4	0.048373		
95	1720.5	0.014149	1089.4	0.048373		
96	1911.1	0.014149	13792	0.048373		
97	5018.8	0.014149	1809.1	0.048373		
98	1692	0.014997	2040.5	0.048373		
99	4806.2	0.014997	5803.4	0.048373		
100	5138.3	0.014997	8400.5	0.048373		
101	6880.3	0.014997				
102	8274.6	0.014997				
103	1149.7	0.015888				
104	13792	0.015888				
105	3224.6	0.015888				
106	13148	0.016824				
107	1717.8	0.016824				
108	1137.8	0.017807				
109	1151.9	0.017807				
110	1256.4	0.017807				
111	13786	0.017807				
112	13789	0.017807				

10

20

30

40

113	13796	0.017807				
114	1901.4	0.017807				
115	11466	0.01884				
116	1696.9	0.01884				
117	1700.2	0.01884				
118	7121.4	0.01884				
119	1146.3	0.019923				
120	1685	0.019923				
121	1724.3	0.019923				
122	1983.3	0.019923				
123	3343	0.019923				
124	3766.6	0.019923				
125	1679.4	0.021059				
126	1690.3	0.021059				
127	1718.6	0.021059				
128	13790	0.022249				
129	3014.2	0.022249				
130	3201.4	0.022249				
131	3456.1	0.022249				
132	4728.1	0.022249				
133	1154.1	0.023497				
134	1167.6	0.023497				
135	1727.1	0.023497				
136	7429.4	0.023497				
137	10682	0.024804				
138	1765.3	0.024804				
139	2519	0.024804				
140	3110.8	0.024804				
141	4129.4	0.024804				
142	2749.6	0.026171				
143	28290	0.026171				
144	3209	0.026171				
145	11433	0.027603				
146	1627.9	0.027603				
147	1705.2	0.027603				
148	1762.9	0.027603				
149	2631	0.027603				
150	2766.3	0.027603				
151	1356.5	0.029099				
152	1629	0.029099				
153	1717.3	0.029099				
154	4140.8	0.029099				
155	1016.6	0.030664				
156	1133.1	0.030664				
157	1148.4	0.030664				
158	1420.8	0.030664				
159	1702.9	0.030664				
160	1014.3	0.032299				

10

20

30

40

161	1135.5	0.032299			
162	1150.7	0.032299			
163	1199.3	0.032299			
164	1392.9	0.032299			
165	2588.8	0.032299			
166	28087	0.032299			
167	3574.9	0.032299			
168	4155.8	0.032299			
169	6471.6	0.032299			
170	1017.4	0.034006			
171	1021.6	0.034006			
172	11669	0.034006			
173	1358.8	0.034006			
174	1850.1	0.034006			
175	12908	0.035789			
176	1688.5	0.035789			
177	2935	0.035789			
178	2992.8	0.035789			
179	1125.7	0.037649			
180	1144.6	0.037649			
181	1387.5	0.037649			
182	1618	0.037649			
183	4272.4	0.037649			
184	1020.1	0.039588			
185	1132.2	0.039588			
186	1339.7	0.039588			
187	2171.7	0.039588			
188	2898.1	0.039588			
189	3438.2	0.039588			
190	4866.1	0.039588			
191	77930	0.039588			
192	1018.6	0.041611			
193	1139.2	0.041611			
194	1140	0.041611			
195	1193.8	0.041611			
196	1257.1	0.041611			
197	1670.4	0.041611			
198	1785.8	0.041611			
199	1795.8	0.041611			
200	1933.8	0.041611			
201	3578.8	0.041611			
202	1142.5	0.043718			
203	1599.6	0.043718			
204	1725.6	0.043718			
205	2304.4	0.043718			
206	23471	0.043718			
207	2803.1	0.043718			
208	1011.1	0.045912			

10

20

30

40

209	1118	0.045912				
210	15376	0.045912				
211	2326.1	0.045912				
212	4280.3	0.045912				
213	1161.5	0.048197				
214	1304.8	0.048197				
215	1340.8	0.048197				
216	1595.5	0.048197				
217	2147.1	0.048197				

10

【表41】

表41

ベースラインからの差の特性に対するSELDIバイオマーカーp値:Q10チップ

マトリックス (エネルギー)	CHCAマトリックス(低エネルギー)					
	サンプル	時点0時間		時点-24時間		時点-48時間
イオン番号	m/z	p	m/z	p	m/z	p
1	2546.3	0.000612	8918.2	0.001681	2477.9	0.001487
2	9132	0.000665	1445.3	0.001826	1209	0.004187
3	1778.9	0.00146	1466	0.003188	1197.9	0.008071
4	5858.4	0.002448	4424.1	0.004655	9132	0.008071
5	8918.2	0.00325	1465.5	0.00669	6784.5	0.011475
6	6784.5	0.003732	2280.9	0.007701	4720.4	0.014781
7	1457.2	0.003997	8674.1	0.008254	8918.2	0.018874
8	1086.9	0.005585	1167.3	0.011578	1348.4	0.020437
9	1269.5	0.005585	4512.1	0.011578	1444.6	0.020437
10	1445.3	0.005585	6784.5	0.011578	1847	0.023895
11	1443.4	0.006785	1145.9	0.014086	1871.7	0.023895
12	1746.2	0.007233	1385.2	0.014086	1137.2	0.032305
13	5772	0.007233	2918.8	0.01502	1393.3	0.032305
14	7724.8	0.008735	1723	0.016007	9524.9	0.032305
15	1741.6	0.012578	1164.9	0.017049	1179.2	0.034756
16	1486.7	0.013343	1466.8	0.018149	1307.8	0.03736
17	5697.8	0.014997	1197.9	0.020532	1694.3	0.03736
18	5819	0.014997	1834.9	0.020532	1629.7	0.043054
19	11488	0.015888	1003.6	0.02182	2288.9	0.046158
20	1784.6	0.015888	1218.6	0.023176	15116	0.049444
21	9365.8	0.015888	3834.6	0.024604		
22	1115.3	0.017807	7090.4	0.024604		
23	1458.5	0.017807	9132	0.024604		
24	1660.1	0.01884	1169.9	0.029341		
25	1471.2	0.021059	1463.9	0.029341		
26	2002.5	0.023497	1238.7	0.031082		
27	4648.9	0.023497	1652.3	0.031082		
28	1210.4	0.024804	9524.9	0.031082		

20

30

40

29	1286.6	0.027603	2663.7	0.032909		
30	1500.9	0.027603	5858.4	0.032909		
31	6964.3	0.027603	6964.3	0.034824		
32	4572	0.030664	1135.4	0.038936		
33	1996.5	0.032299	1067.8	0.045854		
34	1274.2	0.037649	1453.4	0.045854		
35	1488.9	0.037649	1343.5	0.048373		
36	6636.1	0.037649				
37	1446.1	0.039588				
38	1806.3	0.039588				
39	1440.1	0.041611				
40	1500.5	0.041611				
41	23326	0.041611				
42	5828.2	0.043718				
43	1018.8	0.045912				
44	1231.4	0.045912				
45	4675.2	0.045912				
46	9524.9	0.045912				
47	16747	0.048197				
48	1838.6	0.048197				

10

20

【表 4 2】

表42

ベースラインからの差の特性に対するSELDIバイオマーカーp値:Q10チップ

マトリックス (エネルギー)	SPAマトリックス(高エネルギー)					
	サンプル	時点0時間		時点-24時間		時点-48時間
イオン番号	m/z	p	m/z	p	m/z	p
1	12354	0.000114	5874.3	0.003444	5518.9	9.47E-05
2	1395.5	0.000917	3182.2	0.004009	1221.1	0.002533
3	11634	0.000992	12354	0.004321	41779	0.005583
4	8981.3	0.001968	5864	0.005011	3803.3	0.007373
5	23190	0.002823	11759	0.00669	12354	0.009644
6	10017	0.003483	5896.3	0.00669	1200.1	0.010525
7	5827.2	0.003483	5902.5	0.007179	5847.2	0.012498
8	23390	0.004576	11634	0.007701	1183.8	0.016052
9	46588	0.004893	5885.5	0.007701	11634	0.020437
10	5847.2	0.005585	5847.2	0.008843	1355.5	0.023895
11	5864	0.005962	5957.6	0.01013	3357.6	0.025801
12	6505.7	0.005962	5975.3	0.010833	4885.4	0.027834
13	23585	0.007233	3900.8	0.01502	51391	0.027834
14	11759	0.007706	3340	0.016007	29193	0.03
15	5902.5	0.007706	5891.5	0.016007	7997.9	0.03
16	9019.6	0.007706	1454.1	0.017049	8008	0.03
17	6640.1	0.008207	5937.8	0.017049	4890.3	0.03736

30

40

18	6477.9	0.008735	6003.7	0.017049	1120.4	0.040123
19	9769	0.009294	5993.7	0.019309	11759	0.040123
20	5921.1	0.009883	5947.8	0.020532	1226.4	0.043054
21	5957.6	0.009883	5827.2	0.023176	5332.9	0.043054
22	3424.7	0.01116	5921.1	0.031082	1100.7	0.046158
23	6557.6	0.01116	5838.3	0.032909	7650.7	0.046158
24	41779	0.01185	5984.7	0.032909	1125.9	0.049444
25	24106	0.012578	1459.6	0.038936	5762.4	0.049444
26	6484.5	0.012578	3668.3	0.038936	5792.4	0.049444
27	6489.6	0.012578	5325.1	0.038936		
28	6496	0.012578	5309.4	0.043443		
29	6874.5	0.012578	6049.8	0.043443		
30	9078.4	0.012578	5792.4	0.048373		
31	1638.7	0.013343				
32	1165.5	0.014149				
33	6501.9	0.014149				
34	6853.1	0.016824				
35	1176.8	0.017807				
36	6698.4	0.01884				
37	1170.3	0.019923				
38	14777	0.019923				
39	5838.3	0.019923				
40	5874.3	0.021059				
41	8258.7	0.022249				
42	5776.9	0.023497				
43	13015	0.024804				
44	6527.2	0.024804				
45	6687.9	0.024804				
46	1193.9	0.026171				
47	29193	0.026171				
48	6705	0.026171				
49	8276	0.026171				
50	1146.1	0.027603				
51	1582.9	0.027603				
52	1588.3	0.027603				
53	1617.1	0.027603				
54	8281.8	0.027603				
55	11220	0.029099				
56	1568	0.029099				
57	6728.4	0.029099				
58	1600.7	0.030664				
59	7347.4	0.030664				
60	8302.9	0.030664				
61	1179.5	0.032299				
62	1399.5	0.032299				
63	5792.4	0.032299				
64	5947.8	0.032299				
65	8327.5	0.032299				

10

20

30

40

66	8885.9	0.032299				
67	3743.5	0.035789				
68	6890.8	0.035789				
69	1575.8	0.037649				
70	5885.5	0.037649				
71	5891.5	0.037649				
72	6003.7	0.037649				
73	9386	0.037649				
74	6916.5	0.041611				
75	1348.6	0.043718				
76	8293.1	0.043718				
77	1167.6	0.045912				
78	8288.1	0.045912				
79	3650	0.048197				

10

【表 4 3】

表43

ベースラインからの差の特性に対するSELDIバイオマーカーp値:Q10チップ

20

マトリックス (エネルギー)	SPAマトリックス(低エネルギー)					
	時点0時間		時点-24時間		時点-48時間	
サンプル	m/z	p	m/z	p	m/z	p
イオン番号						
1	1714	6.37E-05	2968	0.000592	1877.7	0.000281
2	9919.6	8.56E-05	4332.7	0.000776	17425	0.000362
3	2665.9	0.000261	1749.1	0.001547	1671.2	0.000753
4	8965.1	0.000564	1117	0.002328	1733.1	0.000753
5	13932	0.000612	1208.5	0.00295	2180	0.001659
6	5138.3	0.00146	3081.9	0.004321	2968	0.001659
7	9540.9	0.001574	1766.2	0.006229	1714	0.001847
8	1190	0.00263	2291.4	0.006229	4759.9	0.003108
9	1727.1	0.00303	4111.7	0.006229	6551.3	0.005583
10	1706.2	0.003483	1102.3	0.00669	12908	0.006132
11	1766.2	0.003483	1103	0.00669	17293	0.007373
12	2588.8	0.003732	4649	0.007179	4956.9	0.008071
13	9184.1	0.003732	4650.5	0.007179	4242	0.008827
14	1147.4	0.003997	1118	0.007701	1908.8	0.009644
15	4293.1	0.003997	1123.3	0.007701	1919.3	0.009644
16	8733.3	0.003997	1344.7	0.007701	7429.4	0.009644
17	9468.2	0.004278	1102.7	0.008843	1701.6	0.012498
18	1148.4	0.004893	1101.3	0.009468	3449.9	0.013598
19	6551.3	0.004893	1314.9	0.009468	1380.4	0.016052
20	2176.1	0.005229	1475	0.009468	1756.9	0.016052
21	1913.3	0.005585	1660.4	0.009468	2601.6	0.016052
22	3343	0.005962	1964.9	0.01013	8904.5	0.016052
23	1159.4	0.006362	1470.9	0.010833	8965.1	0.016052

30

40

24	1883.9	0.006362	17293	0.010833	2181.9	0.017414
25	1117	0.006785	3402.1	0.010833	2420.6	0.017414
26	1142.5	0.006785	11275	0.012367	3076.7	0.017414
27	1155.4	0.006785	1656.9	0.012367	1241.1	0.018874
28	1795.8	0.006785	2119.8	0.012367	1949	0.020437
29	13947	0.007233	1099.2	0.013202	4100.8	0.020437
30	4759.9	0.007233	1479.7	0.013202	1792.5	0.023895
31	2147.1	0.007706	1761.4	0.013202	1986.8	0.023895
32	8274.6	0.007706	1482.7	0.014086	2547.9	0.023895
33	11862	0.008207	3779.3	0.014086	3343	0.023895
34	1707.4	0.008207	1100.2	0.016007	4806.2	0.023895
35	1149.7	0.008735	1327.7	0.016007	11466	0.025801
36	1720.5	0.008735	2432.6	0.016007	1905.1	0.025801
37	1737.9	0.008735	4651.2	0.016007	1847.5	0.027834
38	1709.1	0.009294	4652	0.016007	4621.6	0.027834
39	2539.2	0.009294	1103.6	0.017049	1225.5	0.032305
40	1132.2	0.009883	1344.2	0.017049	1247.8	0.032305
41	1785.8	0.009883	1346	0.017049	2086.6	0.032305
42	5018.8	0.009883	1527.4	0.017049	2208.7	0.032305
43	1118	0.010504	2656.8	0.017049	2261	0.032305
44	11466	0.010504	1097.8	0.018149	1199.3	0.03736
45	1153	0.010504	1104.7	0.018149	1720.5	0.03736
46	11565	0.010504	1316.1	0.018149	1973.9	0.03736
47	1712.5	0.010504	1326.7	0.018149	2253.9	0.03736
48	2012	0.010504	1334.6	0.018149	2889.4	0.03736
49	8853.5	0.010504	1529.3	0.018149	1208.5	0.040123
50	3081.9	0.01116	1751.3	0.018149	1222.9	0.040123
51	3197.3	0.01116	2355.6	0.018149	1254.5	0.040123
52	12908	0.01185	2765.4	0.018149	1255.6	0.040123
53	1156.1	0.012578	1116.6	0.019309	3233.6	0.040123
54	1166.2	0.012578	1349.2	0.019309	1352.2	0.043054
55	1167.6	0.012578	2558.9	0.019309	1660.4	0.043054
56	1391.1	0.012578	1083.6	0.020532	1820.9	0.043054
57	1742.4	0.012578	1307.1	0.020532	1981.8	0.043054
58	1814.9	0.012578	1526	0.020532	2056.9	0.043054
59	1820.9	0.012578	1119.6	0.02182	1209.5	0.046158
60	4806.2	0.012578	1499.4	0.02182	1727.1	0.046158
61	10319	0.013343	1533.4	0.02182	1780	0.046158
62	1725.6	0.013343	1087.7	0.023176	1891.2	0.046158
63	3220.1	0.013343	1116.2	0.023176	1931	0.046158
64	9752.3	0.013343	1313.7	0.023176	2658.9	0.046158
65	1116.6	0.014149	17425	0.023176	2861.3	0.046158
66	1160.1	0.014149	2181.9	0.023176	8733.3	0.046158
67	13810	0.014149	2553	0.023176	1239.8	0.049444
68	1701.6	0.014149	2766.3	0.023176	1270.8	0.049444
69	4886.6	0.014149	1330.4	0.024604	2319	0.049444
70	1151.9	0.014997	1343.7	0.024604	2409.2	0.049444
71	1160.9	0.014997	1399.1	0.024604	4122.7	0.049444

10

20

30

40

72	23066	0.014997	1324.5	0.026105	4364.9	0.049444
73	1144.6	0.015888	1342.1	0.026105		
74	1161.5	0.015888	1510.4	0.026105		
75	1724.3	0.016824	4652.9	0.026105		
76	2206.6	0.017807	1084.2	0.027683		
77	1116.2	0.01884	1086.1	0.027683		
78	1164.8	0.01884	1532.3	0.027683		
79	2326.1	0.01884	1535.2	0.027683		
80	3438.2	0.01884	2326.1	0.027683		
81	4766.1	0.01884	2346	0.027683		
82	1121	0.019923	2547.9	0.027683		
83	3766.6	0.019923	3044.6	0.027683		
84	11275	0.021059	1298.6	0.029341		
85	2438.8	0.021059	1491.9	0.029341		
86	2749.6	0.021059	1733.1	0.029341		
87	7429.4	0.021059	1743.8	0.029341		
88	1146.3	0.022249	1767.2	0.029341		
89	1710.8	0.022249	2353.6	0.029341		
90	3014.2	0.022249	1297.3	0.031082		
91	3313.7	0.022249	1299.7	0.031082		
92	4270.6	0.022249	1325.9	0.031082		
93	1756.9	0.023497	1487.9	0.031082		
94	4866.1	0.023497	1526.6	0.031082		
95	1387.5	0.024804	1122.3	0.032909		
96	1735.7	0.024804	11565	0.032909		
97	28290	0.024804	11669	0.032909		
98	1157.7	0.026171	1256.4	0.032909		
99	1163.7	0.026171	1341.8	0.032909		
100	1980.4	0.026171	1481.5	0.032909		
101	5803.4	0.026171	1492.8	0.032909		
102	6471.6	0.026171	1501	0.032909		
103	1705.6	0.027603	1086.8	0.034824		
104	17425	0.027603	1115	0.034824		
105	1749.1	0.027603	1312.7	0.034824		
106	1765.3	0.027603	1496.2	0.034824		
107	2968	0.027603	1531	0.034824		
108	4973.7	0.027603	1553.8	0.034824		
109	1327.7	0.029099	1755.5	0.034824		
110	1679.4	0.029099	1780	0.034824		
111	1705.8	0.029099	2916.1	0.034824		
112	1759.5	0.029099	1461.9	0.036832		
113	1780	0.029099	1467.9	0.036832		
114	2443.5	0.029099	1502.7	0.036832		
115	2803.1	0.029099	1085	0.038936		
116	46073	0.029099	1262.6	0.038936		
117	4668.4	0.029099	1290.7	0.038936		
118	4688.6	0.029099	1294.7	0.038936		
119	1139.2	0.030664	1300.8	0.038936		

10

20

30

40

120	1143.2	0.030664	1462.8	0.038936		
121	13828	0.030664	1469.1	0.038936		
122	1436.4	0.030664	1474.1	0.038936		
123	1700.2	0.030664	1509.5	0.038936		
124	2832	0.030664	1548.9	0.038936		
125	1122.3	0.032299	1765.3	0.038936		
126	1162.5	0.032299	3347.9	0.038936		
127	1119.6	0.034006	5803.4	0.038936		
128	1131.8	0.034006	1261.2	0.041138		
129	13148	0.034006	1329.3	0.041138		
130	2195.7	0.034006	1518.3	0.041138		
131	4111.7	0.034006	1795.8	0.041138		
132	1123.3	0.035789	2754	0.041138		
133	1145.4	0.035789	4653.8	0.041138		
134	1767.2	0.035789	1254.5	0.043443		
135	23273	0.035789	1255.6	0.043443		
136	28959	0.035789	1308.4	0.043443		
137	4364.9	0.035789	1524.7	0.043443		
138	1715.7	0.037649	1547.6	0.043443		
139	2437	0.037649	1106.1	0.045854		
140	3201.4	0.037649	1107.6	0.045854		
141	3205.2	0.037649	1521.2	0.045854		
142	1115.7	0.039588	1744.6	0.045854		
143	11691	0.039588	2773	0.045854		
144	1888	0.039588	3000	0.045854		
145	4280.3	0.039588	1071.7	0.048373		
146	1124.5	0.041611	1072.7	0.048373		
147	1877.7	0.041611	1082.9	0.048373		
148	2232	0.041611	1114.3	0.048373		
149	2365.9	0.041611	1115.7	0.048373		
150	3704.3	0.041611	1192.3	0.048373		
151	1101.3	0.043718	1270.8	0.048373		
152	1134.5	0.043718	1279.5	0.048373		
153	1154.1	0.043718	1282.6	0.048373		
154	13037	0.043718	1461	0.048373		
155	1717.8	0.043718	1466	0.048373		
156	2181.9	0.043718	2429.5	0.048373		
157	3209	0.043718	4647.3	0.048373		
158	1136.4	0.045912				
159	1686.8	0.045912				
160	1928.7	0.045912				
161	1963	0.045912				
162	1981.8	0.045912				
163	2188.4	0.045912				
164	4040.1	0.045912				
165	4598	0.045912				
166	5867.4	0.045912				
167	8807.4	0.045912				

10

20

30

40

168	2004.9	0.048197				
169	53658	0.048197				

【表 4 4】

表44

SELDIバイオマーカーp値:IMACチップ

マトリックス (エネルギー)	CHCAマトリックス(低エネルギー)					
	サンプル	時点0時間		時点-24時間		時点-48時間
イオン番号	m/z	p	m/z	p	m/z	p
1	1978.3	0.000339	3240	0.00054	2141.5	0.001629
2	1176.8	0.001253	3301.3	0.001308	1109.8	0.004681
3	1870.5	0.00325	2330.7	0.001423	2977.4	0.005517
4	2707	0.00325	3233	0.003444	1526.1	0.006481
5	2483.7	0.004576	3835.3	0.003717	1514.8	0.007016
6	1997.7	0.006785	3341.9	0.004321	5073.2	0.007016
7	3082	0.008735	3239	0.004655	5806	0.007016
8	1218.9	0.01185	2111.8	0.005011	5673.6	0.008204
9	1319.2	0.012578	3338.3	0.005797	5883.4	0.008204
10	2977.4	0.013343	2356.3	0.00669	5760	0.009563
11	1530.1	0.015888	2797.6	0.007701	1110.3	0.01197
12	2691.7	0.015888	3332.7	0.008254	1112.3	0.01385
13	2572	0.016824	3339.8	0.008254	1124.7	0.01385
14	1768.9	0.017807	3349.5	0.008254	1137.2	0.01598
15	6959	0.017807	2125.9	0.009468	25550	0.01598
16	1581.5	0.01884	1659.2	0.01013	1111.4	0.017146
17	1767.5	0.01884	3844.2	0.01013	1965.7	0.017146
18	2111.8	0.01884	5858.7	0.011578	3028.3	0.017146
19	2675.9	0.01884	6460.1	0.011578	2386.8	0.018385
20	1483.4	0.019923	2682.3	0.012367	1193.9	0.024132
21	1702.9	0.021059	6676.8	0.012367	1526.8	0.024132
22	1995	0.023497	6699.1	0.014086	1839.7	0.027535
23	1494.1	0.024804	1628.4	0.01502	3144.5	0.027535
24	1528.1	0.024804	2572	0.01502	3286.3	0.027535
25	3338.3	0.024804	3361.1	0.016007	3658.8	0.027535
26	9534.5	0.026171	2818.4	0.017049	1095.6	0.029382
27	2038.6	0.027603	4145.4	0.019309	1485.5	0.029382
28	2890.3	0.027603	6440.7	0.019309	1541.6	0.029382
29	2676.3	0.029099	3222.9	0.020532	1110.8	0.031332
30	1173.6	0.030664	3241.1	0.020532	1816.4	0.031332
31	2350.6	0.030664	2086.5	0.02182	1072.1	0.03339
32	2785.1	0.030664	6636.9	0.02182	5899	0.03339
33	4650.5	0.030664	1487.5	0.023176	1108.2	0.035559
34	1159.7	0.032299	5673.6	0.023176	2147.1	0.035559
35	1485.5	0.032299	1470.9	0.024604	3460.8	0.035559
36	25550	0.032299	2036.4	0.024604	5312.5	0.035559

10

20

30

40

37	3144.5	0.032299	3324.9	0.024604	1138.6	0.037845
38	1145.5	0.034006	6959	0.024604	1483.4	0.037845
39	1932.9	0.034006	6648.5	0.026105	1503.6	0.037845
40	1967.8	0.035789	1483.4	0.027683	1070.2	0.040251
41	4646.1	0.037649	2811.1	0.027683	1094.6	0.040251
42	1867.9	0.039588	1482.7	0.029341	1128.9	0.042783
43	3151	0.039588	1963.5	0.029341	1528.1	0.042783
44	3154.1	0.039588	2227.9	0.029341	1084.7	0.045445
45	5893.4	0.039588	6674.2	0.029341	1105.4	0.045445
46	1293.8	0.041611	1532.1	0.031082	1126	0.045445
47	1408.7	0.041611	2673.5	0.031082	1341	0.045445
48	1758.2	0.041611	3035.8	0.031082	2824.7	0.045445
49	1920.8	0.041611	3310.3	0.031082		
50	2399.1	0.043718	4191.5	0.031082		
51	2804	0.043718	1055	0.034824		
52	2858.4	0.045912	3137.7	0.034824		
53	2973.8	0.045912	1191	0.036832		
54	2361.8	0.048197	1403.7	0.036832		
55	5673.6	0.048197	5826.7	0.036832		
56	5858.7	0.048197	2970.1	0.038936		
57			3279.7	0.038936		
58			1055.5	0.041138		
59			2584.2	0.041138		
60			3778.4	0.041138		
61			4646.1	0.041138		
62			5914.3	0.041138		
63			2223.8	0.043443		
64			3216.8	0.043443		
65			4069.6	0.043443		
66			4343.4	0.043443		
67			2643.8	0.045854		
68			3313.6	0.045854		
69			1054.2	0.048373		
70			2327.6	0.048373		
71			2509.2	0.048373		
72			2734.4	0.048373		
73			3383.6	0.048373		

10

20

30

【表 4 5】

表45

SELDIバイオマーカーp値:IMACチップ

マトリックス (エネルギー)	SPAマトリックス(高エネルギー)					
	時点0時間		時点-24時間		時点-48時間	
サンプル						
イオン番号	m/z	p	m/z	p	m/z	p
1	9585.6	0.000665	1020.8	0.001547	9248.4	0.001629
2	11505	0.001253	1018	0.007179	6727.5	0.004681
3	9248.4	0.001253	4032	0.020532	6726.6	0.005084
4	11634	0.002118	6707.7	0.023176	6722.9	0.005982
5	11530	0.003997	4028.8	0.024604	11287	0.010314
6	9387.3	0.003997	17506	0.027683	6732.5	0.010314
7	11758	0.005585	4132.2	0.031082	9268.9	0.010314
8	12083	0.005962	4022.3	0.036832	6741.1	0.01197
9	11611	0.007233	4142.1	0.036832	3184.4	0.01598
10	11652	0.007706	6903.1	0.036832	9601.6	0.01598
11	11779	0.009883	6688	0.038936	9284.5	0.017146
12	11568	0.010504	6501.1	0.041138	6737.8	0.019699
13	9284.5	0.010504	4019.9	0.043443	6715	0.024132
14	9384.2	0.01185	6699.1	0.043443	6748.3	0.025786
15	11437	0.012578	6737.8	0.043443	11342	0.027535
16	9626.4	0.014149	6715	0.045854	9078.3	0.027535
17	9470.5	0.014997	6741.1	0.045854	6558.5	0.03339
18	11197	0.015888	8950.8	0.045854	10465	0.035559
19	6189.1	0.015888	1022.7	0.048373	6538.5	0.035559
20	9268.9	0.016824	3740.9	0.048373	9626.4	0.035559
21	6193.1	0.01884			6756.7	0.040251
22	11040	0.019923			9048.9	0.042783
23	14017	0.021059			6545.8	0.048242
24	39807	0.024804				
25	9302	0.026171				
26	11255	0.029099				
27	2605.4	0.029099				
28	6040.4	0.029099				
29	6274.8	0.029099				
30	11845	0.030664				
31	5944.5	0.030664				
32	11287	0.032299				
33	6067.8	0.032299				
34	9516	0.032299				
35	9735.7	0.032299				
36	11702	0.034006				
37	5860.6	0.034006				
38	5920	0.034006				
39	1225.6	0.037649				

10

20

30

40

【 0 1 9 6 】

40	5910.1	0.037649				
41	74001	0.037649				
42	5933.5	0.039588				
43	12381	0.041611				
44	7253.8	0.043718				
45	9391.4	0.043718				
46	7144.3	0.045912				
47	6252	0.048197				
48	7161.6	0.048197				
49	7165.1	0.048197				

10

【表 4 6】

表46

SELDIバイオマーカーp値:IMACチップ

マトリックス (エネルギー)	SPAマトリックス(低エネルギー)					
	サンプル	時点0時間		時点-24時間		時点-48時間
イオン番号	m/z	p	m/z	p	m/z	p
1	1850	0.001353	2570.6	2.91E-05	1229.6	0.009563
2	1191	0.00325	6608.7	0.000306	1001	0.027535
3	2255	0.003997	3353.8	0.000926	2399.2	0.040251
4	1675.2	0.006362	2115.1	0.003188	33884	0.040251
5	2203.7	0.007233	6485.2	0.003717	2411.1	0.042783
6	1190.6	0.014149	2079.5	0.00669	2470.1	0.045445
7	2395.8	0.014149	2622.8	0.007701	3171.9	0.045445
8	2115.1	0.016824	2978.1	0.01013		
9	2036.1	0.01884	6816.7	0.013202		
10	3366.4	0.023497	2841	0.014086		
11	13947	0.024804	2819.7	0.01502		
12	2472.4	0.032299	1805.5	0.016007		
13	39764	0.034006	1586.1	0.017049		
14	3067.3	0.037649	6686.5	0.018149		
15	1191.5	0.041611	2559.4	0.02182		
16	1982.7	0.043718	2499.2	0.023176		
17	2407.1	0.045912	2808.3	0.023176		
18	2815.1	0.045912	1220	0.024604		
19			1404.8	0.024604		
20			1817.6	0.024604		
21			6787.8	0.024604		
22			6745.1	0.026105		
23			5005.5	0.029341		
24			2807.4	0.031082		
25			2160.8	0.032909		
26			3004.7	0.032909		
27			6462.1	0.032909		

20

30

40

50

【 0 1 9 7 】

28			6910.5	0.032909		
29			1600.9	0.034824		
30			2685.8	0.034824		
31			3429.6	0.034824		
32			1900	0.036832		
33			2770.8	0.036832		
34			1611.3	0.038936		
35			1911.5	0.038936		
36			4563	0.038936		
37			1242.4	0.041138		
38			2157.4	0.041138		
39			1217.6	0.043443		
40			6575.1	0.043443		
41			6850.8	0.043443		
42			1406.7	0.045854		
43			2826.7	0.045854		
44			3740	0.045854		
45			1568	0.048373		

10

20

【 表 4 7 】

表47

ベースラインからの差の特性に対するSELDIバイオマーカーp値:IMACチップ

マトリックス (エネルギー)	CHCAマトリックス(低エネルギー)					
	サンプル	時点0時間		時点-24時間		時点-48時間
イオン番号	m/z	p	m/z	p	m/z	p
1	1978.3	8.56E-05	3301.3	0.000648	1137.2	0.000144
2	2111.8	0.000665	2111.8	0.001102	1116.5	0.002283
3	2086.5	0.00116	6648.5	0.001423	1575	0.002533
4	2858.4	0.001353	2673.5	0.002148	1978.3	0.002533
5	1352.9	0.008735	3233	0.002521	1118.3	0.004187
6	1319.2	0.01185	4145.4	0.002728	2600.9	0.004614
7	1222.8	0.013343	3240	0.00295	1557.5	0.005583
8	1792.9	0.013343	3008.3	0.004009	4377.2	0.006132
9	2483.7	0.014149	3239	0.004009	1514.8	0.007373
10	1242.9	0.014997	4726.3	0.004009	1115.3	0.008071
11	1284.5	0.014997	3259.4	0.004321	1126	0.008071
12	1310.1	0.014997	3213.6	0.008254	1342.1	0.008827
13	4478.1	0.017807	3835.3	0.008254	1629.8	0.009644
14	1670.7	0.01884	11198	0.008843	1880.2	0.009644
15	1494.1	0.019923	2223.8	0.01013	4094.2	0.009644
16	1711.1	0.019923	3339.8	0.01013	1642.5	0.010525
17	2633.5	0.019923	2670.4	0.010833	1102.9	0.011475
18	3082	0.019923	1479.3	0.013202	1117.3	0.012498
19	2179.4	0.021059	2970.1	0.013202	1128.9	0.012498

30

40

50

【 0 1 9 8 】

20	1288.5	0.023497	2330.7	0.014086	2029.6	0.012498
21	1917.4	0.023497	3242.5	0.014086	1141.2	0.013598
22	2804	0.023497	3310.3	0.016007	1758.2	0.013598
23	1642.5	0.024804	6440.7	0.016007	4646.1	0.013598
24	1758.2	0.026171	3137.7	0.017049	1101.3	0.014781
25	4650.5	0.026171	3241.1	0.018149	2515	0.014781
26	1287.4	0.027603	6460.1	0.018149	1102.5	0.016052
27	3008.3	0.027603	2589.8	0.019309	1124.7	0.016052
28	1763.1	0.030664	1557.5	0.020532	5673.6	0.016052
29	1932.9	0.030664	3313.6	0.020532	1851.9	0.017414
30	1842.7	0.032299	1230.1	0.02182	1895.5	0.017414
31	3349.5	0.032299	13467	0.02182	3717	0.017414
32	1270.7	0.034006	1457	0.02182	1101.8	0.018874
33	1602.4	0.034006	3460.8	0.02182	1513.8	0.018874
34	1882.1	0.034006	3921.3	0.02182	4639.7	0.018874
35	1674.7	0.035789	6628.3	0.02182	4657.2	0.018874
36	1723.1	0.035789	1670.7	0.023176	1399.2	0.022109
37	2964.2	0.035789	1470.9	0.024604	1835.4	0.022109
38	3154.1	0.035789	1610.6	0.024604	1593.9	0.023895
39	3603.8	0.035789	3242	0.024604	5276.2	0.023895
40	1283.5	0.039588	3246.5	0.024604	2386.8	0.025801
41	1449.6	0.039588	3315.4	0.024604	1099.2	0.027834
42	2299.2	0.039588	3332.7	0.026105	1121.9	0.027834
43	1218.9	0.041611	3778.4	0.026105	1685.4	0.027834
44	1500	0.041611	2590.4	0.027683	4643.2	0.027834
45	1685.4	0.041611	3222.9	0.027683	5073.2	0.027834
46	2174.5	0.041611	3349.5	0.027683	1112.3	0.03
47	2563.4	0.041611	3844.2	0.027683	1127.4	0.03
48	3714	0.041611	6699.1	0.027683	1094.6	0.032305
49	4657.2	0.045912	3496.8	0.029341	1222.8	0.032305
50	1995	0.048197	3954.8	0.029341	1576.7	0.032305
51			5858.7	0.029341	1628.9	0.032305
52			2036.4	0.031082	1878.1	0.032305
53			4191.5	0.031082	1109.8	0.034756
54			5338.2	0.031082	1169.8	0.034756
55			5673.6	0.031082	1862.2	0.034756
56			6959	0.031082	1108.2	0.03736
57			1674.7	0.032909	1121.1	0.03736
58			2074.3	0.032909	1139.8	0.03736
59			4377.2	0.034824	1630.6	0.03736
60			1691.3	0.036832	1111.4	0.040123
61			2734.4	0.036832	1892.2	0.040123
62			3717	0.036832	2141.5	0.040123
63			4596.2	0.036832	2250.2	0.040123
64			6674.2	0.036832	4441	0.040123
65			1820.2	0.038936	1105.4	0.043054
66			2078	0.038936	1110.3	0.043054
67			3216.8	0.038936	1168.4	0.043054

10

20

30

40

【 0 1 9 9 】

68			3338.3	0.038936	1541.6	0.043054
69			22302	0.041138	1573.5	0.043054
70			3724.9	0.041138	1503.6	0.046158
71			14006	0.045854	1518.2	0.046158
72			1844.8	0.045854	1572.3	0.046158
73			2572	0.045854	1826.2	0.046158
74			4646.1	0.045854	2107.2	0.046158
75			6636.9	0.045854	1457	0.049444
76			6663.7	0.045854	1459.2	0.049444
77			1503.6	0.048373	1573	0.049444
78			2682.3	0.048373	1932.9	0.049444
79			3595.6	0.048373	4072.9	0.049444
80			7008.2	0.048373	6631	0.049444

10

【表48】

表48

ベースラインからの差の特性に対するSELDIバイオマーカーp値:IMACチップ

20

マトリックス (エネルギー)	SPAマトリックス(高エネルギー)					
	時点0時間		時点-24時間		時点-48時間	
サンプル						
イオン番号	m/z	p	m/z	p	m/z	p
1	11505	0.000151	1020.8	0.006229	1002.4	0.018874
2	11530	0.001253	12247	0.007701	11040	0.022109
3	11634	0.001828	1250.2	0.016007	3184.4	0.023895
4	11568	0.001968	3925	0.019309	9339.7	0.025801
5	11779	0.002448	3920.5	0.031082	4118.5	0.043054
6	12083	0.002448	11530	0.038936	1000.7	0.046158
7	12247	0.002448	11758	0.038936	13170	0.046158
8	2605.4	0.00263	11779	0.038936	11568	0.049444
9	3103.1	0.003997	11505	0.041138	7765.9	0.049444
10	11652	0.004278	28285	0.041138	7772.9	0.049444
11	11702	0.004278	11702	0.043443		
12	11758	0.004278				
13	11611	0.004576				
14	12381	0.005229				
15	11845	0.005585				
16	9104.1	0.01116				
17	2800.5	0.022249				
18	6826.1	0.022249				
19	6827.9	0.022249				
20	1182	0.029099				
21	10246	0.039588				
22	6377.8	0.043718				
23	11437	0.045912				

30

40

【表49】

表49

ベースラインからの差の特性に対するSELDIバイオマーカーp値:IMACチップ

マトリックス (エネルギー)	SPAマトリックス(低エネルギー)					
	時点0時間		時点-24時間		時点-48時間	
サンプル	m/z	p	m/z	p	m/z	p
イオン番号	m/z	p	m/z	p	m/z	p
1	2646.6	0.001073	2622.8	0.001981	2880.4	0.000362
2	1675.2	0.00146	1198.6	0.003444	2523.9	0.003436
3	11571	0.001574	11571	0.004655	1920.1	0.011475
4	1850	0.002823	1217.9	0.005011	2244.9	0.012498
5	2871.7	0.004576	1242.4	0.006229	2808.3	0.017414
6	2036.1	0.006362	11751	0.007179	1881.6	0.020437
7	2448.2	0.007706	1361	0.011578	1024.6	0.022109
8	11751	0.009883	1217.6	0.012367	3171.9	0.025801
9	2034.2	0.014997	3165.4	0.013202	4108.7	0.025801
10	2472.4	0.016824	1543.9	0.014086	31457	0.034756
11	1235.7	0.017807	2363.5	0.016007	1141.4	0.043054
12	2160.8	0.017807	1287.6	0.017049	1642.2	0.046158
13	2221.3	0.019923	2978.1	0.018149	3004.7	0.046158
14	5993.7	0.021059	2559.4	0.019309	11571	0.049444
15	2407.1	0.023497	1920.1	0.020532	2214.6	0.049444
16	1817.6	0.024804	1560.6	0.02182	2434.1	0.049444
17	2484.8	0.024804	1003.8	0.023176		
18	2203.7	0.026171	1220	0.024604		
19	2255	0.026171	1292.4	0.024604		
20	5866.1	0.030664	1360	0.024604		
21	2053.3	0.032299	1318.4	0.027683		
22	3345.6	0.032299	2841	0.029341		
23	2214.6	0.034006	1288.9	0.031082		
24	2028.6	0.037649	1379.4	0.032909		
25	2062.1	0.037649	1261.6	0.034824		
26	2719.1	0.037649	1270.4	0.034824		
27	1230.7	0.045912	1301.7	0.034824		
28	9645.7	0.045912	1586.1	0.034824		
29			1805.5	0.034824		
30			1005.7	0.038936		
31			1244	0.038936		
32			2118	0.038936		
33			1832.1	0.041138		
34			2059.5	0.041138		
35			3212.4	0.041138		
36			1260.7	0.043443		
37			3572.4	0.043443		
38			1257.3	0.045854		
39			1259.5	0.045854		

10

20

30

40

40			2214.6	0.045854		
41			2570.6	0.045854		
42			2880.4	0.045854		
43			1284.4	0.048373		

【0201】

MART分析を、実施例1.4.5.(前掲)に記載のように、表26~49に掲げたSELDI分析からのデータについて実施した。表50は、2つの時点0サンプルからの、分類の正確度がほぼ60%に適合するかそれを越えるSELDI実験の結果を示す。

【表50】

表50

SELDIデータのMART分析

時点 (時間)	チップ タイプ	マトリッ クス	レーザー エネルギー	感度	特異性	正確度	マーカー (m/z)
0	H50	CHCA	低	67%	64%	65%	9297.4
0	Q10	SPA	低	88%	76%	82%	9540.9, 6983.2, 9184.1, 9468.2, 1928.7, 3000

【0202】

以上、本発明を、ある特定の代表的実施形態を参照して全て説明したが、当業者であれば、本明細書に説明した本発明の精神または範囲から逸脱することなく、改変と修飾を行うことは明らかであろう。

【図面の簡単な説明】

【0203】

【図1】SIRSの敗血症への進行を説明する。敗血症の症状は、少なくとも3段階からなり、敗血症患者は重症敗血症から敗血症ショックへそして多臓器不全へと進行する。

【図2】敗血症とSIRSの関係を示す。Vennダイアグラムに示される様々なセットは、示した症状を有する個体の集団に対応する。

【図3】敗血症陽性集団対SIRS陽性集団に対するイオンほぼ400種の平均正規化ピーク強度の比の自然対数を示す。

【図4A】ESI-質量分析計プロファイルにおいて437.2Daのm/z、およびC₁₈逆相カラム上で1.42分(min)の滞留時間を有するイオンの強度を示す。図4Aは敗血症を発生した個体の様々な集団におけるイオンの存在の変化を示す。敗血症グループにおける臨床上的敗血症の疑いは通常技術により測定すると「時点0」において起こる。「時点-24時間」および「時点-48時間」は、敗血症グループにおける臨床上的敗血症の疑いに先立つほぼ24時間およびほぼ48時間前に採取したサンプルをそれぞれ表す。個体は「第1日」に研究に入った。

【図4B】ESI-質量分析計プロファイルにおいて437.2Daのm/z、およびC₁₈逆相カラム上で1.42分(min)の滞留時間を有するイオンの強度を示す。図4Bは、時点0において敗血症を発生しなかった個体の集団から採取したサンプル中の同じイオンの存在を示す。

【図5】10人の敗血症患者および10人のSIRS患者における時点0からのデータに当てはめた分類ツリーであり、エレクトロスプレー質量分析計により敗血症をSIRSから区別するのに関わると同定された3つのバイオマーカーを示す。

【図6】血漿サンプルについて得た代表的なLC/MSおよびLC/MS/MSスペクトルを示し、実施例に記載した機器の配置構成を使っている。

【図7A】敗血症へ変換する前の48時間までに、血漿中でより高いレベルに調節されるタ

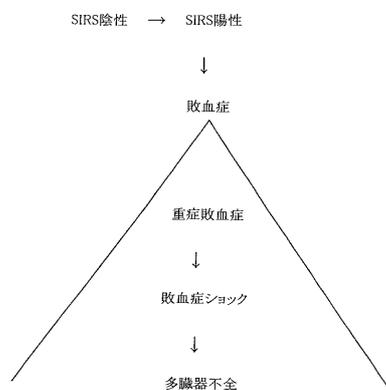
ンパク質を示す。

【図7B】敗血症へ変換する前の48時間までに、血漿中でより高いレベルに調節されるタンパク質を示す。

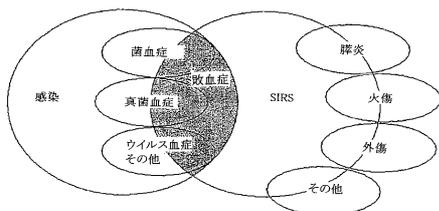
【図8A】敗血症へ変換する前の48時間までに、血漿中でより低いレベルに調節されるタンパク質を示す。

【図8B】敗血症へ変換する前の48時間までに、血漿中でより低いレベルに調節されるタンパク質を示す。

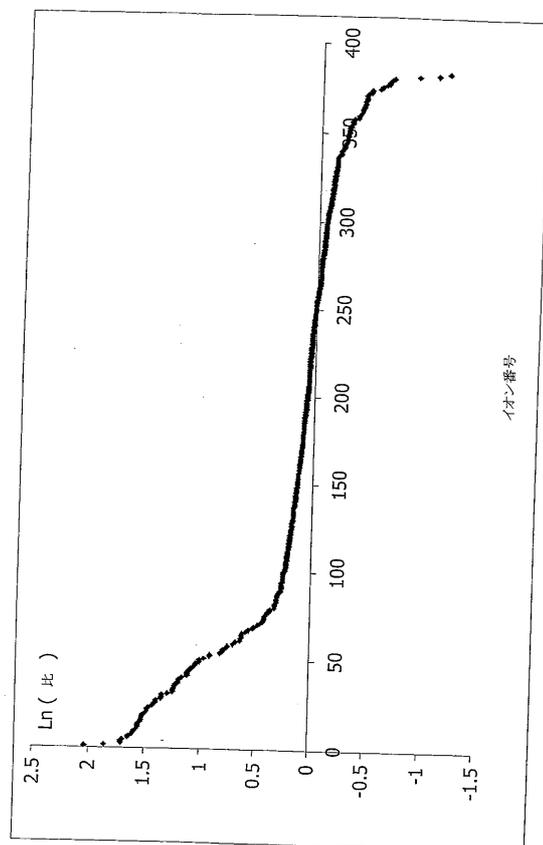
【図1】



【図2】



【図3】



【 図 7 A 】

アップレギュレートタンパク質					
第1日	SIRS		敗血症		GenBank アクセッション 番号
	時点-18時間	時点-6時間	第1日	時点-6時間	
27	49	39	40	37	15900507
306	55	26	46	39	21361198
10	13	23	43	25	4505884
35	16	18	25	39	2851501
63	36	46	41	81	72059
62	44	29	20	47	4557327
125	64	44	14	161	96308
308	276	170	238	161	1197209
22	261	317	159	702	1197209
12	4	1	16	9	9276177
7	2	1	10	8	4504165
33	11	26	80	63	2521983
0	0	14	24	26	4504345
0	1	0	0	31	5031777
2	1	0	5	15	1351236
	1	0	4	8	2144886

【 図 7 B 】

GenBank アクセッション 番号	タンパク質 同定因子	タンパク質の説明	GenBank アクセッション 番号
NP_000286	21361198	セリン(またはスチレン)プロテアーゼインヒビターと類似、 clade A(α -1)アンチプロテアーゼ、アンチリアシン、メンバー1	NP_000292
NP_000292	4505884	ブラジミンタンパク質[アンチオキサンチンを含有する]	P19827
P19827	2651501	インター- α -トリプシンインヒビター重鎖HI前駆体(ITI重鎖HI)	NBHUA2
NBHUA2	72059	(血清由来)ヒアルロンタン関連タンパク質(SHAP)	NP_000033
NP_000033	4557327	アポリポタンパク質H前駆体	CAA39974
CAA39974	36308	SAAB1 β	CAA29229
CAA29229	1197209	α -1-糖糖タンパク質H前駆体	CAA29229
CAA29229	1197209	α -1-糖糖タンパク質	BAA34292
BAA34292	627517	リボ多糖糖タンパク質	AAH15642
AAH15642	4502449	アポリポタンパク質A-II前駆体(Apo-AII)(ApoA-II)	NP_000168
NP_000168	4504165	ケルリン前駆体、血漿(アグチン-解重因子)(ADP)(Brevm)(AGEI)	BAA22652
BAA22652	2921983	α -2-HS糖タンパク質	NP_000508
NP_000508	4504345	ヘモグロビン α 鎖	NP_0005521
NP_0005521	5031777	インクエン酸デヒドロゲナーゼ[NAD]サブユニット α 、 ミトコンドリア前駆体(インクエン酸デヒドロゲナーゼ)	P05543
P05543	1351236	サイロキシン結合グロリン前駆体(PII結合グロリン)	CIHUOB
CIHUOB	2144886	補体サブ成分C1q鎖H前駆体	

【 図 8 A 】

ダウンレギュレートタンパク質					
第1日	SIRS		敗血症		GenBank アクセッション 番号
	時点-18時間	時点-6時間	第1日	時点-6時間	
27	49	39	40	37	4504489
17	55	26	46	39	4502281
13	13	23	43	25	13376417
16	16	18	25	39	19344010
8	5	5	4	1	18490698
21	10	5	4	2	15708471
16	10	0	3	0	4557323
12	17	9	0	5	4505047
13	15	9	5	4	4502157
0	9	16	4	0	3868933
5	10	10	2	2	13169436
4	5	2	0	0	14009346
3	8	0	0	0	21040475
3	1	9	1	0	6972502
21	13	3	6	2	27687128

【 図 8 B 】

GenBank アクセッション 番号	タンパク質 同定因子	タンパク質の説明
NP_000479	4502281	セリン(またはスチレン)プロテアーゼインヒビター、clade C(アンチトロポニン)、メンバー1;
NP_079216	13376417	無名のタンパク質産物
AAH25681	19344010	インスリン様成長因子結合タンパク質、酸分解性サブユニット
AAH22256	18490698	リボ多糖糖タンパク質
AAAL05629	15708471	ペプチドリカン糖糖タンパク質前駆体
NP_002336	4505047	ルミカン前駆体(ケラタン硫酸プロテオグリカン)(KSPGルミカン)
NP_000031	4502157	アポリポタンパク質C-II前駆体(Apo-CII)
NP_001636	3868933	α -1-糖糖タンパク質
BAA34292	13169436	フォークヘッド前駆体
AAKI13574	14009346	GAP糖タンパク質
AAK50336	21040475	未知(MGC:26123)に対するタンパク質
AAH50580	6972502	UDP-GlcNAc: α -1,3-D-マンノシド β -1,4-N-アセチルグルコサミンルトランスフェラーゼIV
NP_036346	27687128	細胞質分裂のチクターター-1に類似

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/36019
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C12Q 1/68; C12P 19/34 US CL : 435/6, 91.1 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) U.S. : 435/6, 91.1 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim. No.
Y	US 5,639,617 A (BOHOUN et al) 17 June 1997 (17.06.1997), see entire document.	1-86
A, E	SMITH et al. Impact of Immunomodulatory Oligodeoxynucleotides on cytokin production in lipopolysaccharide-stimulated human whole blood model <i>Surg.</i> 2004, Vol. 136, No. 2, pages 464-472.	1-86
Y	COBB et al. Sepsis Gene Expression Profiling: Murine splenic compared with hepatic responses determined by using complementary DNA microarrays. <i>Crit Care Med.</i> 2002, Vol. 30, No. 12, pages 2711-2721, see entire document.	1-86
Y	ZHU et al. Effects of Prolactin and Metoclopramide on Macrophage Cytokine Gene Expression in Late Sepsis. <i>Cytokine.</i> June 1997, Vol. 9, No. 5, pages 437-446, see entire document.	1-86
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"
"B"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X"
"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)	"Y"
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z"
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"A"
Date of the actual completion of the international search 13 May 2005 (13.05.2005)		Date of mailing of the international search report 14 JUN 2005
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner of Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Sarah E. Busch Telephone No. (571) 272-0500

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/36019

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claim Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claim Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
Please See Continuation Sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claims Nos.: 1-86
- Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/36019

BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING

Group 1, claims 1-86, a method of determining the status of sepsis

Group 2, claims 87, a method of isolating a biomarker to diagnose sepsis.

Group 3, claim 72-95, a biomarker profile of sepsis.

Further species election:

For groups 1 and 3, the species of each group are each set of two biomarkers from tables 15-23 and 26-50 recited in claims 8, 32, 75, 89, and 90.

The first named invention that will be searched is Group I, species Myoglobin and Matrix Metalloproteinase, claims 1-86.

Please note that in claims 8, 32, 75, 89, and 90, biomarkers cited in tables 26-50, are unsearchable as it is unclear from the tables, what biomarkers are being presented as the tables refer to ions and not biomarkers.

The number of inventions possible was determined by calculating the number of genes listed in tables 15-23 and determining every possible combination of two genes. For example, there are a total of 102 genes within tables 15-23 and total possible combination of 5151 for two biomarkers. There are two groups with 5151 inventions and one additional groups (5151+5151+1). The inventions listed as Groups 1-3 do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the common technical features that joins all the inventions is sepsis biomarkers which are used or claimed in each of the inventions of groups 1-3.

Further, the species listed above for groups 1 and 3 do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, the species lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: Each species is a group of two or more biomarkers for sepsis. These are all related, as they are groupings of genes that were demonstrated to be differentially expressed in sepsis. This is not a special technical feature in view of Chinnaiyan et al. discussed below.

Chinnaiyan et al. (Am. Journal of Pathology, vol 159, No. 4, Oct 2001) teach DNA microarray analysis of 7398 genes of sepsis-induced gene expression patterns of major organ system. Chinnaiyan et al. teach identifying genes and expressed sequence tags linked to septic response (see abstract) and teach sepsis induced gene expression (see Figure 5). The biomarkers claimed in groups 1-3 are genes that are expressed during sepsis, which is taught by Chinnaiyan et al. Thus, the technical feature linking the recited groups 1-2 does not constitute a special technical feature as defined by PCT Rule 13.2, as it does not define a contribution over the prior art. Thus, there is no special technical feature that joins the methods and the products.

In addition, the species do not share a significant structural element because the species in tables 15-23 are all genes that comprise different nucleotides sequences that encode for different proteins. These genes are structurally different and therefore do not share a significant structural element.

PCT/US03/36019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/63280 A2 (RHODE ISLAND HOSPITAL) 30 August 2001, see entire document.	1-86
Y	CHINNAIYAN et al. "Molecular Signatures of Sepsis". Ann. Journal of Pathology. October 2001, pp. 1199-1209	1-86

フロントページの続き

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

(74) 代理人 100111741

弁理士 田中 夏夫

(72) 発明者 アイヴィ, リチャード

アメリカ合衆国 2 1 1 2 0 メリーランド州, パークトン, シャディー リッジ コート 1 1

(72) 発明者 ジェントル, トーマス

アメリカ合衆国 1 7 3 5 6 ペンシルバニア州, レッド ライオン, オークウッド ドライブ 7 1 0

(72) 発明者 ムーア, リチャード

アメリカ合衆国 1 7 3 2 9 ペンシルバニア州, グレンヴィル, ウール ミル ロード 5 5 3 7

(72) 発明者 タウンズ, マイケル

アメリカ合衆国 2 1 0 9 3 メリーランド州, ティモニウム, ファーンズ コート 3

(72) 発明者 バチュール, ニコラス

アメリカ合衆国 2 1 1 1 1 メリーランド州, モンクトン, モンクトン ロード 7 5 0

(72) 発明者 ローゼンシュタイン, ロバート

アメリカ合衆国 2 1 0 4 2 メリーランド州, エリコット シティ, ブライト ベイ ウェイ 4 2 7 3

(72) 発明者 ナデュー, ジャームズ

アメリカ合衆国 2 1 0 4 2 メリーランド州, エリコット シティ, クロムウェル コート 1 0 3 1 1

(72) 発明者 ゴールデンパウム, ポール

アメリカ合衆国 2 1 0 7 4 メリーランド州, ハンプステッド, ブリッタニー レーン 3 9 3 1

(72) 発明者 シ, ソン

アメリカ合衆国 2 1 1 3 6 メリーランド州, レイスターズタウン, ビリー バートン サークル 1 9 1 6

(72) 発明者 コパーティノ, ドナルド

アメリカ合衆国 2 1 2 2 8 メリーランド州, ケイトンズヴィル, ハンター ウェイ 7 1 0

(72) 発明者 ガーレット, ジェームズ

アメリカ合衆国 2 1 2 3 9 メリーランド州, ボルティモア, リクスフィールド ロード 1 0 0 2

(72) 発明者 タイス, グレゴリー

アメリカ合衆国 2 1 0 9 3 メリーランド州, ルーサーヴィル, ウェストン コート 3

F ターム(参考) 2G041 CA01 DA03 DA04 DA05 DA16 DA18 FA10 FA11 FA12 GA03

GA05 GA06 GA08 GA10

2G045 AA25 CA25 CA26 CB01 CB03 CB04 CB07 CB21 DA36 DA77

FA36 FB03 FB05 FB06 JA01

4B063 QA01 QA18 QA19 QQ21 QQ43 QQ52 QQ79 QR08 QR32 QR56

QR62 QR84 QS17 QS25 QS33 QS34 QX02 QX10

专利名称(译)	使用生物标志物谱诊断败血症或SIRS		
公开(公告)号	JP2006515670A	公开(公告)日	2006-06-01
申请号	JP2004552103	申请日	2003-11-12
[标]申请(专利权)人(译)	贝克顿·迪金森公司		
申请(专利权)人(译)	碧迪公司		
[标]发明人	アイヴィリチャード ジェントルトーマス ムーアリチャード タウンズマイケル バチュールニコラス ローゼンシュタインロバート ナデュージャームズ ゴールデンバウムポール シソン コパーティノドナルド ガーレットジェームズ タイスグレゴリー		
发明人	アイヴィ,リチャード ジェントル,トーマス ムーア,リチャード タウンズ,マイケル バチュール,ニコラス ローゼンシュタイン,ロバート ナデュー,ジャームズ ゴールデンバウム,ポール シ,ソン コパーティノ,ドナルド ガーレット,ジェームズ タイス,グレゴリー		
IPC分类号	G01N33/53 C12Q1/68 G01N37/00 G01N27/62 G01N33/483 G01N33/68		
CPC分类号	G01N33/6803 C12Q1/6837 C12Q1/686 C12Q1/6883 C12Q2600/158 G01N2800/26		
FI分类号	G01N33/53.D C12Q1/68.A G01N37/00.102 G01N27/62.V G01N33/483.E		
F-TERM分类号	2G041/CA01 2G041/DA03 2G041/DA04 2G041/DA05 2G041/DA16 2G041/DA18 2G041/FA10 2G041/FA11 2G041/FA12 2G041/GA03 2G041/GA05 2G041/GA06 2G041/GA08 2G041/GA10 2G045/AA25 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/CB01 2G045/CB03 2G045/CB04 2G045/CB07 2G045/CB21 2G045/DA36 2G045/DA77 2G045/FA36 2G045/FB03 2G045/FB05 2G045/FB06 2G045/JA01 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ21 4B063/QQ43 4B063/QQ52 4B063/QQ79 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR56 4B063/QR62 4B063/QR84 4B063/QS17 4B063/QS25 4B063/QS33 4B063/QS34 4B063/QX02 4B063/QX10		
优先权	60/425322 2002-11-12 US 60/511644 2003-10-17 US		
外部链接	Espacenet		
摘要(译)			

脓毒症的早期预测或诊断有利地允许在疾病快速进展超过初始阶段之前进行临床干预，直至与高死亡率相关的更严重的阶段，例如严重的败血症或败血症性休克。通过将个体的生物标志物表达谱与从一个或多个对照或参照群体获得的谱进行比较来完成早期预测或诊断，所述群体可包括产生败血症的群体。识别脓毒症发作特征的个体生物标志物特征中的特征允许临床医生在单个时间点从个体分离的体液中诊断败血症的发作。因此，避免了在一段时间内监测患者的必要性，有利地允许在脓毒症的严重症状发作之前进行临床干预。此外，因为测定生物标志物表达的谱，所以不需要鉴定特定的生物标志物。个体的生物标志物谱与适当参考群体的生物标志物谱的比较同样可以用于诊断个体中的SIRS。

イオン (m/z, %ACN)	患者1	患者2	患者3	患者4	患者5
(293.2, 26.8)	43.39	42.44	53.81	45.86	23.24
(496.5, 39.0)	37.43	39.88	33.74	36.32	31.81
(520.5, 37.8)	9.067	9.309	7.512	6.086	6.241
(522.5, 37.8)	8.568	8.601	7.234	5.520	5.228
(524.5, 42.2)	11.60	12.73	8.941	7.309	6.810
(275.3, 32.0)	6.966	7.000	8.911	5.896	5.590
(544.5, 37.8)	3.545	3.915	3.182	2.365	2.342
(393.3, 26.4)	1.517	2.092	2.418	2.439	2.498
(132.3, 24.3)	2.317	2.417	3.953	4.786	2.982
(437.4, 27.4)	1.769	1.997	2.418	2.706	2.166
(518.5, 39.0)	3.731	3.792	6.758	3.058	2.605
(349.3, 25.6)	1.249	1.663	1.910	1.806	1.660
(203.2, 24.1)	3.722	3.485	4.900	3.155	2.342
(481.4, 27.7)	1.570	1.259	1.987	2.246	1.612