

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5791978号
(P5791978)

(45) 発行日 平成27年10月7日(2015.10.7)

(24) 登録日 平成27年8月14日(2015.8.14)

(51) Int.Cl.

GO 1 N 33/53 (2006.01)

F 1

GO 1 N 33/53

K

請求項の数 4 (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願2011-141851 (P2011-141851)
 (22) 出願日 平成23年6月27日 (2011.6.27)
 (65) 公開番号 特開2013-7704 (P2013-7704A)
 (43) 公開日 平成25年1月10日 (2013.1.10)
 審査請求日 平成26年6月10日 (2014.6.10)

(73) 特許権者 511156519
 武田 隆久
 京都府京都市下京区木津屋橋通油小路入ル
 南町507
 (73) 特許権者 500529975
 家村 和夫
 東京都世田谷区北烏山5-5-10
 (73) 特許権者 501247588
 吉本 正洋
 神奈川県川崎市中原区新丸子町732番地
 丸子ビル402号
 (74) 代理人 100091384
 弁理士 伴 俊光

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】免疫傾向判別・提示システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

体外に採取した血液の末梢血単核球 (PBM C) に対する抗体反応から、白血球の各成分の構成比を求め、求めた構成比を免疫分析手段に入力し、免疫分析手段において、前記求めた構成比を次の4群に分類し、予め基準データとして免疫分析手段に記録されている多数の健常者の同じ4群の各平均値と比較することにより、その個人の免疫傾向または/および免疫傾向の変化を、自動的に求めて判別・提示することを特徴とする免疫傾向判別・提示システム。

(1) ヘルパーT細胞 (CD4) を含むT細胞 (CD3) の合計CD3/4を生後獲得した獲得免疫に関する成分とし、CTL (CD8) を細胞性免疫に関する成分としたときに、CD3/4とCD8の合計構成比率で求められる獲得免疫・細胞性免疫優勢を表す群

(2) B細胞 (CD19) を体液性免疫に関する成分としたときに、CD3/4とCD19の合計構成比率で求められる獲得免疫・体液性免疫優勢を表す群

(3) NK細胞 (CD3 - CD16 + CD56 +) を生来有している自然免疫に関する成分としたときに、NK細胞とCD8の合計構成比率で求められる自然免疫・細胞性免疫優勢を表す群

(4) NK細胞とCD19の合計構成比率で求められる自然免疫・体液性免疫優勢を表す群

【請求項 2】

前記基準データを男女の性別に記録しておく、請求項1に記載の免疫傾向判別・提示シ

10

20

ステム。

【請求項 3】

前記基準データを年齢別に段階的に記録しておく、請求項 1 または 2 に記載の免疫傾向判別・提示システム。

【請求項 4】

求めた個人の免疫傾向または同年齢・同性別の平均からの乖離、および免疫傾向の変化から、癌の発症予測確率または癌の転移予測確率を算出する、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の免疫傾向判別・提示システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、個人の免疫の傾向やその免疫傾向の変化が癌の発症等と深い相関があるという新しい知見に基づき、体外に採取した血液から上記知見と相関する分析用データを取得し、取得データと予め記録されている基準データとの比較から、その個人の免疫傾向を自動的に判別・提示できるようにした、今までにない全く新しいシステムに関する。

【背景技術】

【0002】

20

個人が生来有している免疫の傾向や、後発的に獲得した免疫の傾向、あるいはその免疫傾向の変化と、疾患、とくに癌の発症確率や転移確率とを関連させて研究した事例は今までに見当たらない。もちろん、本発明は治療そのものに関するものではないが、もし、癌の発症確率や転移確率が高い精度や高い定量性をもって予測できるとすれば、その予測データは、治療や予防の方針を決める上で極めて有益な情報になることは疑いがない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

そこで本発明の課題は、個人の免疫の傾向やその免疫傾向の変化が癌の発症等と深い相関があるという新しい知見を得たので、それを高い精度や高い定量性をもって算出できるようにした手段を提供することにある。そして究極的には、本発明の目的は、本発明に係る手段によって得られた情報を、疾患、とくに癌の治療や予防の方針、さらには投入すべき薬剤の決定のための有益な情報として役立たせることにある。

30

【課題を解決するための手段】

【0004】

上記課題を解決するために、本発明に係る免疫傾向判別・提示システムは、体外に採取した血液の末梢血単核球 (PBM C) に対する抗体反応から、白血球の各成分の構成比を求め、求めた構成比を免疫分析手段に入力し、免疫分析手段において、前記求めた構成比を次の 4 群 ((1) ~ (4) の 4 群) に分類し、予め基準データとして免疫分析手段に記録されている多数の健常者の同じ 4 群の各平均値と比較することにより、その個人の免疫傾向または / および免疫傾向の変化を、自動的に求めて判別・提示することを特徴とするものからなる。

(1) ヘルパー T 細胞 (CD4) を含む T 細胞 (CD3) の合計 CD3 / 4 を生後獲得した獲得免疫に関する成分とし、CTL (CD8) を細胞性免疫に関する成分としたときに、CD3 / 4 と CD8 の合計構成比率で求められる獲得免疫・細胞性免疫優勢を表す群

40

(2) B 細胞 (CD19) を体液性免疫に関する成分としたときに、CD3 / 4 と CD19 の合計構成比率で求められる獲得免疫・体液性免疫優勢を表す群

(3) NK 細胞 (CD3 - CD16 + CD56 +) を生来有している自然免疫に関する成分としたときに、NK 細胞と CD8 の合計構成比率で求められる自然免疫・細胞性免疫優勢を表す群

(4) NK 細胞と CD19 の合計構成比率で求められる自然免疫・体液性免疫優勢を表す群

【0005】

50

本発明は、個人の体から体外に採取された血液中の末梢血単核球（P B M C）に対する抗体反応から、白血球の各種成分の構成比を求め、各血球の構成比から、その個人特有の免疫傾向を調べることができるという知見に基づいている。その傾向は、1 - 1：自然免疫優勢、1 - 2：獲得免疫優勢、2 - 1：細胞性免疫優勢、2 - 2：体液性免疫優勢の4要素から構成され、個人はそれらの4つの要素の組み合わせから上述の4群（上記（1）～（4）の4群）に分離される。この4群は、「性別」「年齢別」に「疾患」との関係が異なることから、個人のP B M C検査結果に基づき、（1）健常者が癌疾患にかかる確率、（2）癌罹患者が癌転移する確率を精度高く求めることが可能になる。そして、上記基準データを男女の性別に記録しておく、または／および、上記基準データを年齢別に段階的に記録しておくことにより、求められた個人の免疫傾向または同年齢・同性別の平均からの乖離、および免疫傾向の変化から、癌の発症予測確率または癌の転移予測確率を算出することが可能になる。つまり、求められた結果から、個人別に免疫傾向または／および免疫傾向の変化を、自動的に算出して判別・提示することが可能になる。判別・提示された情報は、個人別に、癌疾患を含む疾患治療手法を決める上で極めて有益な情報となる。一方「単球（CD14）」は癌転移に特異的に機能しており、「単球」の癌転移誘発を制約するものとして、本発明ではB細胞（CD19）に着目し、癌に関する免疫傾向の算出に利用し、求められた結果を、例えば癌の免疫療法の一手段として活用可能な情報として提示する。同時に、従来は個人の免疫傾向が本発明のようには抽出されていなかった為、治験での効果判定は不明確であった薬剤に対しても、本発明は効果的な判定を可能にするものである。

10

20

【発明の効果】

【0006】

このように、本発明に係る免疫傾向判別・提示システムによれば、末梢血単核球（P B M C）に対する抗体反応から白血球の各成分の構成比を求め、求めた構成比を免疫分析手段に入力して特定の4群に分類し、各群について健常者の平均値と比較することにより、その個人の免疫傾向と免疫傾向の変化を自動的に求めて判別・提示することができるようになしたので、免疫傾向と相関の高い癌の発症確率や転移確率を精度良く予測できるようになる。この予測データは、治療や予防の方針、さらには投薬方針を決める上で極めて有益な情報になる。

30

【図面の簡単な説明】

【0007】

【図1】多数の母集団における男女の年齢構成分布図である。

【図2】表3に示した各指標を使用して行った主成分分析のグラフである。

【図3】男性の第一主成分と第二主成分の分析のグラフである。

【図4】女性の第一主成分と第二主成分の分析のグラフである。

【図5】男性の主成分得点の5歳毎の分析グラフである。

【図6】女性の主成分得点の5歳毎の分析グラフである。

【図7】男性の第二主成分と第三主成分の分析のグラフである。

【図8】女性の第二主成分と第三主成分の分析のグラフである。

【図9】男性の主成分得点の5歳毎の分析グラフである。

40

【図10】女性の主成分得点の5歳毎の分析グラフである。

【図11】図5の主成分得点を回転して求めた主成分得点の5歳毎の分析グラフである。

【図12】図6の主成分得点を回転して求めた主成分得点の5歳毎の分析グラフである。

【図13】図7の主成分得点を回転して求めた主成分得点の5歳毎の分析グラフである。

【図14】図8の主成分得点を回転して求めた主成分得点の5歳毎の分析グラフである。

【図15】図11、図13で判定された所属群データの推定精度解析図である。

【図16】図12、図14で判定された所属群データの推定精度解析図である。

【図17】サンプル数を増加させた男性の主成分分析グラフである。

【図18】サンプル数を増加させた女性の主成分分析グラフである。

【図19】サンプル数を増加させた男性の主成分得点分析グラフである

50

【図20】サンプル数を増加させた女性の主成分得点分析グラフである
【図21】健常者のデータも使用した男性の主成分分析グラフである。
【図22】健常者のデータも使用した女性の主成分分析グラフである。
【図23】部位分類を追加した場合の男性の分析グラフである。
【図24】部位分類を追加した場合の女性の分析グラフである。
【図25】男性の免疫傾向パターン図である。
【図26】男性の免疫傾向パターン図である。
【図27】女性の免疫傾向パターン図である。
【図28】女性の免疫傾向パターン図である。
【図29】PBMCパターン分類群とPBMC各要素群の集約例を示す図である。

10

【発明を実施するための形態】

【0008】

以下に、本発明について、望ましい実施の形態とともに詳細に説明する。

本発明に係る免疫傾向判別・提示システムにおいては、まず、体外に採取した血液の末梢血单核球（PBMC）に対する抗体反応から、白血球の各成分の構成比が求められる。PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cell: 末梢血单核球) に対する抗体としては市販されているもの（例えば、表1に掲げたもの）を使用すればよいが、表1に示したものと同等のものでも使用可能である。なお、表1中、メーカー名のBDはベクトン・ディッキンソン社、DAKOはDAKO社を意味している。

【0009】

20

【表1】

| 項目 | 抗体名 | Clone | Format | 商品番号 | メーカー |
|---------------|--|----------------|---------|--------|------|
| control | BD Simultest γ 1/ γ 1 isotype control Anti-Human | X40,X40 | FITC/PE | 349526 | BD |
| CD3/CD16+CD56 | ナイマルテストCD3/CD16+CD56 Anti-Human | SK7、B73.1、MY31 | FITC/PE | 340042 | BD |
| CD4 | Monoclonal Mouse Anti-Human CD4 | MT310 | FITC | F0766 | DAKO |
| CD8 | Monoclonal Mouse Anti-Human CD8 | DK25 | FITC | F0765 | DAKO |
| CD25 | Monoclonal Mouse Anti-Human CD25 IL-2 Receptor | ATC-1 | PE | R0811 | DAKO |
| CD14 | 抗LeuM3モノクローナル抗体 CD14 | MΦP9 | FITC | 347493 | BD |
| CD19 | Leuシリーズ CD19 | 4G7 | FITC | 347543 | BD |

【0010】

次に、抗体染色されたP B M Cをサイトメトリー（例えばベクトン・ディッキンソン社
製サイトメトリー、「BD FACSCalibur HG フローサイトメーター」等）にかけ、血球

10

20

30

40

50

成分構成比を算出する。その結果、例えば「表 2」に示すような白血球の各成分の構成比が求められる。

【0011】

【表 2】

| モノクローナル抗体 | 比率(%) |
|-------------------------|-------|
| CD3 (T細胞) | 48.62 |
| CD4 (ヘルパーT細胞) | 39.84 |
| CD8 (キラーT細胞) | 6.80 |
| CD4/CD8 (CD4. CD8比) | 5.86 |
| CD14 (単球) | 15.18 |
| CD19 (B細胞) | 10.73 |
| CD3+ CD16・CD56+ (NKT細胞) | 5.16 |
| CD3- CD16・CD56+ (NK細胞) | 25.02 |
| 傷害試験に使用されたリンパ球中のNK細胞比 | 17.45 |

10

【0012】

上記のように求められた構成比のうち、本発明では、表 3 に示す項目の各指標を使用する。

【0013】

【表 3】

20

| | |
|---------|----------------|
| T細胞 | CD3 |
| ヘルパーT細胞 | CD4 |
| CTL | CD8 |
| 単球 | CD14 |
| B細胞 | CD19 |
| NK細胞 | CD3-CD16・CD56+ |
| NKT細胞 | CD3+CD16・CD56+ |

【0014】

30

多数の母集団における男女の年齢構成分布(図 1)において、表 3 に示した各指標を使用して、図 2 に示すように、主成分分析を行う。図 2 に示すように、第一主成分及び第二主成分では、「年齢」と直交する要素として、男女ともに「NK細胞」「CD3/4細胞」が分離される。

【0015】

上記のように求められた各指標を使用し、性別の主成分分析を行うと、主成分負荷量の第一主成分及び第二主成分では、「年齢」と直交する要素として、「NK細胞」「CD3/4細胞」が分離される(男性は図 3、女性は図 4)。

【0016】

上記のように性別の主成分分析を行い、主成分得点の 5 歳毎の第一主成分及び第二主成分についてみると、「年齢」と直交する要素として、「NK細胞」「CD3/4細胞」が分離される(男性は図 5、女性は図 6)。

40

【0017】

このように、表 3 に示された各指標を使用し、図 2 に示した性別の主成分分析を行うと、主成分負荷量の第二主成分及び第三主成分では、「NK細胞」「CD3/4細胞」と直交する成分として、「CD8(Th1、CTL、細胞性免疫)、CD19(Th2、B細胞、体液性免疫)」が抽出される(男性は図 7、女性は図 8)。

【0018】

このように求められた主成分得点の第二主成分及び第三主成分では、5 歳毎の主成分得点が年齢とは無相関な傾向を示す(男性は図 9、女性は図 10)。

50

【0019】

また、このように求められた、主成分得点の5歳毎の第一主成分及び第二主成分は「年齢」と直交する。これは、「NK細胞」は「自然免疫優勢」として、また「CD3/4細胞」は「獲得免疫優勢」として、生来個人が保有する免疫傾向と解釈される。

【0020】

また、図5、図6で求められた主成分は、図7、図8で求められた第二主成分及び第三主成分と直交すること、また上記のように求められた主成分得点が年齢とは無相関な傾向であることから、「CD8(Th1、CTL、細胞性免疫)、CD19(Th2、B細胞、体液性免疫)」は生来の個人の免疫性向と解釈できる。

【0021】

10

図5、図6で求められた主成分得点を、回転することにより「NK優勢」と「CD3/4優勢」を分離し、主成分得点から、「NK優勢」と「CD3/4優勢」の構成比を求める。その結果、「NK優勢」は男性44%、女性45%、「CD3/4優勢」は男性56%、女性55%と求められた(男性は図11、女性は図12)。

【0022】

図7、図8で求められた主成分得点を、回転することにより「CD8優勢」と「CD19優勢」を分離し、主成分得点から、「CD8優勢」と「CD19優勢」の構成比を求める。その結果、「CD8優勢」は男性45%、女性49%、「CD19優勢」は男性55%、女性51%と求められた(男性は図13、女性は図14)。

【0023】

20

図11、図12で求められた主成分得点から、「NK優勢」と「CD3/4優勢」を分離し、「NK優勢」及び「CD3/4優勢」の変数を追加する。同様に図11、図12で求められた「判定NK優勢」と「判定CD3/4優勢」の変数を追加する。

【0024】

図13、図14で求められた主成分得点から、「CD8優勢」と「CD19優勢」を分離し、「CD8優勢」及び「CD19優勢」の変数を追加する。同様に図13、図14で求められた「判定CD8優勢」と「判定CD19優勢」の変数を追加する。

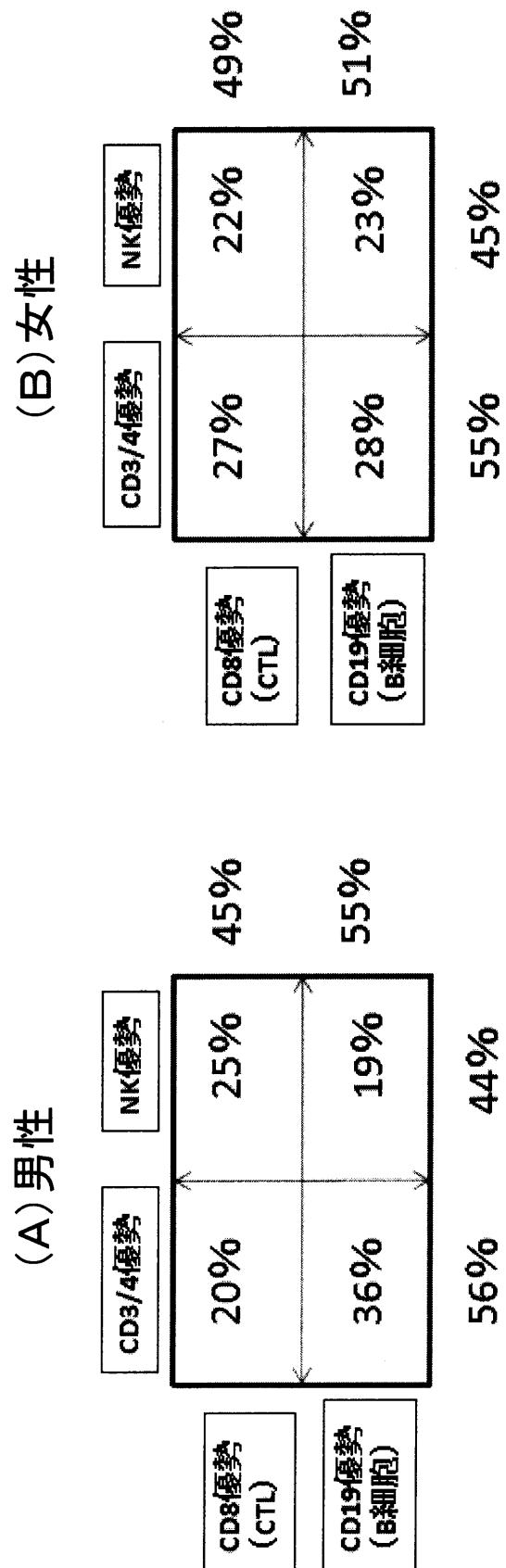
【0025】

このように追加されたデータの主成分分析から、「NK優勢」「CD3/4優勢」「CD8優勢」「CD19優勢」は、「NK・CD8優勢」「NK・CD19優勢」「CD3/4・CD8優勢」「CD3/4・CD19優勢」の4群に分離できる。またその男女構成比は表4の通りである。

30

【0026】

【表4】



【0027】

上記のように追加された群別データから、個人の免疫特性4群の予測モデルを作成し、各群予測値最大のスコアを所属群と推定する。一方、図11～図14から判定された所属群データと並行して解析を行い、この所属群推定値の精度を求める（男性は図15、女

10

20

30

40

50

性は図16)。この結果、予測モデルが十分使用可能であることが判明した。尚、このモデルはサンプルが増加することにより精度を高めることが出来る(男性は図17、女性は図18)。また、主成分得点においても、4群が明確に分離されていることが確認できる(男性は図19、女性は図20)。

【0028】

一方、癌罹患者のPBMCデータと、健常者のPBMCデータを使用し、前述と同様の主成分分析、つまり、表3に示された指標を用いた主成分分析を行う。この結果、癌患者においても、健常者と同様の免疫特性が抽出できる(男性は図21、女性は図22)。

【0029】

上記の如く、癌罹患者も健常者と同様の免疫傾向が抽出出来たため、前述の如く求められた予測モデルを適応し、癌罹患者の群別予測値を求め、最大値を所属群として、群変数を追加する。また癌転移者については、「転移あり」の変数を追加する。

【0030】

癌罹患者の癌原発部位及び転移先部位について、表5に示すような部位大分類及び表6に示すような部位小分類を変数として追加する。そして、前述と同様の表3に示された指標を用いた主成分分析を行う。この結果、男性と女性とは、癌の部位構造に大きな差異が見られる。男性では「消化器」「呼吸器」部位が主となるに対して、女性では「生殖器」「消化器」を主たる部位となっている(男性は図23、女性は図24)。このことは、PBMCから癌に関するモデルを作成する場合、男女間では異なった手順を必要とすることを意味する。

【0031】

【表5】

| | | |
|--------|---------|---------|
| 01運動器 | 01運動器元 | 01運動器転 |
| 02感覚器 | 02感覚器元 | 02感覚器転 |
| 03呼吸器 | 03呼吸器元 | 03呼吸器転 |
| 04循環器 | 04循環器元 | 04循環器転 |
| 05消化器 | 05消化器元 | 05消化器転 |
| 06神経系 | 06神経系元 | 06神経系転 |
| 07生殖器 | 07生殖器元 | 07生殖器転 |
| 08内分泌器 | 08内分泌器元 | 08内分泌器転 |
| 09泌尿器 | 09泌尿器元 | 09泌尿器転 |
| 10不明 | 10不明元 | 10不明転 |

【0032】

10

20

30

【表 6】

| No | 大区分名 | 中区分名 | 中区分名 | 初期機器官 | 初期機器官 | 初期機器官 | 初期機器官 |
|-------|------|------------|-----------|------------|------------|-----------|-----------|
| 1 01 | 運動器 | 011 骨 | 011骨 | 011骨転 | 011骨転 | 057024結腸転 | 057024結腸転 |
| 2 | | 012 軟骨 | 012軟骨 | 012軟骨転 | 012軟骨転 | 5703盲腸元 | 5703盲腸元 |
| 3 | | 013 骨格筋 | 013骨格筋 | 013骨格筋転 | 013骨格筋転 | 058肛門元 | 058肛門転 |
| 4 | | 014 腿 | 014腿 | 014腿元 | 014腿元 | 05901唾液腺元 | 05901唾液腺転 |
| 5 | | 015 頸帶 | 015頸帶 | 015頸帶元 | 015頸帶元 | 05902脾臍 | 05902脾臍転 |
| 6 | 7 02 | 感覚器 | 016 筋 | 016筋 | 016筋元 | 05903肝臍 | 05903肝臍元 |
| | | 021 目 | 021目 | 021目元 | 021目元 | 05904胆囊元 | 05904胆囊転 |
| 8 | | 022 耳 | 022耳 | 022耳元 | 022耳元 | 05905腹膜元 | 05905腹膜転 |
| 9 | | 023 鼻 | 023鼻 | 023鼻元 | 023鼻元 | 061脳元 | 061脳転 |
| 10 | | 024 舌 | 024舌 | 024舌元 | 024舌元 | 062脊髓元 | 062脊髓転 |
| 11 | | 025 皮膚 | 025皮膚 | 025皮膚元 | 025皮膚元 | 063神経元 | 063神経転 |
| 12 | | 026 筋筋錐 | 026筋筋錐 | 026筋筋錐元 | 026筋筋錐元 | 071乳房元 | 071乳房転 |
| 13 03 | 呼吸器 | 031 口 | 031口 | 031口元 | 031口元 | 072卵巢元 | 072卵巢転 |
| 14 | | 032 臟 | 032 臟 | 032 臟元 | 032 臟元 | 073子宮元 | 073子宮転 |
| 15 | | 033 咽頭 | 033咽頭 | 033咽頭元 | 033咽頭元 | 07301胎盤元 | 07301胎盤転 |
| 16 | | 034 気管 | 034気管 | 034気管元 | 034気管元 | 074腫脹元 | 074腫脹転 |
| 17 | | 035 気管支 | 035気管支 | 035気管支元 | 035気管支元 | 075陰核元 | 075陰核転 |
| 18 | | 036 肺 | 036肺 | 036肺元 | 036肺元 | 076陰茎元 | 076陰茎転 |
| 19 | | 03601 胸膜 | 03601胸膜 | 03601胸膜元 | 03601胸膜元 | 077陰囊元 | 077陰囊転 |
| 20 04 | 循環器 | 041 心臓 | 041心臓 | 041心臓元 | 041心臓元 | 07701精巢元 | 07701精巢転 |
| 21 | | 042 脾臓 | 042脾臓 | 042脾臓元 | 042脾臓元 | 07702前立腺元 | 07702前立腺転 |
| 22 | | 043 骨髓 | 043骨髓 | 043骨髓元 | 043骨髓元 | 081視床下部元 | 081視床下部転 |
| 23 | | 044 血液 | 044血液 | 044血液元 | 044血液元 | 082下垂体元 | 082下垂体転 |
| 24 | | 045 リンパ | 045リンパ | 045リンパ元 | 045リンパ元 | 083松果体元 | 083松果体転 |
| 25 05 | 消化器 | 051 口 | 051口 | 051口元 | 051口元 | 084甲状腺元 | 084甲状腺転 |
| 26 | | 052 喉頭 | 052喉頭 | 052喉頭元 | 052喉頭元 | 085副甲状腺元 | 085副甲状腺転 |
| 27 | | 05201 聾頭 | 05201聾頭 | 05201聾頭元 | 05201聾頭元 | 086卵巢元 | 086卵巢転 |
| 28 | | 053 咽頭 | 053咽頭 | 053咽頭元 | 053咽頭元 | 087胎盤元 | 087胎盤転 |
| 29 | | 054 食道 | 054食道 | 054食道元 | 054食道元 | 088精巢元 | 088精巢転 |
| 30 | | 055 胃 | 055胃 | 055胃元 | 055胃元 | 091腎臍元 | 091腎臍転 |
| 31 | | 056 小腸 | 056小腸 | 056小腸元 | 056小腸元 | 092尿管元 | 092尿管転 |
| 32 | | 05601 十二指腸 | 05601十二指腸 | 05601十二指腸元 | 05601十二指腸元 | 093膀胱元 | 093膀胱転 |
| 33 | | 057 大腸 | 057大腸 | 057大腸元 | 057大腸元 | 094尿道元 | 094尿道転 |
| 34 | | 05701 直腸 | 05701直腸 | 05701直腸元 | 05701直腸元 | | |

| No | 大区分名 | 中区分名 | 中区分名 | 初期機器官 | 初期機器官 | 初期機器官 | 初期機器官 |
|---------|------|------------|-----------|------------|------------|-----------|-----------|
| 0 0 3 3 | | | | | | | |
| 1 | 運動器 | 011 骨 | 011骨 | 011骨元 | 011骨元 | 057024結腸転 | 057024結腸転 |
| 2 | | 012 軟骨 | 012軟骨 | 012軟骨元 | 012軟骨元 | 5703盲腸元 | 5703盲腸元 |
| 3 | | 013 骨格筋 | 013骨格筋 | 013骨格筋元 | 013骨格筋元 | 058肛門元 | 058肛門転 |
| 4 | | 014 腿 | 014腿 | 014腿元 | 014腿元 | 05901唾液腺元 | 05901唾液腺転 |
| 5 | | 015 頸帶 | 015頸帶 | 015頸帶元 | 015頸帶元 | 05902脾臍 | 05902脾臍転 |
| 6 | | 016 筋 | 016筋 | 016筋元 | 016筋元 | 05903肝臍 | 05903肝臍元 |
| 7 02 | 感覚器 | 021 目 | 021目 | 021目元 | 021目元 | 05904胆囊元 | 05904胆囊転 |
| 8 | | 022 耳 | 022耳 | 022耳元 | 022耳元 | 05905腹膜元 | 05905腹膜転 |
| 9 | | 023 鼻 | 023鼻 | 023鼻元 | 023鼻元 | 061脳元 | 061脳転 |
| 10 | | 024 舌 | 024舌 | 024舌元 | 024舌元 | 062脊髓元 | 062脊髓転 |
| 11 | | 025 皮膚 | 025皮膚 | 025皮膚元 | 025皮膚元 | 063神経元 | 063神経転 |
| 12 | | 026 筋筋錐 | 026筋筋錐 | 026筋筋錐元 | 026筋筋錐元 | 071乳房元 | 071乳房転 |
| 13 03 | 呼吸器 | 031 口 | 031口 | 031口元 | 031口元 | 072卵巢元 | 072卵巢転 |
| 14 | | 032 臟 | 032 臟 | 032 臟元 | 032 臟元 | 073子宮元 | 073子宮転 |
| 15 | | 033 咽頭 | 033咽頭 | 033咽頭元 | 033咽頭元 | 07301胎盤元 | 07301胎盤転 |
| 16 | | 034 気管 | 034気管 | 034気管元 | 034気管元 | 074腫脹元 | 074腫脹転 |
| 17 | | 035 気管支 | 035気管支 | 035気管支元 | 035気管支元 | 075陰核元 | 075陰核転 |
| 18 | | 036 肺 | 036肺 | 036肺元 | 036肺元 | 076陰茎元 | 076陰茎転 |
| 19 | | 03601 胸膜 | 03601胸膜 | 03601胸膜元 | 03601胸膜元 | 077陰囊元 | 077陰囊転 |
| 20 04 | 循環器 | 041 心臓 | 041心臓 | 041心臓元 | 041心臓元 | 07701精巢元 | 07701精巢転 |
| 21 | | 042 脾臓 | 042脾臓 | 042脾臓元 | 042脾臓元 | 07702前立腺元 | 07702前立腺転 |
| 22 | | 043 骨髓 | 043骨髓 | 043骨髓元 | 043骨髓元 | 081視床下部元 | 081視床下部転 |
| 23 | | 044 血液 | 044血液 | 044血液元 | 044血液元 | 082下垂体元 | 082下垂体転 |
| 24 | | 045 リンパ | 045リンパ | 045リンパ元 | 045リンパ元 | 083松果体元 | 083松果体転 |
| 25 05 | 消化器 | 051 口 | 051口 | 051口元 | 051口元 | 084甲状腺元 | 084甲状腺転 |
| 26 | | 052 喉頭 | 052喉頭 | 052喉頭元 | 052喉頭元 | 085副甲状腺元 | 085副甲状腺転 |
| 27 | | 05201 聾頭 | 05201聾頭 | 05201聾頭元 | 05201聾頭元 | 086卵巢元 | 086卵巢転 |
| 28 | | 053 咽頭 | 053咽頭 | 053咽頭元 | 053咽頭元 | 087胎盤元 | 087胎盤転 |
| 29 | | 054 食道 | 054食道 | 054食道元 | 054食道元 | 088精巢元 | 088精巢転 |
| 30 | | 055 胃 | 055胃 | 055胃元 | 055胃元 | 091腎臍元 | 091腎臍転 |
| 31 | | 056 小腸 | 056小腸 | 056小腸元 | 056小腸元 | 092尿管元 | 092尿管転 |
| 32 | | 05601 十二指腸 | 05601十二指腸 | 05601十二指腸元 | 05601十二指腸元 | 093膀胱元 | 093膀胱転 |
| 33 | | 057 大腸 | 057大腸 | 057大腸元 | 057大腸元 | 094尿道元 | 094尿道転 |
| 34 | | 05701 直腸 | 05701直腸 | 05701直腸元 | 05701直腸元 | | |

上記のような男性の癌罹患者（「転移あり」、「転移なし」区分含む）及び健常者のPBMCを使用して、前述と同様の表3に示された指標を用いた主成分分析を実施する。図25、図26に示すように、健常者」及び「癌罹患者」の第一、第二主成分では、「NK優勢」「CD3/4優勢」は同様に抽出され、年齢とは無相関となっている。即ち「NK優勢」「CD3/4優勢」での生来の免疫傾向は健常者、癌罹患者ともに同じパターンを有し、「癌罹患」とは無相関の要因と結論出来る。一方、「転移あり」は、「NK優勢」「CD3/4優勢」成分とは直交した、「CD14」の成分と重なる。

【0034】

同様に、上記のような女性の癌罹患者（「転移あり」、「転移なし」区分含む）及び健常者のPBMCを使用して、前述と同様の表3に示された指標を用いた主成分分析を実施する。図27、図28に示すように、「健常者」及び「癌罹患者」の第一、第二主成分では、「NK優勢」「CD3/4優勢」は同様に抽出され、年齢とは無相関となっている。即ち「NK優勢」「CD3/4優勢」での生来の免疫傾向は健常者、癌罹患者ともに同じパターンを有し、「癌罹患」とは無相関の要因と結論出来る。一方、「健常者」は「CD3/4CD19優勢」群と「NKCD8優勢群」に分離され、かつ「NKCD8優勢群」は「癌罹患・転移」群に近い関係を有する。即ち、上述の如く男性では「CD14」が転移要因として抽出されるが、女性では「NKCD8優勢」群が「癌罹患・転移」率が高いことを意味する。

【0035】

以上、モデル作成例を示した。PBMCパターン分類群とPBMC各要素群の集約例を図29に示す。これらの手法は統計的な解析手法として、コンピュータを用いて求められるものであるが、遺伝子工学等で見失いがちなマクロな観点からの疾患把握と対処手法を求めるこ¹⁰とを特徴としている。

【0036】

ここで、「マクロな観点からの疾患把握と対処手法」とは、疾患は「個人の場での恒常性維持の均衡が崩れた状態」であり、個人個人全て異なっていることを前提としている。即ち、「疾患」は個人の外部に何らかの客観的な状態で記述できるものではなく、「個人」の場の特異な現象として捉える。疾患のプロセス研究は必要であるが、プロセスは全て異なった「個人」の場で発症するのであって、本発明では個人の「場」という特殊性をベースに予測・対処可能にすることを特徴とする。

【0037】

上記のような手法から、個人は生来の免疫傾向を有し、例えば癌であれば4つのパターンから、表7の特徴が示される。即ち「癌に罹患し易い傾向」と「癌発症後の転移し易い傾向」がまずマクロで規定される。そして、本発明では、このマクロ的な規定から次いで細かな予測モデルを構築していくことを特徴とする。

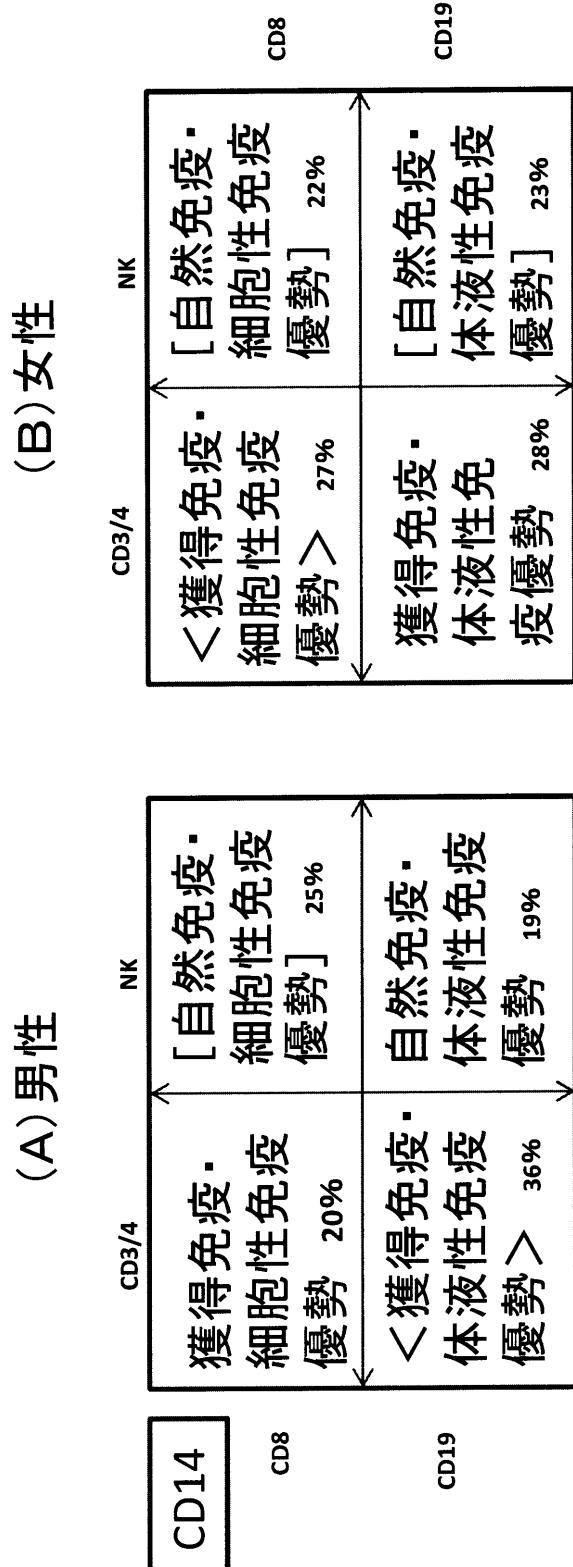
【0038】

10

20

30

【表7】



【0039】

また、上記のような手法から、個人は生来の免疫傾向を有し、治療にはマクロ的な個人の免疫傾向のパターンに適した治療方法が効果的であることが分かる。本発明では、生来の免疫パターンに適合した手法で治療を行うための有益な情報を判別・提示できることを特徴とする。

【0040】

10

20

30

40

50

また、上記のような手法から、個人は生来の免疫傾向を有し、投薬される薬剤に対して反応が異なることが分かる。従来は何らかの「疾患」という現象を仮定し、「疾患」名に応じた同じ投薬がなされてきた。しかし、個人の恒常性維持の生来の特性に合わせた投薬を行えば効果が高いと期待される。同様に治験も免疫パターン毎に行えば、その効果検証が容易になり、かつ、今まで見過ごされてきた治験の発見につながる。

【0041】

また、上記のような手法から、個人別のPBMCの変化を判別し、予測される疾患（癌を含む）を求め、最も効果的な予防情報を自動的に算出できるとともに、有益な指導情報を提示することが可能になる。

【0042】

さらに、上記のような手法から、「免疫パターンと高い相関を有する疾患」と「免疫パターンに特異ではない一般的な疾患」を区分することもできる。これは生来の免疫パターン特性に依存する疾患が存在することを意味し、罹患し易い疾患予防を事前に自覚することができる。また、治療に対しても、表8に示すような傾向の情報を提示することができ、その傾向に応じた効率的な治療を可能にする。

【0043】

【表8】

男性では、
 ・「CD3/4優勢」では「急性呼吸器系」及び「皮膚系」の疾患が多くなっている。
 ・「慢性呼吸器系疾患」「神経系」疾患が多くなっている。
 ・「CD8優勢」では、「神経系」及び「皮膚粘膜系」疾患が多くなっている。
 ・「CD19優勢」では、「熱傷腐食」「呼吸器系」疾患が多くなっている。

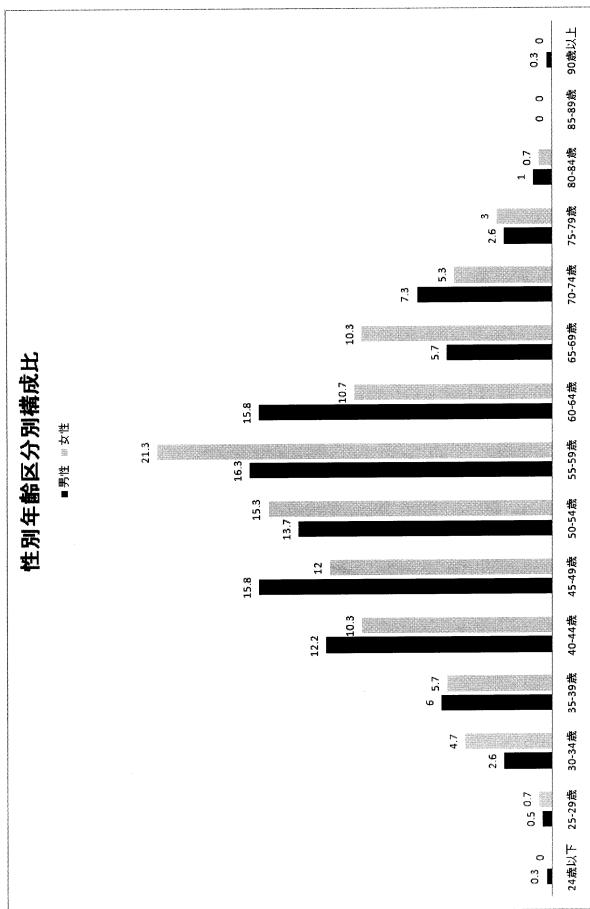
女性では、
 ・「CD19優勢」では「急性呼吸器系」及び「皮膚系」の疾患が多くなっている。
 ・「CD8優勢」では、「生殖器系」が多くなっている。
 ・「NK優勢」では、「呼吸器系」及び「皮膚粘膜系」疾患が多くなっている。
 ・「CD3/4優勢」では、「良性新生物」「神経系」疾患が多くなっている。

30

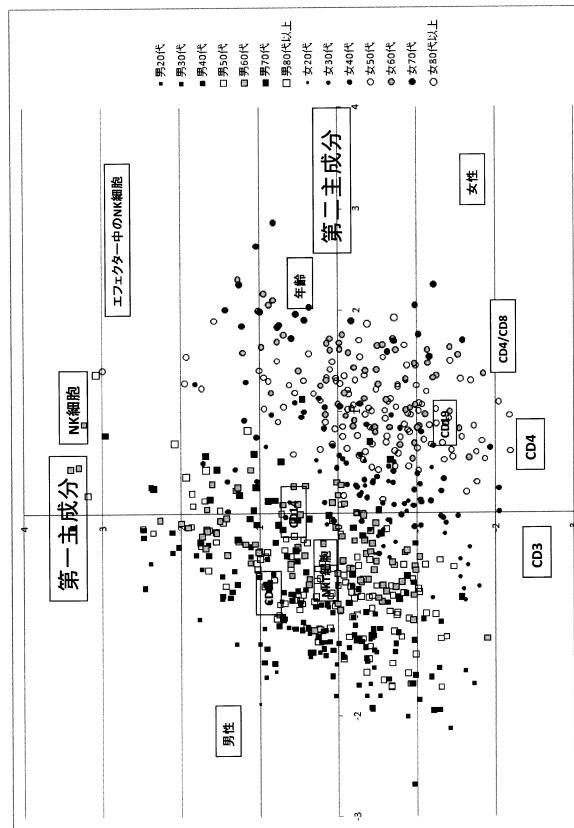
10

40

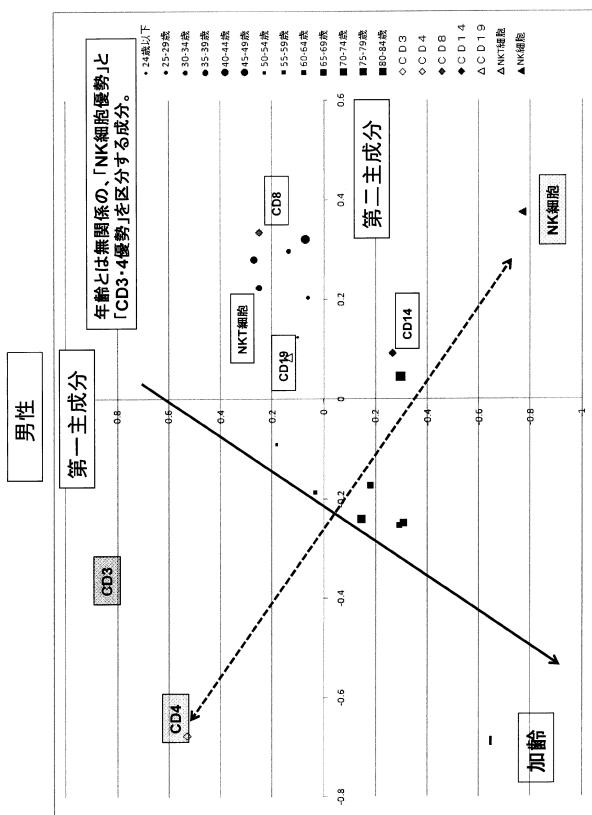
【図1】



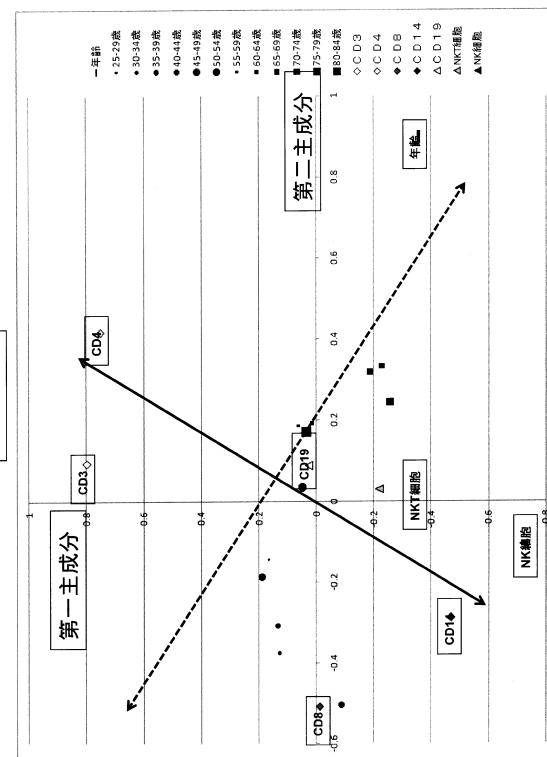
【図2】



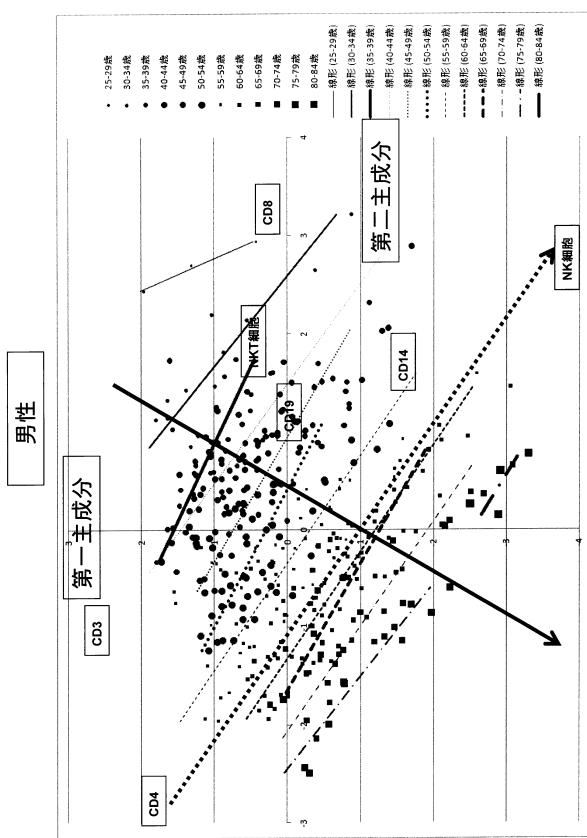
〔 3 〕



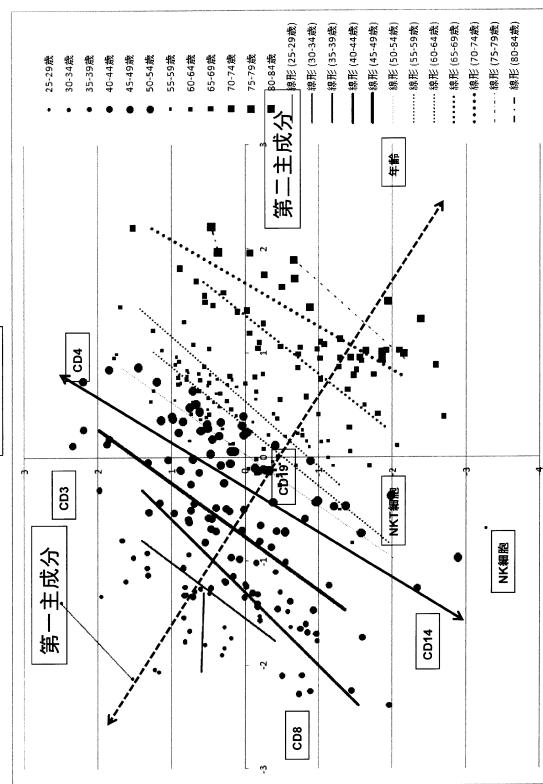
〔 四 4 〕



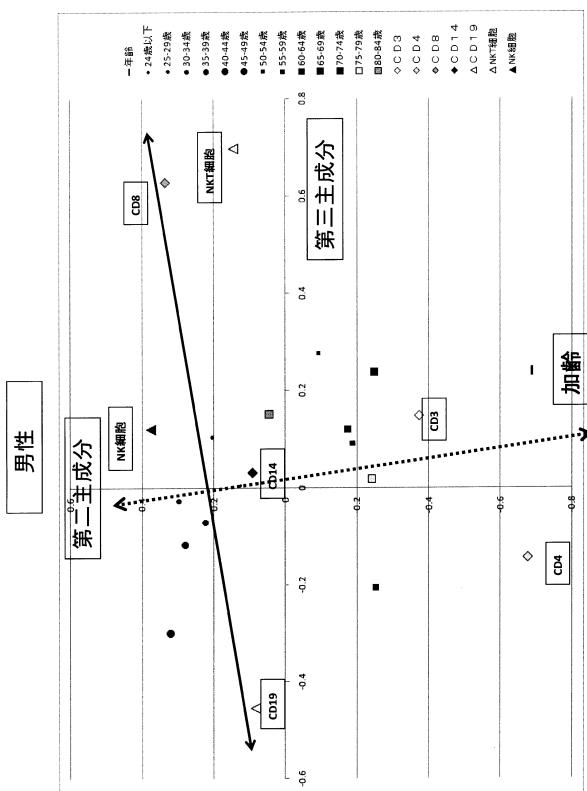
【図5】



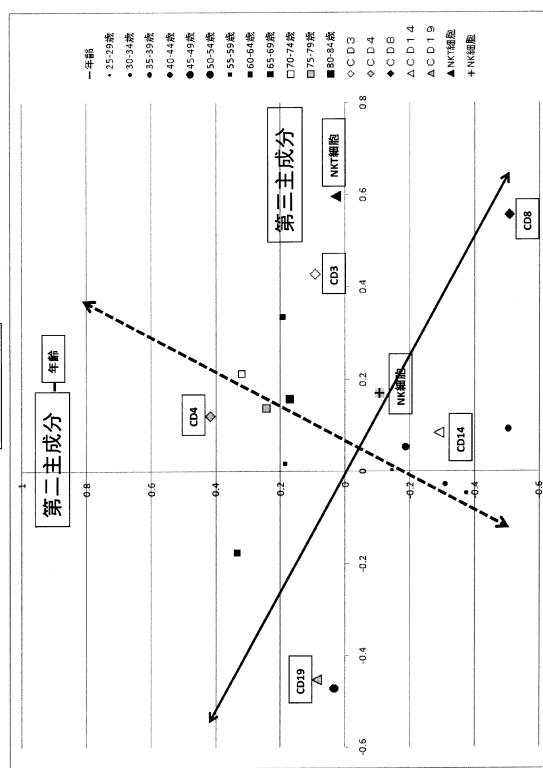
【図6】



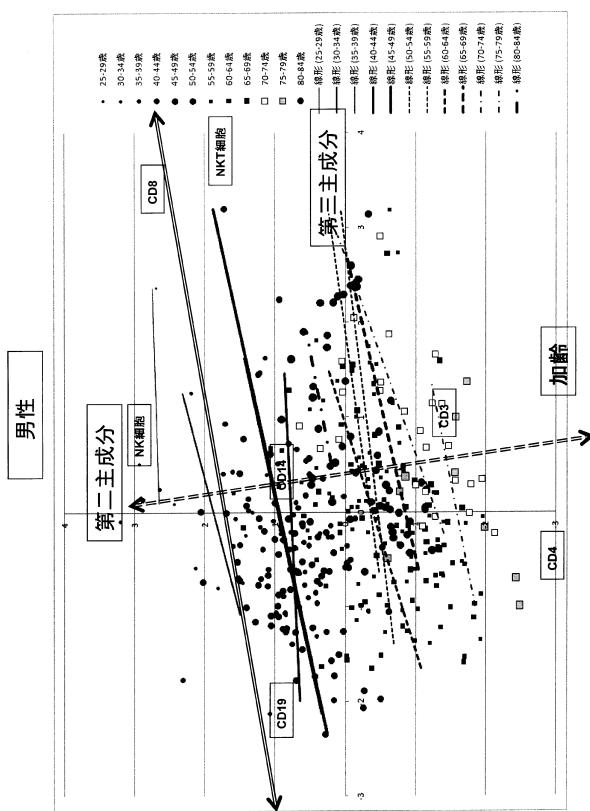
【図7】



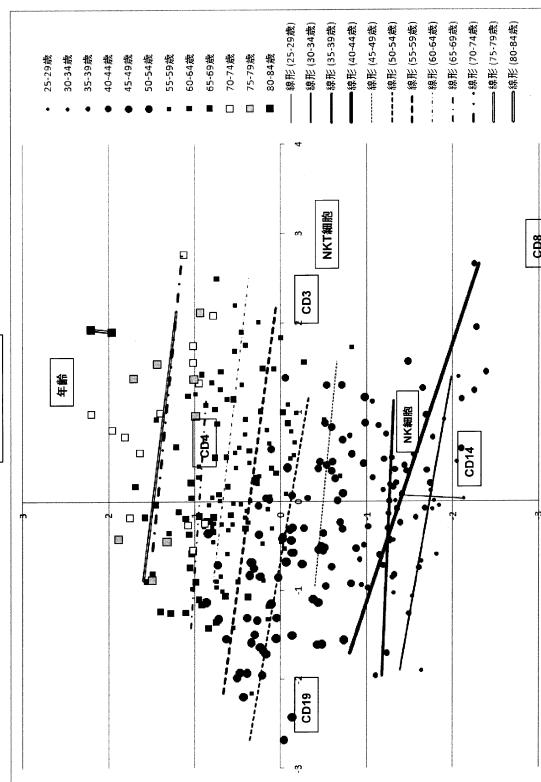
【図8】



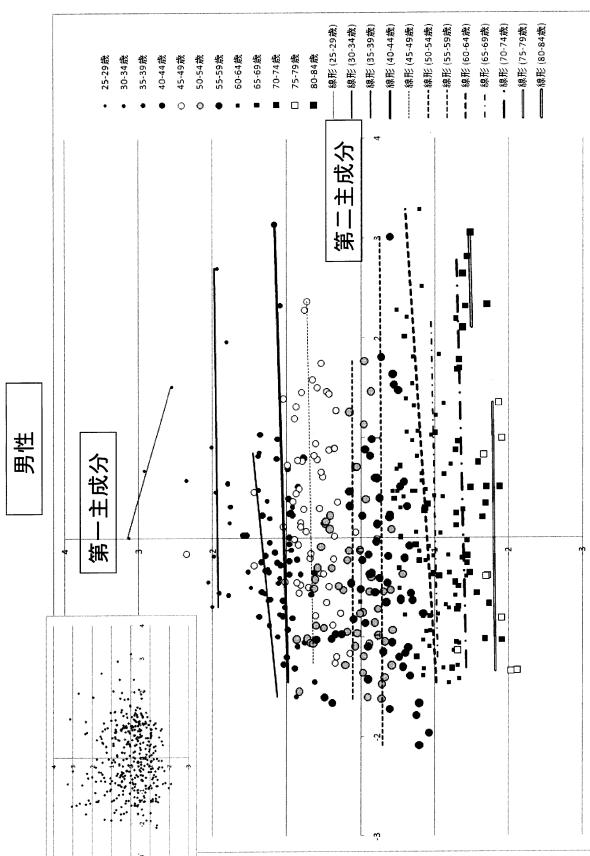
【図9】



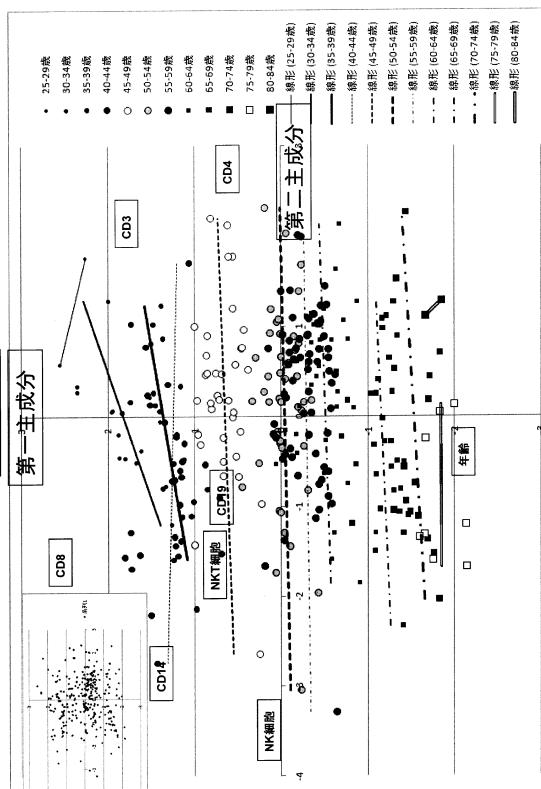
【図10】



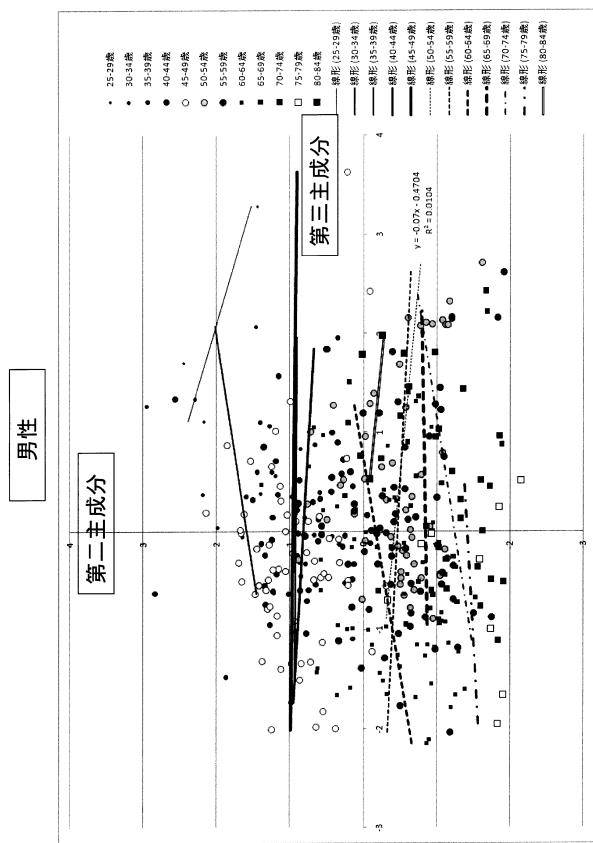
【図11】



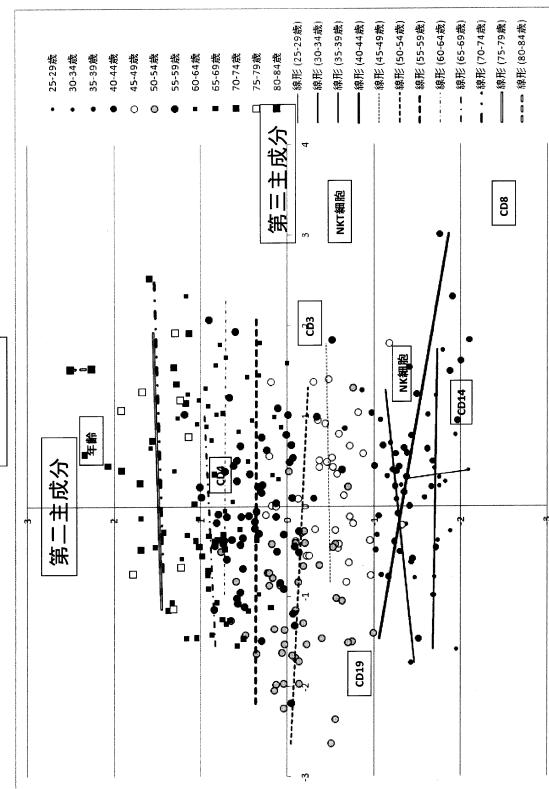
【図12】



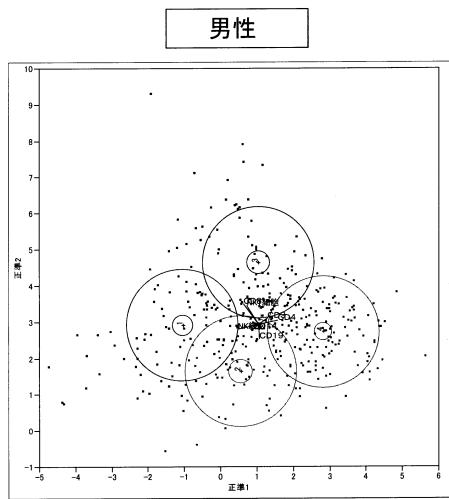
【図13】



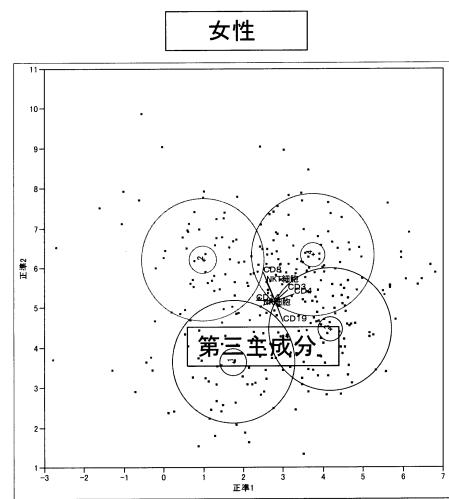
【図14】



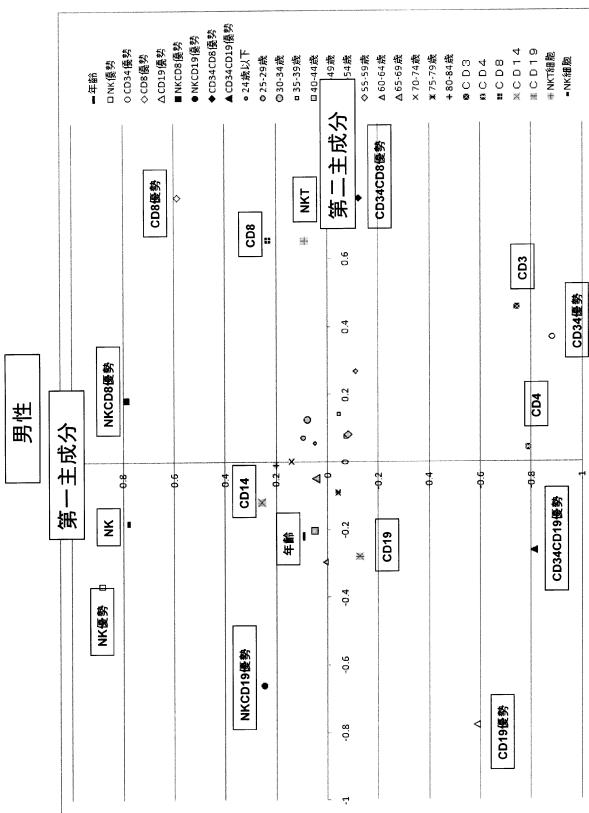
【図15】



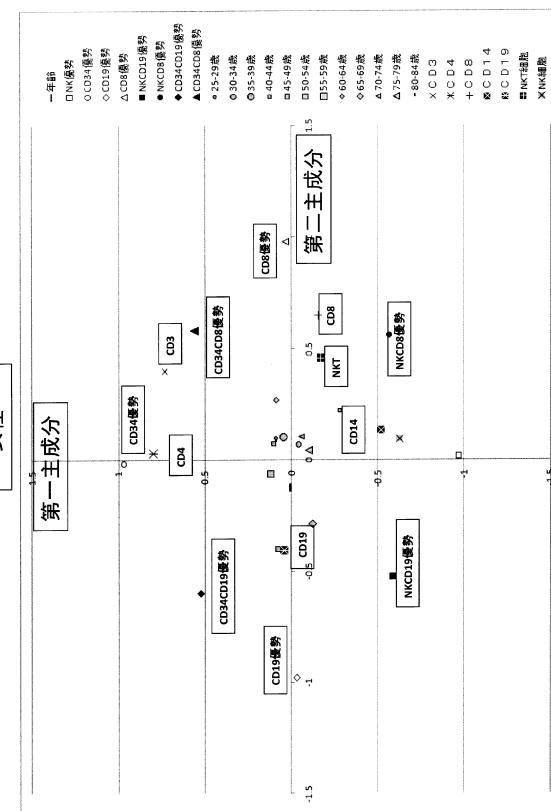
【図16】



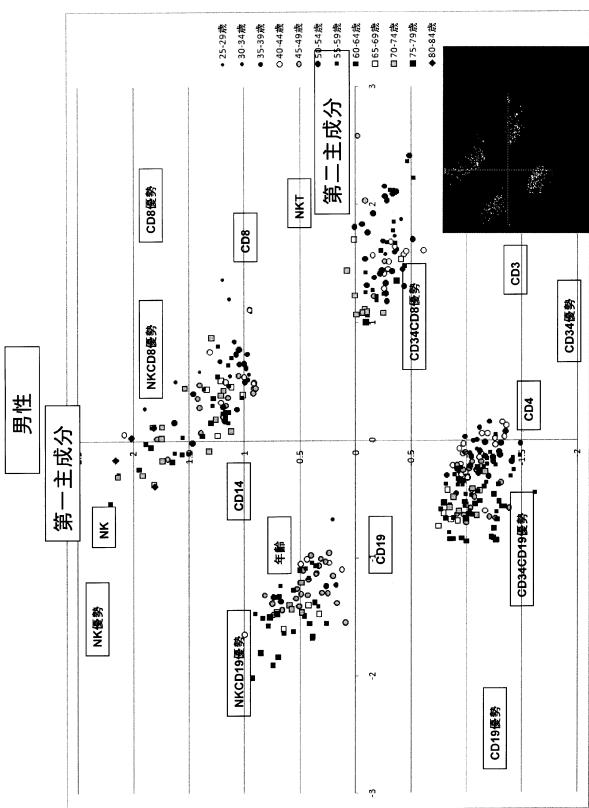
【図17】



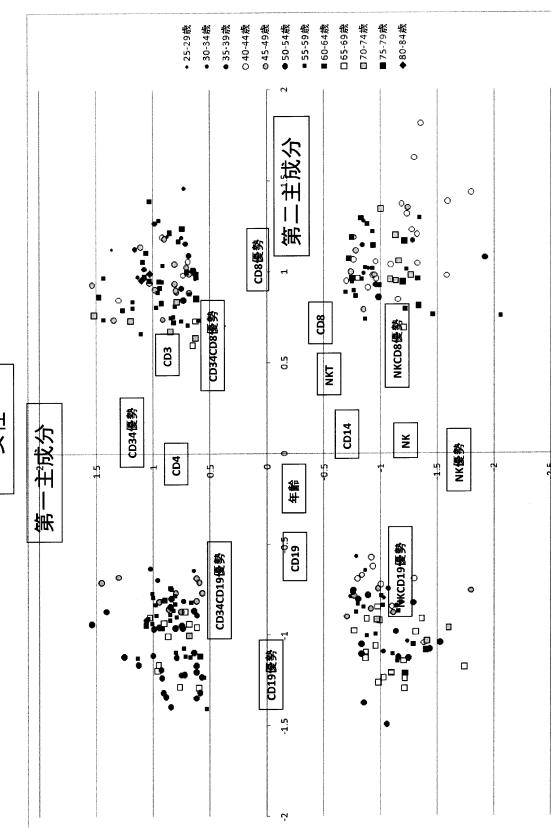
【 図 1 8 】



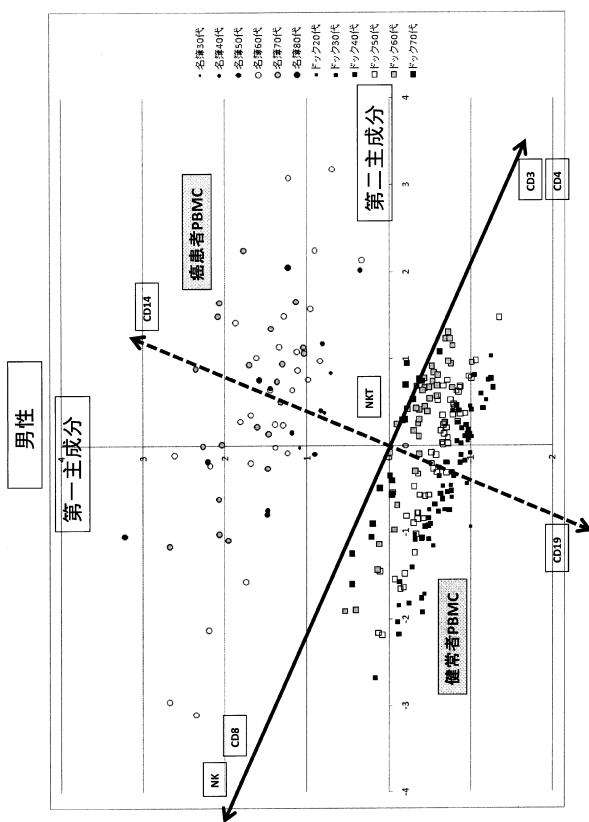
【 19 】



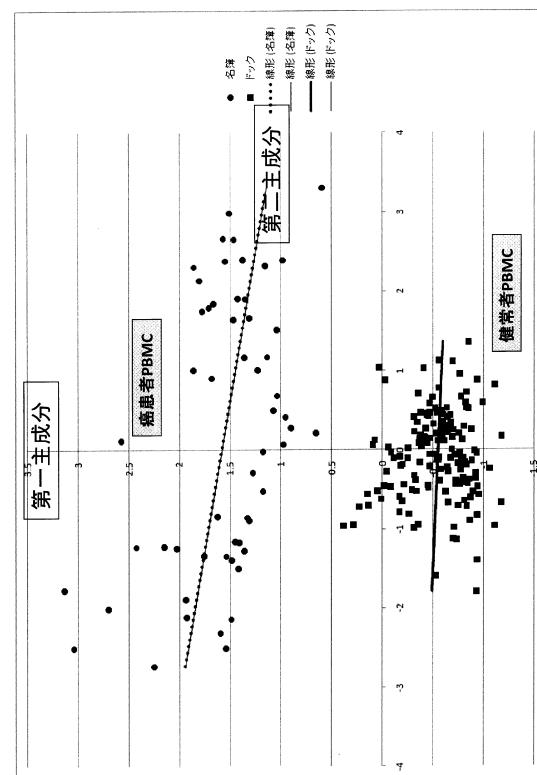
【 図 2 0 】



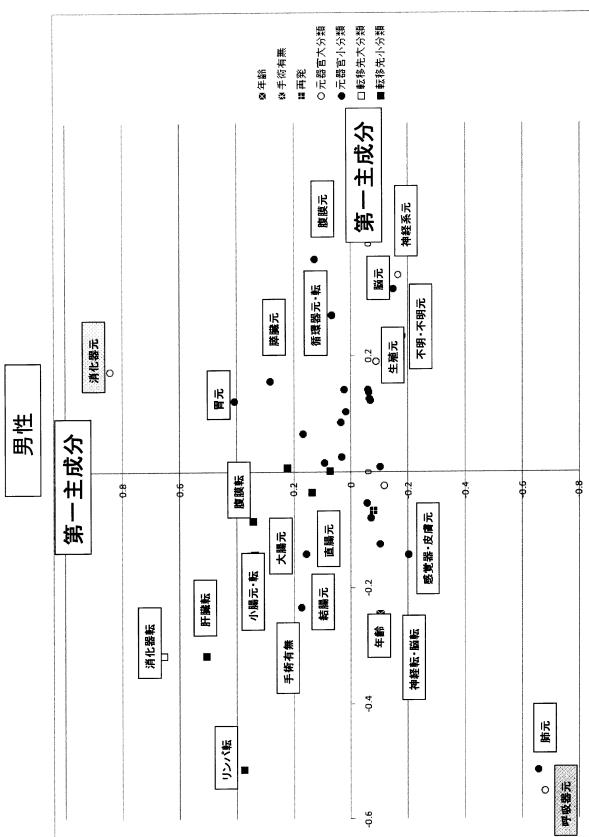
【図 2 1】



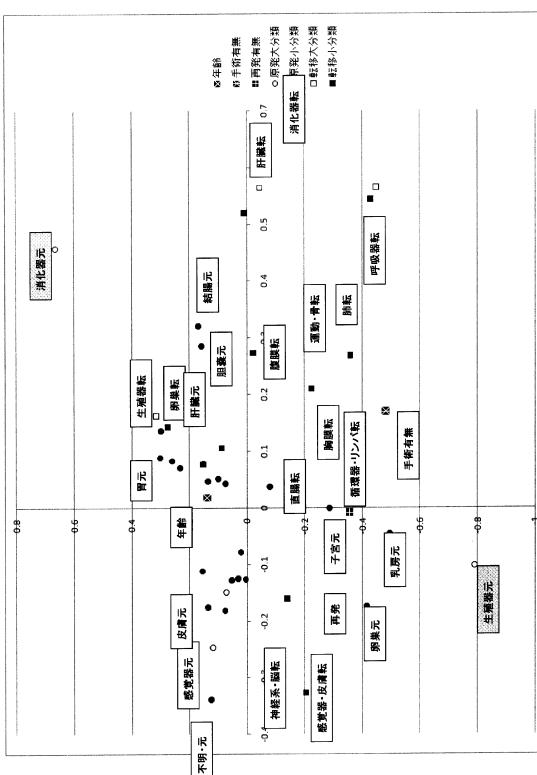
【図 2 2】



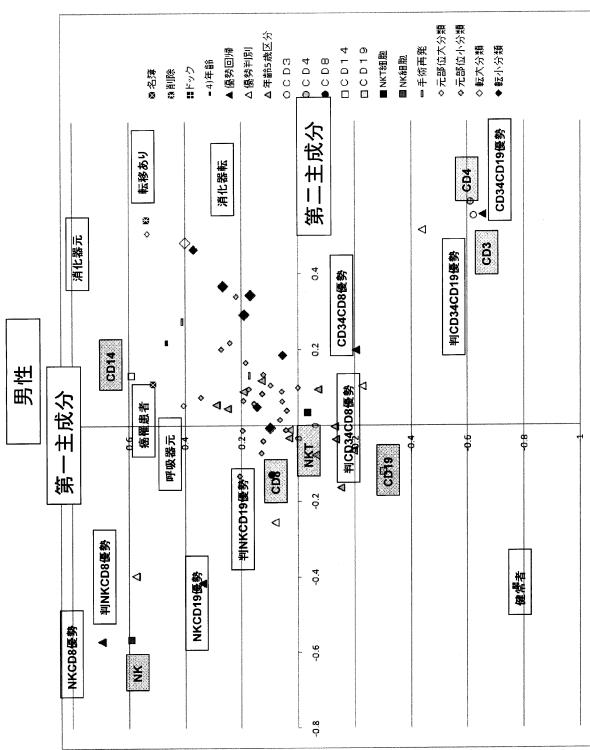
【図 2 3】



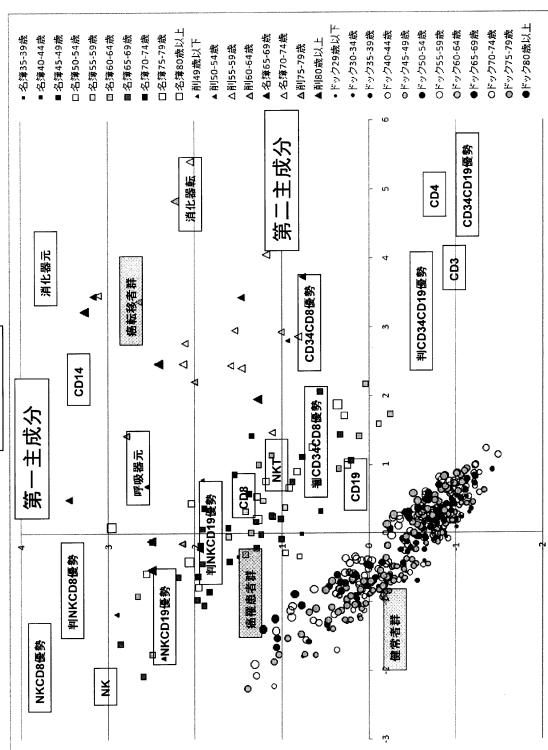
【図 2 4】



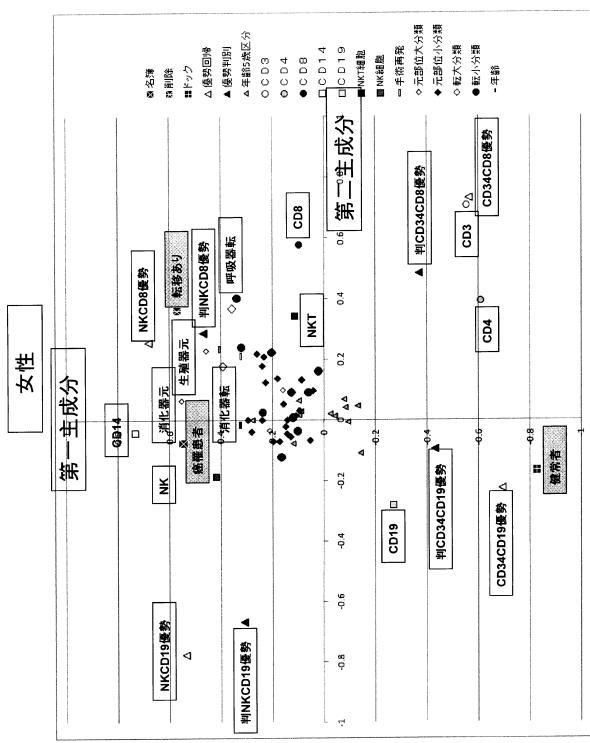
【図25】



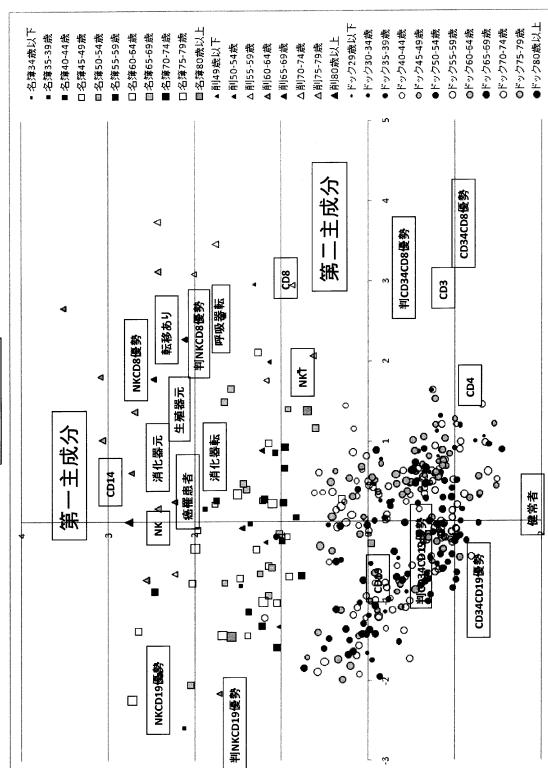
【図26】



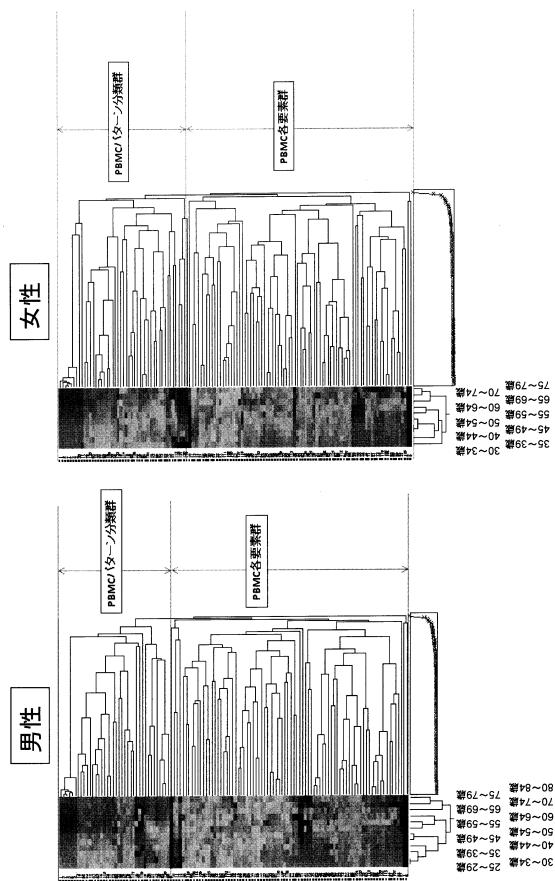
【図27】



【図28】



【図29】



フロントページの続き

(72)発明者 吉本 正洋
神奈川県川崎市中原区新丸子町732番地 丸子ビル402号

審査官 赤坂 祐樹

(56)参考文献 特開2008-249367 (JP, A)
特表2008-532104 (JP, A)
国際公開第2011/047090 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
G01N 33/48 - 33/98

| | | | |
|----------------|-----------------------------|---------|------------|
| 专利名称(译) | 免疫趋势识别和表达系统 | | |
| 公开(公告)号 | JP5791978B2 | 公开(公告)日 | 2015-10-07 |
| 申请号 | JP2011141851 | 申请日 | 2011-06-27 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 武田隆久 家村 和夫 吉本昌弘 | | |
| 申请(专利权)人(译) | 武田隆久 家村 和夫 吉本昌弘 | | |
| 当前申请(专利权)人(译) | 武田隆久 家村 和夫 吉本昌弘 | | |
| [标]发明人 | 吉本正洋 | | |
| 发明人 | 吉本 正洋 | | |
| IPC分类号 | G01N33/53 | | |
| FI分类号 | G01N33/53.K | | |
| 其他公开文献 | JP2013007704A | | |
| 外部链接 | Espacenet | | |

摘要(译)

(经修改) 要解决的问题：提供一种计算个体免疫趋势与其癌症发病的免疫倾向之间的相关性的方法，具有高准确度和高定量性。解决方案：从体外采集的血液抗体反应到外周血单核细胞，获得白细胞各组分的组分比例，并将测定的组成比输入免疫分析手段，并在免疫分析手段中，通过对先前在免疫分析手段中记录的大量健康受试者的相同四组的每个平均值进行分类和比较作为参考数据，自动地改变个体的免疫倾向或/和免疫倾向。确定并呈现它的免疫倾向辨别/呈现系统。.The 26

| | | | |
|----------|------------------------------|---------------------|-----------|
| (21)出願番号 | 特願2011-141851 (P2011-141851) | (73)特許権者 | 511156519 |
| (22)出願日 | 平成23年6月27日 (2011.6.27) | 武田 隆久 | |
| (63)公開番号 | 特開2013-7704 (P2013-7704A) | 京都府京都市下京区木津屋様邊油小路入ル | |
| (43)公開日 | 平成25年1月10日 (2013.1.10) | 南町507 | |
| 審査請求日 | 平成26年6月10日 (2014.6.10) | (73)特許権者 | 500529975 |
| | | 家村 和夫 | |
| | | 東京都世田谷区北烏山5-5-10 | |
| | | (73)特許権者 | 501247588 |
| | | 吉本 正洋 | |
| | | 神奈川県川崎市中原区新丸子町732番地 | |
| | | 丸子ビル402号 | |
| | | (74)代理人 | 100091384 |
| | | 弁理士 | 伴 俊光 |

最終頁に続く