(19)日本国特許庁(JP)　(12)特 許 公 報(B2)　(11)特許番号
特許第6262529号
(P6262529)
(45)発行日 平成30年1月17日(2018.1.17)　(24)登録日 平成29年12月22日(2017.12.22)

(51)Int.Cl.		F I		
G01N 33/53	(2006.01)	G01N	33/53	S
G01N 33/543	(2006.01)	G01N	33/53	W
A61K 45/00	(2006.01)	G01N	33/543	501A
A61K 31/366	(2006.01)	A61K	45/00	
A61K 31/505	(2006.01)	A61K	31/366	

請求項の数 17 (全 69 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2013-515841(P2013-515841)
(86)(22)出願日 平成23年6月20日(2011.6.20)
(65)公表番号 特表2013-531238(P2013-531238A)
(43)公表日 平成25年8月1日(2013.8.1)
(86)国際出願番号 PCT/EP2011/060253
(87)国際公開番号 WO2011/161062
(87)国際公開日 平成23年12月29日(2011.12.29)
審査請求日 平成26年6月20日(2014.6.20)
(31)優先権主張番号 61/356,675
(32)優先日 平成22年6月21日(2010.6.21)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 10006399.9
(32)優先日 平成22年6月20日(2010.6.20)
(33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)

前置審査

(73)特許権者 512285007
ゾラ バイオサイエンシーズ オサケ ユキチュア
フィンランド エフイーエン－０２１５０ エスプー ビオロギンクーヤ １
(74)代理人 100094569
弁理士 田中 伸一郎
(74)代理人 100088694
弁理士 弟子丸 健
(74)代理人 100084663
弁理士 箱田 篤
(74)代理人 100093300
弁理士 浅井 賢治
(74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】冠状動脈疾患高リスク患者を認定するリピドームバイオマーカー

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の（a）又は（b）又は（c）の工程を含む、対象者がCVD死の発症リスクを有するか否かを決定するためのデータを収集する方法：
（a）前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質の濃度を決定する工程であって、コントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける濃度の増加又は低下が、前記対象者がCVD死を発症するリスクの増加を有することの指標であり、その濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質が、Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:1/26:1)、Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/24:1)、PS O-18:2/16:0-アルケニル、PS O-16:1/18:2-アルキル、総Cer、総LacCer、GlcCer(d18:1/24:1)及びLacCer(d18:1/22:0)から選択され、その濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質が、Cer(d18:0/24:0)、総PC，PC 16:0/20:4、総LPC、CE 14:0、CE 20:3、CE 17:1、PC 16:0/20:3、LPC 18:1、PC 18:0/20:3、PC 18:0/18:1及びCer(d18:0/22:0)から選択される、前記工程、又は
（b）前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-脂質比を決定する工程であって、コントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-脂質比の増加又は低下が、前記対象者がCVD死を発症するリスクの増加を有することの指標であり、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比が、GlcCer(d18:1/26:1)/総CE、Cer(d18:1/24:1)/総PC、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、総Cer/総PC、総LacCer/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18

:2、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/総LPC及びLacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4から選択され、その低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比が、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)、DAG 16:0/18:1/総DAG、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、総LPC/総LacCer及びGlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)
から選択される、前記工程、又は
（c）前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-臨床濃度比を決定する工程であって、コントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-臨床濃度比の増加又は低下が、前記対象者がCVD死を発症するリスクの増加を有することの指標であり、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比が、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I、総Cer/アポリポタンパク質A-I、総LacCer/アポリポタンパク質A-I、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール及びCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質Bから選択され、その低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比が、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B、Cer(d18:0/24:0)/総コレステロール、PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質B及びCer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質A-Iから選択される、前記工程。

【請求項２】

脂質濃度、脂質-脂質比又は脂質-臨床濃度比を決定する工程がアッセイを用いてそれぞれ実施される、請求項１に記載の方法。

【請求項３】

（a）その濃度の増加がコントロールと比較される脂質、並びに、その濃度の低下がコントロールと比較される脂質が、
Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:1/26:1)、Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/24:1)及びLacCer(d18:1/22:0)、或いは、
PC 16:0/20:4及びCer(d18:0/24:0)からそれぞれ選択され、
（b）その増加がコントロールと比較される脂質-脂質比、並びに、その低下がコントロールと比較される脂質-脂質比が、
Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O及びCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、或いは、
Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、DAG 16:0/18:1/総DAG、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、総LPC/総LacCer、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル及びCer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)からそれぞれ選択され、
（c）その増加がコントロールと比較される脂質-臨床濃度比、並びに、その低下がコントロールと比較される脂質-臨床濃度比が、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I、総LacCer/アポリポタンパク質A-I及びLacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロールから選択される、請求項１又は２に記載の方法。

【請求項４】

少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つの脂質濃度、脂質-脂質比若しくは脂質-臨床濃度比をそれぞれ、又は前記の組合せ決定する工程を含む、請求項１－３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５】

請求項１－４のいずれか１項に記載の方法であって、

（a）前記CVDが、冠状動脈疾患、末梢動脈疾患及び／又は卒中を特徴とし、及び／又は

（b）前記CVDがアテローム性動脈硬化症により誘発され、及び／又は

（c）前記対象者がアテローム性動脈硬化症であるか、又は

（d）前記対象者がアテローム性動脈硬化症ではない、前記方法。

【請求項６】

請求項１－５のいずれか１項に記載の方法であって、

（a）前記方法がさらに、総コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）、高密度リポタンパク質コレステロール（HDL-C）、アポリポタンパク質B（アポB）及び／又はアポリポタンパク質C-III（アポC-III）の血清レベルを前記サンプルで決定する工程を含み、及び／又は

（b）対象者が、総コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）、アポリポタンパク質C-III（アポC-III）又はアポリポタンパク質B（アポB）の1つ以上の血清レベルの上昇、又はHDL-コレステロール（HDL-C）の血清レベルの低下を示さない、前記方法。

【請求項７】

前記対象者が、（a）1つ以上のスタチン及び／又は任意の他のHMG-CoAレダクターゼ阻害剤で現在治療を受けているか、またはこれまで治療を受けていたか、又は（b）スタチン治療又は任意の他のHMG-CoAレダクターゼ阻害剤治療をこれまで受けたことがない、請求項１－６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項８】

脂質濃度、脂質-脂質比又は脂質-臨床濃度比が、質量分析、核磁気共鳴分光学、蛍光分光学又は二重分極干渉測定法、高速分離法、免疫アッセイを用いることによって、及び／又は特異的に分析物と結合できる結合成分によって決定される、請求項１－７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項９】

高速分離法がHPLC又はUPLCである、請求項８に記載の方法。

【請求項１０】

免疫アッセイがELISAである、請求項８に記載の方法。

【請求項１１】

スタチンが、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、フルバスタチンXL、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン及び／又はシムバスタチンから成る群から選択される、請求項７に記載の方法。

【請求項１２】

対象者が、心脈管関係死を発症するリスクを有する、請求項１－１１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１３】

請求項１－９、１１、１２のいずれか１項に記載の方法を実施するためのキットであって、前記キットが、請求項１及び３（a）、（b）若しくは（c）に規定の脂質から選択される脂質標準物、1つ以上のコントロールリピドームマーカー、及び／又は請求項１及び３（a）、（b）若しくは（c）に規定の脂質のいずれか1つに対する抗体を含む、前記キット。

【請求項１４】

対象者由来のサンプル中のその脂質濃度、脂質比又は脂質-臨床濃度比が質量分析を用いることによって決定される、CVD死を発症するリスクを予測するための請求項１３に規定のキットの使用。

【請求項１５】
請求項１０に記載の方法を実施するためのキットであって、前記キットが、請求項１及び３（a）、（b）若しくは（c）に規定の脂質から選択される脂質標準物、及び／又は請求項１及び３（a）、（b）若しくは（c）に規定の脂質のいずれか1つに対する抗体を含む、前記キット。
【請求項１６】
コントロールサンプルがこれまでいずれの主要なCVD関連疾患にも罹患したことがないCAD患者又はCAD患者グループに由来する、請求項１－１２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１７】
サンプルが血液サンプル又は血清サンプルである、請求項１６に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、重篤な心脈管系疾患に関係する致死的な合併症を予測および予防する、脂質レベルが深く関与する方法および使用に関する。したがって本発明は、冠状動脈疾患高リスク患者を認定および治療する手段を提供する。本方法は、生物学的サンプルの脂質レベルを分析する工程及び前記脂質レベルをコントロールと比較する工程を含む。
【背景技術】
【０００２】
全世界に広がる心脈管系疾患（CVD）はこれまでにない勢いで増加する死亡率及び罹患率の主要な原因である。CVDは、心臓、心臓弁、血液、及び身体の血管系に影響を及ぼす多数の症状を分類するために用いられる。これらの症状の1つは冠状動脈疾患（CAD）である。CVDが関係する致死的合併症（例えば急性心筋梗塞（AMI）及び死亡）に関して早期に標的を設定した予防策の開始は極めて有益で、CVD罹患患者の死亡率及び罹患率の減少に重要な機会を提供できよう。この目的のために、CVD合併症の発症リスクがある個体の正確な認定は必須である。しかしながら、古くからのリスク判定は、相当な割合の高リスク患者を識別することができず、一方、大部分の個体は中間的リスク保有に分類されて患者の管理はあいまいなまま放置されている。高リスクCVDのリスク判定をいっそう向上させるまた別の手法がしたがって希求される。この目的のために、本発明者らは、CVD患者の致死的な心脈管系事象についての予後判定ツールとして新規なリピドームバイオマーカーの役割を評価した。
【０００３】
血漿若しくは血清総コレステロール、LDL-コレステロール又はHDL-コレステロール濃度は、CDC/CADリスク予測のための貴重な標準バイオマーカーとして用いられてきた。しかしながら、多くの冠状動脈疾患（CAD）又は急性心筋梗塞（AMI）患者が推奨範囲内のLDL-Cレベルを有し、残されたリスクのためにまた別の診断手段の必要性が示唆されている。より初期の大規模集団調査から、これらの手段はCADリスクおよびCAD終末点（例えばAMI又は心脈管死）と密接に関係することは明白である。したがって、予防的処置方法は、これまでのところLDL-C濃度の低下（主としてスタチン処置による）及びより最近ではまたHDL-Cを上昇させる試み（例えばCETP阻害剤による）の実施に向けられている。他方、AMI患者の半数が実際には正常なLDLコレステロールレベルを有すること、及びLDL-C低下にも関わらずスタチン処置患者で相当な残留リスクが存在することもまた観察されている。さらにまた、最近の刊行物は、アポリポタンパク質B（アポB）（LDL粒子の主要な表面タンパク質）の血漿レベル及びLDL-C（これら粒子中のコレステロール量）が相関関係を有し、別々に正のリスク因子と考えられることを示している。アポリポタンパク質A_1（HDL粒子の主要な表面タンパク質）の血漿レベル及びHDL-C（これら粒子中のコレステロール量）もまた互いに相関関係を有し、別々に負のリスク因子と考えられる。重要なことに、ある通常的なアポBについては、低いLDL-Cは高いAMIリスクと密接に関係することが観察され、平均して粒子当たり低いコレステロール含有量を有するLDL粒子（小さくて、密なLDL粒子）は特に危険であるという見解が支持されている。したがって、LDL-Cは、LDL-粒子

によって運ばれるより危険な分子と直接結合し、LDL-Cは単に間接的なリスク測定値であると言い得るように思われる。したがって、危険な（すなわち致死的な）心脈管系事象と直接関連する分子、例えばある種の脂質種を探索することは重要である。

【０００４】

脂質代謝生成物の不均衡は、異脂肪血症（dyslipidemia）及び前記に続くアテローム性動脈硬化症（損傷を受けやすいアテローム性動脈硬化症斑としてそのもっとも重大な形態で出現する）のもっとも蓋然性の高い原因である。アテローム性動脈硬化症斑は多数の脂質を含む複合分子形成物である。しかしながら、脂質をCVD研究の興味深い分子群とする、脂質に富む病斑又はLDLコレステロール以外に他の要因が存在する。脂質は厳密に調節され、このことはリピドームに関するデータを研究対象生物の現状に関して有意義で有益なものにする。さらにまた、脂質は生物学的な系の頂点の1つであり、予測をもたらす物質というよりはむしろ現実の結果である。リピドームに関するデータと適切なバイオバンクの臨床材料を組み合わせることによって、バイオマーカー発見の好機が提供される。さらにまた、リピドミクスは、薬剤開発及び治療学の進展で有効性と安全性の基準として用いることができる。リピドームバイオマーカーはCVD領域における診断学の真の必携として最重要候補であり、同様に解釈医学の改善のために多くの機会を提供する。

【０００５】

病巣形成部位に脂質を輸送すると考えられる病斑構築ブロック及びリポタンパク質は、脂質の構造及び組成を機能と相関させ、それによって疾患の病理発生の相関性を明らかにするリピドーム研究を用いて現在では解析することができる。ヒトの身体の脂質媒介物質の数には圧倒されるが、それらの同定及び定量は質量分析法及び脂質生化学の進歩によって容易になり、前記進歩は、今日ではいくつかの脂質クラスの数百の分子性脂質種（包括的にリピドームと称される）の同時高速同定および定量を可能にしている（Ejsing CS, et al: Global analysis of the yeast lipidome by quantitative shotgun mass spectrometry. Proc Natl Acad Sci U S A 2009, 106:2136-2141；Stahlman M, et al: High-throughput shotgun lipidomics by quadrupole time-of-flight mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2009； Hiukka A, et al: ApoCIII-enriched LDL in type 2 diabetes displays altered lipid composition, increased susceptibility for sphingomyelinase, and increased binding to biglycan. Diabetes 2009, 58:2018-2026；Linden D, et al: Liver-directed overexpression of mitochondrial glycerol-3-phosphate acyltransferase results in hepatic steatosis, increased triacylglycerol secretion and reduced fatty acid oxidation. FASEB J 2006, 20:434-443）。リピドームの研究は脂質の細胞分布を識別し、それらの生化学的メカニズム、相互作用及び動力学を説明する。重要なことには、リピドミクスはリピドームの正確な化学的組成を定量する（Han X, Gross RW: Global analyses of cellular lipidomes directly from crude extracts of biological samples by ESI mass spectrometry: a bridge to lipidomics. J Lipid Res 2003, 44:1071-1079）。

【０００６】

今日、リピドームの高い感度及び選択性のおかげで最小のサンプル量でさえ解析することができる。今日、当分野の脂質データの大半は、合算組成様式で脂質を提示し（すなわちホスファチジルコリン（PC）34:1（Brugger B, et al: Quantitative analysis of biological membrane lipids at the low picomole level by nano-electrospray ionization tandem mass spectrometry. Proc Natl Acad Sci U S A 1997, 94:2339-2344）、この場合、分子性脂質及び結合脂肪酸テールは未同定のままである。分子性脂質種の同定、例えばPC 16:0/18:1（Ekroos K, et al: Charting molecular composition of phosphatidylcholines by fatty acid scanning and ion trap MS3 fragmentation. J Lipid Res 2003, 44:2181-2192）は、進歩したリピドミクスの主要な特徴であり、前記は合算脂肪酸情報ではなく高度に解析された分子性脂肪種を提示する。例えば、脂肪酸のタイプ、及び具体的なPC分子を構成するグリセロール骨格へのそれらの結合場所に関する情報が明らかにされる。通常的技術、例えばガスクロマトグラフィーと合体させた薄層クロマトグラフィ

ーが存在するが、それらは相当に大きなサンプル量及び煩雑なサンプル調製を必要とするだけでなく、分子性脂肪種を提示しない。脂質の実体の性状を決定できる多数の質量分析技術にもかかわらず、それらの大半はなお、絶対濃度又は絶対濃度に近い濃度という意味での信頼できる高品質の定量データを提示することができない。本発明の関係では、リピドミクスに基づくエレクトロスプレーイオン化質量分析が好ましい技術であり、分子性リピドームの徹底的な解読及び精密な定量のためにショットガン及び標的照準リピドミクスの両方を用いることができる。ショットガン及び標的照準リピドミクスの優れた品質及び特異性は、適切な環境でセットアップするとき厳格な規制基準、例えば医薬品の安全性試験の実施に関する基準（GLP）に適合するであろう。これらの技術を用いて、2000までの分子性脂質の定量が、高処理様式においてさえも可能である。

【０００７】

リピドミクスは患者の分子性脂質プロフィールを基準にして患者を分別するためのツールである。リピドミクスによって可能となる各個体専用の医薬及び診断は、もっとも適切な薬剤をもっとも適切な時期及び用量でもっとも適切な個体に投与するという使命を容易にするであろう。多くの分子の中でとりわけ脂質、タンパク質及び親水性分子から成る解析物質を利用するいくつかの研究が実施され、各個体専用医薬の要件を満たした。最近仮説によって誘導されないメタボロームスクリーニングを用いて新規なCVDバイオマーカーが同定された。

WO2008/148857は、患者の血液サンプルからHDL分画及び部分分画を単離することによって、患者（アテローム性動脈硬化症を含む）の心脈管系疾患のリスクを判定する方法を開示する。HDL分画又は部分分画の測定されるべき成分はスフィンゴシン-1-ホスフェート（S1P）、スフィンゴミエリン（SM）及びアポリポタンパク質A-I（アポA-1）であった。

WO2008/11943はさらに、冠状動脈疾患を有するか又は発症するリスクがある患者を指し示すことができる冠状動脈疾患検出マーカーを開示する。これらには以下の“第一に選択される”15の分子が含まれる：C18:3コレステロールエステル、C32:1ホスファチジルコリン、アラニン、脂質（主としてVLDL）、リジン、ヘキサデカン酸、C36:2ホスファチジルコリン、ホルメート、C32:2ホスファチジルコリン、C18:2(リノレイン酸)、コレステロール、C18:2リゾ-ホスファチジルコリン、C36:3ホスファチジルコリン、C34:4ホスファチジルコリン及びC34:3ホスファチジルコリン。

【０００８】

さらにまた、US2007/0099242は、対象者が心脈管系疾患の発症又は罹患のリスクがあるか否かを決定する方法を記載している。前記方法は、生物学的サンプルまたはそのHDL部分分画中のバイオマーカーの量の変化をコントロールサンプルと比較して決定する工程を含み、この場合、前記バイオマーカーは以下のうちの少なくとも1つである：アポリポタンパク質C-IV（“アポC-IV”）、パラオキソナーゼ（“PON-1”）、補体因子3（“C3”）、アポリポタンパク質A-IV（“アポA-IV”）、アポリポタンパク質E（“アポE”）、アポリポタンパク質LI（“アポL1”）、補体因子4（“C4”）、補体因子C4B1（“C4B1”）、ヒストンH2A、アポリポタンパク質C-II（“アポC-II”）、アポリポタンパク質M（“アポM”）、ビトロネクチン、ハプトグロビン-関連タンパク質及びクラステリン。前記文献はまた、1つ以上のアテローム性動脈硬化症病巣の存在を検出する方法を開示する。前記方法では、生物学的サンプルまたはそのHDL部分分画中のバイオマーカーの量の変化を検出しコントロールサンプルと比較し、この場合、バイオマーカーは、PON-1、C3、C4、アポE、アポM及びC4b1から選択される。前記文献に記載されている全てのマーカーがタンパク質又はリポタンパク質バイオマーカーである。

【０００９】

以前の研究から、ただ単に脂質を分析することによってCVD/CADに関連する致死的結果を予測するCVDバイオマーカーがもたらされるであろうと推論することはできない。本発明は、多数の分析物質のプロフィールを得る代わりに、所定の分子性脂質種の絶対的（又は絶対的に近い）定量によって高リスクCVDバイオマーカーを同定する。重要なことには、既存のバイオマーカー候補の多くは多数の因子の混成フィンガープリントであるが、本

明細書のリピドミクスによるアプローチは最早単一種のレベル又はその比率における値を提示する。
　本発明では、その追跡期間（3年）中に致死的な結果を示さなかったがCADが立証されている患者、及び追跡期間中に心脈管系事象のために死亡した高リスクCAD患者で脂質バイオマーカー濃度が測定及び定量されている。本発明はしたがって、高リスクCVD/CAD患者の認定のために脂質系バイオマーカーの正確な使用を可能にする。脂質濃度情報に影響を及ぼす可能性がある因子を管理することが重要であるので、また別の正確さは患者の慎重な選別により得られる。上記に記載した以前の努力と違って、我々は、特定の脂質種を分析するために極めて特別な技術設定で具体的な標的に照準を合わせたプラットフォームを用いた。

【００１０】

　本明細書で開示する発明の関係で利用した技術及び方法は、とりわけ以下の規準のゆえに当分野の同様な試みとは区別される。サンプル調製では、サンプルを厳密に管理し、同一の処理をして不適切な操作により生じ得る潜在的人工産物を回避する。本発明との関係では、サンプルは氷上でゆっくりと慎重に融解させ、その後、直ちに注文誂えの自動脂質抽出（これまでのところ液体操作で最高の精密さを有し、したがって潜在的誤差を最小限にする）に付した。さらにまた、凍結融解は脂質の安定性に劇的に影響するので、サンプルの凍結融解サイクルは厳密に管理された。自動化脂質抽出は、クロロホルム及びメタノールを使用する、フォルクとその共同研究者らの方法に基づく（Folch J, et al: A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. J Biol Chem 1957, 226(1):497-509）。この方法は、極性から非極性の広範囲の脂質クラスを最適な収量で抽出する（したがって脂質種の損失を防ぐ）ときに好ましい。適用が可能な場合には、内部標準物質として脂質クラスに特異的な非内因性脂質を用い、同定及びモニターされる分子性脂質種の定量時に最高の精密さを得た（偽陽性を最小限にした）。このようにして、内因性分子脂質種の絶対的または半絶対的な量を、今日の技術で到達し得る最高の精密さで決定した。内因性脂質及び対応する標準物は分子性脂質レベルでモニターした。このようにして、偽陽性同定を最小限にするだけでなく、分子性脂質もまた精密に決定及び定量することができた。分析の品質は、新規な品質制御系を用いて厳密に管理した。前記は、主として多数の内部標準物（IS）、外部標準物（ES）、IS/ES比、及び装置コントロールサンプルによって管理された。これらの成分を厳密に管理することによって、技術的及び生物学的アウトライアーが容易に認定され更なる分析から排除された。各分子性脂質についての感度、選択性及び定量において最良の精密性を得るために、種々の標的照準プラットフォームを用いた。いくつかの脂質については、質量分析による多重反応モニタリング（MRM）と組み合わせた高速液体クロマトグラフィー（HPLC）又は超高速液体クロマトグラフィー（UHPLC）を用いて最良の分析が得られ、一方、他の脂質については、質量分析による前駆体イオンスキャン及び中性ロススキャン技術と組み合わせた直接注入によって最良の分析が得られた。

【発明の概要】

【００１１】

　本発明は、重篤なCVD/CAD関連合併症（AMI及び死亡を含む）を予測及び予防する新規なリピドームマーカーを提供する。これらのマーカーはしたがって高リスク冠状動脈疾患患者を認定及び治療する手段を提供する。特に、本明細書で提供される脂質分子、脂質-脂質比及び脂質-臨床濃度比は、CAD患者サンプルでレベルの増減を示す時は、場合によって本発明の方法および使用のための有用なリピドームマーカーであることが見出された。特にこれらの鋭敏で特異的なマーカーを試験して、CVD/CADという結果を予測するこれまで臨床的に用いられてきたマーカーと比較して優れた診断的及び予後判定価値が示された。実際、従来利用可能であったバイオマーカー（例えばLDL-C又はHDL-C）は、CAD患者でCVD死の予測で極めて限定的な価値しか示さないか又は全く価値を示さない。したがって本発明は、CVD及びCVD合併症の診断及び／又は予測に従来用いられる他のマーカー（LDL-C、総血漿／血清コレステロール並びにアポリポタンパク質B及びA1が含まれる）に対して顕

著な利点を提示する。したがって、本明細書で提供されるリピドームマーカーは、主要なCVD合併症（例えばAMI又はCVD死）の発症リスクの良好な診断又は判定を可能にする。

【００１２】

本発明にしたがえば、とりわけ患者のCVD合併症の発症リスクの決定、前記患者のCVDリスクの警告徴候（死亡、心筋梗塞（MI）、狭心症、一過性虚血性発作（transischemic attack, TIA）を含む）の決定のための方法が開示される。

本発明の方法は、典型的にはa）CAD患者から生物学的サンプルを提供する工程；b）脂質濃度、脂質-脂質比若しくは脂質-臨床濃度比又は前記サンプルの対応するプロフィールを決定する（すなわち本発明のリピドームマーカーに関する情報を決定する）工程；及びc）前記決定された脂質濃度、脂質-脂質比若しくは脂質-臨床濃度比又は前記対応するプロフィールを、コントロールの対応する脂質濃度、脂質-脂質比若しくは脂質-臨床濃度比又は対応するプロフィールと比較する工程を含む。

コントロールは、主要なCVD事象の病歴をもたないCAD患者由来サンプルでもよい。前記はまた、主要なCVD事象の病歴をもたないCAD患者集団由来のサンプルの組合せであるサンプルでもよい。また別には、コントロールは、本発明のリピドームマーカーに関するデータセット、例えば主要なCVD事象の病歴をもたないCAD患者から入手したサンプル、又は主要なCVD事象の病歴をもたないCAD患者集団から入手したサンプルの組合せにおける本発明の脂質濃度、脂質-脂質比又は脂質-臨床濃度比に関する情報であってもよい。前記情報の対応するデータセットは以前に決定、算出若しくは外挿されたものでもよく、又はこれから決定、算出若しくは外挿されるものでもよく、又は文献から入手してもよい。

【００１３】

上記に記載したように、対象者のサンプルとコントロール（又はコントロールサンプル）との間で比較されるべきリピドームマーカーは、本明細書及び特許請求の範囲に記載の1つ以上の脂質濃度、脂質-脂質比若しくは脂質-臨床濃度比又は前記の組合せ（すなわち対応するプロフィール）であり得る。前記に関しては、コントロール又はコントロールサンプルは、リピドームマーカーの基準線又は開始点を確立させる。

本明細書及び特許請求の範囲に記載の全ての特徴及び実施態様に関連して、脂質濃度、脂質-脂質比又は脂質-臨床濃度比の決定は典型的にはアッセイを用いて実施される。リピドームマーカーに関する情報（すなわち脂質濃度、脂質-脂質比若しくは脂質-臨床濃度比又は前記の組合せ、すなわち対応するプロフィール）を患者サンプル及び適切な場合には対応するコントロールサンプルから収集する工程は、多様な化学的及び高分解性解析技術を用いて実施できる。適切な分析技術には、質量分析及び核共鳴分光学が含まれるが、ただしこれらに限定されない。個々の脂質又は脂質クラスを解析して前記の構造情報を提供することができる任意の高分解性技術を用いて、問題のリピドームマーカーに関する情報、例えば生物学的サンプルの脂質プロフィールを収集することができる。質量分析（MS）によるリピドームマーカーに関する情報の収集は、本発明の好ましい実施態様である。MSの装置をサンプル直接注入方法（例えば自動ナノフローイオン供給装置）、又は高速分離方法（例えば高速液体クロマトグラフィー（HPLC）又は超高速液体クロマトグラフィー（UPLC））と一組みにすることができる。

【００１４】

再び本明細書及び特許請求の範囲に記載の全ての特徴及び実施態様にしたがえば、対象者由来サンプル及びコントロールサンプルの両方が好ましくは血液サンプル、より好ましくは血漿サンプル、又は好ましくは血清サンプルである。前記はまた血液、血漿又は血清の分画、例えばリポタンパク質分画であってもよい。血液サンプルを調製し、さらに前記から血漿又は血清（又はその分画）を当業者に周知の技術により分離することができる。また別には、対象者由来サンプル及びコントロールサンプルの両方はまた組織サンプル、例えば動脈組織（例えば頸動脈組織）又は動脈斑材料（例えば頸動脈斑材料）であってもよい。

本発明のリピドームマーカーは、致死的なCVD合併症の予測及び予防を可能にする。このことは、より早期の介入、症状の進行及び罹患の緩和、並びにCVDに関連する罹患率／

死亡率の低下を容易にする。したがって、本明細書及び特許請求の範囲に記載のリピドームマーカーは、主要なCVD合併症の発症リスクのある患者のために各個体に専用の薬剤の介入を可能にする。

換言すれば、本発明は、CVD合併症（例えばAMI又はCVD死）の予測で使用される、診断用及び／又は予測のための脂質マーカー及び脂質-脂質比又は脂質-臨床濃度比を開示する。本発明は、脂質濃度、脂質-脂質比及び／又は脂質-臨床濃度比の測定を用いて、前記対象者のCVD合併症（例えばAMI及び／又はCVD死）の発症リスクを決定する。対象者は、心脈管系疾患事象（例えば狭心症、心筋梗塞又は卒中）を以前に罹患していてもよい。CVDはアテローム性動脈硬化症の結果であってもなくてもよい。

【００１５】

請求項1（請求項は単に好ましい実施態様を含むことに留意されたい）
したがって、本発明のある特徴では、対象者が、1つ以上のCVD合併症（例えばAMI又はCVD死）を発症するリスクを有するか否かを決定する方法が提供される。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質の濃度を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける濃度の増加又は低下は、前記対象者が1つ以上のCVD合併症（例えばAMI又はCVD死）を発症するリスクの増加を有することの指標であり、ここでその濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/22:0)、LacCer(d18:1/24:0)、PC O-32:0 (KDdiA-PC)、PS O-16:0/18:2-アルケニル、PS O-16:1/18:2-アルキル、PS O-18:0/18:2-アルケニル、(PS O-18:1/18:2-アルキル)、PS O-18:2/16:0-アルケニル及び総LacCer（表4a及び7a）から選択され、
さらにその濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、CE 14:0、CE 16:0、CE 17:1、CE 20:3、Cer(d18:0/22:0)、Cer(d18:0/24:0)、LPC 18:1、PC 16:0/18:2、PC 16:0/20:3、PC 16:0/20:4、PC 16:0/22:6、PC 18:0/18:1、PC 18:0/20:3、PC 18:0/20:4、PC 18:1/18:2、SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)、SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)、総CE、総LPC及び総PC（表4a及び7a）から選択される。

【００１６】

特にある実施態様では、対象者が、1つ以上のCVD合併症（例えばAMI又はCVD死）を発症するリスクを有するか否かを決定する方法が提供され、ここで前記対象者はスタチン治療を受けていない。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質の濃度を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける濃度の増加又は低下は、前記対象者が1つ以上のCVD合併症（例えばAMI又はCVD死）を発症するリスクの増加を有することの指標であり、ここでその濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:1/26:1)、GlcCer(d18:1/18:0)、GlcCer(d18:1/20:0)、GlcCer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/26:1、LacCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/22:0)、LacCer(d18:1/24:0)、LacCer(d18:1/24:1)、PC O-32:0 (KDdiA-PC)、PS O-16:0/18:2-アルケニル、PS O-16:1/18:2-アルキル、PS O-18:2/16:0-アルケニル、総Cer、総DAG及び総LacCer（表4b及び7b）から選択され、
さらにその濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、CE 14:0、CE 17:1、CE 20:3、Cer(d18:0/24:0)、LPC 18:1、PC 16:0/20:3、PC 16:0/20:4、PC 18:0/20:4、PC O-40:3、SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、総LPC及び総PC（表4b及び7b）から選択される。

【００１７】

好ましい実施態様では（スタチン治療を受けているか又は受けていない対象者について）、その濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、Cer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/24:1)、PS O-18:2/16:0-アルケニル、PS O-16:1/18:2-alkyl、総Cer、総LacCer、GlcCer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/22:0)

及びCer(d18:1/18:0)（表10）から選択される。
別の好ましい実施態様では、その濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、総PC、PC 16:0/20:4、Cer(d18:0/24:0)、総LPC、CE 14:0、CE 20:3、CE 17:1、PC 16:0/20:3、LPC 18:1、PC 18:0/20:3、PC 18:0/18:1及びCer(d18:0/22:0)（表10）から選択される。
特に好ましい実施態様では、その濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、Cer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/22:0)及びCer(d18:1/18:0)（表13）から選択される。
別の特に好ましい実施態様では、その濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質はPC 16:0/20:4及びCer(d18:0/24:0)（表13）から選択される。
【００１８】
また別の実施態様では、本発明は、対象者が、1つ以上の合併症（例えばAMI又はCVD死）を発症するリスクを有するか否かを決定する方法に関する。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-脂質比を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-脂質比の増加又は低下は、前記対象者が1つ以上のCVD合併症（例えばAMI又はCVD死）を発症するリスクの増加を有することの指標であり、ここでその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、
CE 16:0/CE 18:3、CE 18:2/CE 18:3、CE 19:1/Cer(d18:0/22:0)、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/16:0)/総PC、Cer(d18:1/18:0)/LPC 16:0、Cer(d18:1/18:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/18:0)/総LPC、Cer(d18:1/18:0)/総PC、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/20:0)/総PC、Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/22:0)/総PC、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:1、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4, Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:1, Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:3, Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/総CE、Cer(d18:1/24:1)/総LPC、Cer(d18:1/24:1)/総PC、Cer(d18:1/26:0)/PC O-40:0、GlcCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、GlcCer(d18:1/20:0)/総PC、GlcCer(d18:1/26:0)/総CE、LacCer(d18:1/16:0)/総LPC、LacCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、LacCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:0/18:1、LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:3、LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:1、LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:2、LacCer(d18:1/18:0)/総LPC、LacCer(d18:1/18:0)/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3 LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:2/18:2、LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/17:1-OH)、LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)/総LPC、LacCer(d18:1/20:0)/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/総SM、LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/22:0)/PC 18:0/20:3、LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、LacCer(d18:1/22:0)/総LPC、LacCer(d18:1/22:0)/総PC、LacCer(d18:1/24:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/24:0)/総LPC、LacCer(d18:1/24:1)/総LPC、LacCer(d18:1/24:1)/総PC、LacCer(d18:1/24:1)/総PC O、PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4、PC 16:0/16:0/総PC、PC 16:0/18:2/総PC、PC O-18:0/18:2アルキル/PC O-36:5、PC O-32:0 (KDdiA-PC)/PC O-38:5、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O、PS O-16:1/18:2-アルキル/総PS O、PS O-18:0/18:2-アルケニル(PS O-18:1/18:2-アルキル)/総PS O、PS O-18:2/16:0-アルケニル/総PS O、総Cer/総PC、総LacCer/総PC及び総LacCer/総PC O（表5a及び8a）から選択され、さらにその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、
CE 14:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/CE 19:1、CE 16:1/Cer(d

18:1/18:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/20:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/GlcCer(d18:1/18:0)、CE 16:1/GlcCer(d18:1/20:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/16:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/18:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/20:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/22:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/24:0)、CE 16:1/PC 16:0/16:0、CE 16:1/総LacCer、CE 17:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 17:1/GlcCer(d18:1/24:1)、CE 17:1/LacCer(d18:1/18:0)、CE 18:1/総LacCer、CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/18:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/20:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/22:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:3/GlcCer(d18:1/18:0)、CE 18:3/GlcCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/18:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/22:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/24:0)、CE 18:3/PC 16:0/16:0、CE 18:3/PC O-34:1、CE 18:3/PS O-16:0/18:1-アルケニル(PS O-16:1/18:1-アルキル)、CE 18:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、CE 18:3/PS O-16:1/18:2-アルキル、CE 18:3/総CE、CE 18:3/総Cer、CE 18:3/総LacCer、CE 20:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 20:3/LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/22:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/22:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/GlcCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/24:0)/SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)、Cer(d18:0/24:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、Cer(d18:0/24:1)/総CE、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)、LPC 16:0/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 16:0/LacCer(d18:1/22:0)、LPC 16:0/LacCer(d18:1/24:1)、LPC 16:0/総LacCer、LPC 18:1/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 18:2/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 18:2/PS O-16:0/18:2-アルケニル、LPC 18:2/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 16:0/20:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 16:0/20:3/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 18:1/18:2/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 18:1/18:2/PS O-16:1/18:2-アルキル、SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/総Cer及び総LPC/総LacCer（表5a及び8a）から選択される。

【００１９】

また別の実施態様では、本発明は、対象者が、1つ以上の合併症（例えばAMI又はCVD死）を発症するリスクを有するか否かを決定する方法に関し、ここで前記対象者はスタチン治療を受けていない。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-脂質比を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-脂質比の増加又は低下は、前記対象者が1つ以上のCVD合併症（例えばAMI又はCVD死）を発症するリスクの増加を有することの指標であり、ここでその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、

CE 16:0/CE 18:3、CE 18:0/CE 18:3、CE 18:2/CE 18:3、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/16:0)/総PC、Cer(d18:1/18:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/18:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、Cer(d18:1/18:0)/SM (d18:1/17:2-OH)、Cer(d18:1/18:0)/SM (d18:1/18:1)、Cer(d18:1/18:0)/総CE、Cer(d18:1/18:0)/総LPC、Cer(d18:1/18:0)/総PC、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、Cer(d18:1/20:0)/総LPC、Cer(d18:1/20:0)/総PC、Cer(d18:1/20:0)/総PC O、Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/22:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/22:0)/総PC、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:1、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:2、Ce

r(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:3、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:1/18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC O-40:3、Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/17:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/18:0)、Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/総CE、Cer(d18:1/24:1)/総LPC、Cer(d18:1/24:1)/総PC、GlcCer(d18:1/26:0)/総CE、GlcCer(d18:1/26:1)/総CE、LacCer(d18:1/18:0)/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/17:1-OH)、LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)/総CE、LacCer(d18:1/20:0)/総LPC、LacCer(d18:1/20:0)/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/総SM、LacCer(d18:1/24:0)/総LPC、PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4、PC 16:0/16:0/総PC、PC O-32:0 (KDdiA-PC)/総PC O、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PC、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PC O, PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O、PS O-16:1/18:2-アルキル/総PC、PS O-16:1/18:2-アルキル/総PC O、PS O-16:1/18:2-アルキル/総PS O, PS O-18:2/16:0-アルケニル/総PC O、PS O-18:2/16:0-アルケニル/総PS O, SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)/総PC O、総Cer/総PC、総DAG/総LPC、総DAG/総PC、総DAG/総PC O及び総LacCer/総PC（表5b及び8b）から選択され、さらにその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、
CE 14:0/Cer(d18:1/18:0)、CE 14:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 14:0/総DAG、CE 15:0/Cer(d18:1/20:0)、CE 16:0/Cer(d18:1/18:0)、CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/CE 19:1、CE 16:1/Cer(d18:1/18:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/20:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/GlcCer(d18:1/24:1)、CE 16:1/LacCer(d18:1/18:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/24:0)、CE 16:1/総LacCer、CE 17:1/Cer(d18:1/18:0)、CE 17:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:2/Cer(d18:1/20:0)、CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/18:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/20:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/22:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:3/GlcCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/22:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/24:0)、CE 18:3/PC 16:0/16:0、CE 18:3/PC O-34:1、CE 18:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、CE 18:3/PS O-16:1/18:2-アルキル、CE 18:3/総CE、CE 18:3/総Cer、CE 18:3/総DAG、CE 18:3/総LacCer、CE 20:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 20:3/LacCer(d18:1/20:0)、CE 20:4/Cer(d18:1/18:0)、CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)、CE 20:4/GlcCer(d18:1/20:0)、CE 20:4/GlcCer(d18:1/24:1)、CE 20:4/LacCer(d18:1/20:0)、CE 20:5/LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルキル、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/22:0)/総CE、Cer(d18:0/22:0)/総DAG、Cer(d18:0/22:0)/総GlcCer、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/24:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、DAG 16:0/18:1/総DAG、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 16:0/LacCer(d18:1/24:0)、LPC 18:1/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 18:2/LacCer(d18:1/20:0)、PC 16:0/20:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 16:0/20:3/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 16:0/20:4/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 16:0/20:4/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 16:0/20:4/総DAG、PC 18:0/20:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 18:0/20:3/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 18:0/20:3/PS O-18:2/16:0-アルケニル、PC 18:0/20:4/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 18:0/20:4/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 18:1/18:2/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 18:1/18:2/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 18:1/18:2/総Cer、PC O-40:3/PS O-18:2/16:0-アルキル、SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)/総DAG、SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/総Cer、総CE/総DAG及び総LPC/総LacCer（表5b及び8b）から選択される。

【００２０】

好ましい実施態様では（スタチン治療を受けているか又は受けていない対象者について）、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、GlcCer(d18:1/26:1)/総CE、Cer(d18:1/24:1)/総PC、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、総Cer/総PC、総LacCer/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/総LPC及びLacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4（表11）から選択される。

別の好ましい実施態様では、その低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)、DAG 16:0/18:1/総DAG、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、総LPC/総LacCer及びGlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)（表11）から選択される。

特に好ましい実施態様では、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O及びCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4（表13）から選択され、さらにその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、DAG 16:0/18:1/総DAG、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、総LPC/総LacCer、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル及びCer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)（表13）から選択される。

【００２１】

さらにまた別の実施態様では、本発明は、対象者が、1つ以上のCVD合併症（例えばAMI又はCVD死）を発症するリスクを有するか否かを決定する方法に関する。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-臨床濃度比を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-臨床濃度比の増加又は低下は、前記対象者が1つ以上のCVD合併症（例えばAMI又はCVD死）を発症するリスクの増加を有することの指標であり、ここでその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、

Cer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/18:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、GlcCer(d18:1/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/総コレ

ステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/総-c/HDL-c、LacCer(d18:1/18:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポA1/apoB、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/LDL-c/HDL-c、LacCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c、LacCer(d18:1/20:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/総-c/HDL-c、LacCer(d18:1/22:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL), PC O-32:0 (KDdiA-PC)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、PC O-32:0 (KDdiA-PC)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PC O-34:1/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-16:0/18:1-アルケニル(PS O-16:1/18:1-アルキル)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-16:0/18:2-アルケニル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-16:1/18:2-アルキル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-18:2/16:0-アルケニル/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、PS O-18:2/16:0-アルケニル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総Cer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、総Cer/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、総GlcCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総GlcCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総LacCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)及び総LacCer/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)（表6a及び9a）から選択され、

さらにここで、その低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、

CE 14:0/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 14:0/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 14:0/LDL-c/HDL-c、CE 14:0/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 14:0/総-c/HDL-c、CE 16:1/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 16:1/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 16:1/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 16:1/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 17:1/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/アポA1/アポB、CE 18:3/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、CE 18:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 18:3/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/総-c/HDL-c、CE 20:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 20:3/LDL-c/HDL-c、CE 20:3/総-c/HDL-c、CE 20:5/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 20:5/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 20:5/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:0/22:0)/LDL-c/HDL-c、Cer(d18:0/22:0)/総-c/HDL-c、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/LDL-c/HDL-c、Cer(d18:0/24:0)/total cholesterol (EDTA) (mg/dL), Cer(d18:0/24:0)/total-c/HDL-c, LPC 18:2/アポA1/アポB、LPC 18:2/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LPC 18:2/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LPC 18:2/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LPC 18:2/LDL-c/HDL-c、LPC 18:2/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PC 16:0/20:3/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:3/LDL-c/HDL-c、PC 16:0/20:3/総-c/HDL-c、PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PC 16:0/20:4/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:4/LDL-c/HDL-c、PC 16:0/20:4総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:4/総-c/HDL-c、PC 18:0/18:1/LDL-c/HDL-c、PC 18:0/20:3/LDL-c/HDL-c、PC 18:0/20:3/総-c/HDL-c、PC 18:0/20:4/アポA1/アポB、総LPC/LDL-c/HDL-c、総LPC/総-c/HDL-c、総PC

/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総PC/LDL-c/HDL-c、総PC/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)及び総PC/総-c/HDL-c（表6a及び9a）から選択される。

【００２２】

さらにまた別の実施態様では、本発明は、対象者が、1つ以上のCVD合併症（例えばAMI又はCVD死）を発症するリスクを有するか否かを決定する方法に関し、ここで前記対象者はスタチン治療を受けていない。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-臨床濃度比を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-臨床濃度比の増加又は低下は、前記対象者が1つ以上のCVD合併症（例えばAMI又はCVD死）を発症するリスクの増加を有することの指標であり、ここでその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、Cer(d18:1/16:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/18:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/20:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/LDL-c/HDL-c、Cer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、GlcCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、GlcCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、GlcCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、GlcCer(d18:1/26:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/20:0) /アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/LDL-c/HDL-c、LacCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c、LacCer(d18:1/20:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PC O-34:1/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PS O-16:0/18:2-アルケニル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-16:1/18:2-アルキル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総Cer/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、総Cer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、総DAG/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総DAG/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、総GlcCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパ

ク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)及び総LacCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)（表6b及び9b）から選択され、
さらにここでその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、
CE 14:0/アポA1/アポB、CE 14:0/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 14:0/LDL-c/HDL-c、CE 14:0/総-c/HDL-c、CE 16:1アポA1/アポB、CE 18:3/アポA1/アポB、CE 18:3/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、CE 18:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 18:3/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/総-c/HDL-c、CE 20:5/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/総-c/HDL-c、PC 18:0/20:4/アポA1/アポB、PC O-38:6/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LPC/アポA1/アポB及び総PC/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)（表6b及び9b）から選択される。

【００２３】

好ましい実施態様では（スタチン治療を受けているか又は受けていない対象者について）、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)及びCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)（表12）から選択される。

別の好ましい実施態様では、その低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質B (mg/dL)及びCer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)（表12）から選択される。

特に好ましい実施態様では、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)及びCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)（表13）から選択される。

本発明の目的のために、及び特に脂質-臨床濃度比のためには、アポリポタンパク質A-I測定はまた別にはアポリポタンパク質A-II測定でもよい。

【００２４】

請求項2（請求項は単に好ましい実施態様を含むことに留意されたい）
別の特徴では、本発明は、CVD及び／又は1つ以上の前記の合併症（例えばAMI又はCVD死）の治療の有効性を対象者で評価する方法に関する。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質の濃度を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき、前記サンプルにおける濃度の増加又は低下は前記治療の有効性の指標であり、ここでその濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/22:0)、LacCer(d18:1/24:0)、PC O-32:0 (KDdiA-PC)、PS O-16:0/18:2-アルケニル、PS O-16:1/18:2-アルキル、PS O-18:0/18:2-アルケニル(PS O-18:1/18:2-アルキル)、PS O-18:2/16:0-アルケニル及び総LacCer（表4a及び7a）から選択され、さらにここでその濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、CE 14:0、CE 16:0、CE 17:1、CE 20:3、Cer(d18:0/22:0)、Cer(d18:0/24:0)、LPC 18:1、PC 16:0/18:2、PC 16:0/20:3、PC 16:0/20:4、PC 16:0/22:6、PC 18:0/18:1、PC 18:0/20:3、PC 18:0/20:4、PC 18:1/18:2、SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)、SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)、総CE、総LPC及び総PC（表4a及び7a）から選択される。

【００２５】

特にある実施態様では、本発明は、CVD及び／又は1つ以上の前記の合併症（例えばAMI又はCVD死）の治療の有効性を対象者で評価する方法に関し、ここで前記対象者はスタチン治療を受けていない。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質の濃度を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける濃度の増加又は低下は前記治療の有効性の指標であり、ここでその濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:1/26:1)、GlcCer(d18:1/18:0)、GlcCer(d18:1/20:)、GlcCer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/26:1)、LacCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/22:0)、LacCer(d18:1/24:0)、LacCer(d18:1/24:1)、PC O-32:0 (KDdiA-PC)、PS O-16:0/18:2-アルケニル、PS O-16:1/18:2-アルキル、PS O-18:2/16:0-アルケニル、総Cer、総DAG及び総LacCer（表4b及び7b）から選択され、さらにここでその濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、CE 14:0, CE 17:1、CE 20:3, Cer(d18:0/24:0)、LPC 18:1、PC 16:0/20:3、PC 16:0/20:4、PC 18:0/20:4、PC O-40:3、SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、総LPC及び総PC（表4b及び7b）から選択される。

好ましい実施態様では（スタチン治療を受けているか又は受けていない対象者について）、その濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、Cer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/24:1)、PS O-18:2/16:0-アルケニル、PS O-16:1/18:2-アルキル、総Cer、総LacCer、GlcCer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/22:0)及びCer(d18:1/18:0)（表10）から選択される。

別の好ましい実施態様では、その濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、総PC、PC 16:0/20:4、Cer(d18:0/24:0)、総LPC、CE 14:0、CE 20:3、CE 17:1、PC 16:0/20:3、LPC 18:1、PC 18:0/20:3、PC 18:0/18:1及びCer(d18:0/22:0)（表10）から選択される。

特に好ましい実施態様では、その濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、Cer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/22:0)及びCer(d18:1/18:0)（表13）から選択され、さらにその濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、PC 16:0/20:4及びCer(d18:0/24:0)（表13）から選択される。

【００２６】

また別の実施態様では、本発明は、CVD及び／又は1つ以上の前記の合併症（例えばAMI又はCVD死）の治療の有効性を対象者で評価する方法に関する。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-脂質比を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-脂質比の増加又は低下は前記治療の有効性の指標であり、ここでその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、CE 16:0/CE 18:3、CE 18:2/CE 18:3、CE 19:1/Cer(d18:0/22:0)、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/16:0)/総PC、Cer(d18:1/18:0)/LPC 16:0、Cer(d18:1/18:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/18:0)/総LPC、Cer(d18:1/18:0)/総PC、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/20:0)/総PC、Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/22:0)/総PC、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:1、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:3、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/総CE、Cer(d18:1/24:1)/総LPC、Cer(d18:1/24:1)/総PC、Cer(d18:1/26:0)/PC O-40:0、GlcCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、GlcCer(d18:1/20:0)/総PC、GlcCer(d18:1/26:0)/総CE、LacCer(d18:1/16:0)/総LPC、LacCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1

、LacCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:0/18:1、LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:3、LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:1、LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:2、LacCer(d18:1/18:0)/総LPC、LacCer(d18:1/18:0)/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3 LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:2/18:2、LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/17:1-OH)、LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)/総LPC、LacCer(d18:1/20:0)/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/総SM、LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/22:0)/PC 18:0/20:3、LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、LacCer(d18:1/22:0)/総LPC、LacCer(d18:1/22:0)/総PC、LacCer(d18:1/24:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/24:0)/総LPC、LacCer(d18:1/24:1)/総LPC、LacCer(d18:1/24:1)/総PC、LacCer(d18:1/24:1)/総PC O、PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4、PC 16:0/16:0/Total PC, PC 16:0/18:2/Total PC, PC O-18:0/18:2-alkyl/PC O-36:5, PC O-32:0 (KDdiA-PC)/PC O-38:5、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O、PS O-16:1/18:2-アルキル/総PS O、PS O-18:0/18:2-アルケニル(PS O-18:1/18:2-アルキル)/総PS O、PS O-18:2/16:0-アルケニル/総PS O、総Cer/総PC、総LacCer/総PC及び総LacCer/総PC O（表5a及び8a）から選択され、

さらにここでその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、

CE 14:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/CE 19:1、CE 16:1/Cer(d18:1/18:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/20:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/GlcCer(d18:1/18:0)、CE 16:1/GlcCer(d18:1/20:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/16:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/18:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/20:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/22:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/24:0)、CE 16:1/PC 16:0/16:0、CE 16:1/総LacCer、CE 17:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 17:1/GlcCer(d18:1/24:1)、CE 17:1/LacCer(d18:1/18:0)、CE 18:1/総LacCer、CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/18:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/20:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/22:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:3/GlcCer(d18:1/18:0)、CE 18:3/GlcCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/18:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/22:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/24:0)、CE 18:3/PC 16:0/16:0、CE 18:3/PC O-34:1、CE 18:3/PS O-16:0/18:1-アルケニル(PS O-16:1/18:1-アルキル)、CE 18:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、CE 18:3/PS O-16:1/18:2-アルキル、CE 18:3/総CE、CE 18:3/総Cer、CE 18:3/総LacCer、CE 20:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 20:3/LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/22:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/22:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/GlcCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルキル、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/24:0)/SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)、Cer(d18:0/24:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、Cer(d18:0/24:1)/総CE、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)、LPC 16:0/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 16:0/LacCer(d18:1/22:0)、LPC 16:0/LacCer(d18:1/24:1)、LPC 16:0/総LacCer、LPC 18:1/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 18:2/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 18:2/PS O-16:0/18:2-アルキル、LPC 18:2/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 16:0/20:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 16:0/20:3/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 18:1/18:2/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 18:1/18:2/PS O-16:1/18:2-アルキル、SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/総Cer及び総LPC/総LacCer（表5a及び8a）から選択される。

【００２７】

　また別の実施態様では、本発明は、CVD及び／又は1つ以上の前記の合併症（例えばAMI

又はCVD死）の治療の有効性を対象者で評価する方法に関し、ここで前記対象者はスタチン治療を受けていない。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-脂質比を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-脂質比の増加又は低下は前記治療の有効性の指標であり、ここでその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、

CE 16:0/CE 18:3、CE 18:0/CE 18:3、CE 18:2/CE 18:3、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/16:0)/総PC、Cer(d18:1/18:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/18:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、Cer(d18:1/18:0)/SM (d18:1/17:2-OH)、Cer(d18:1/18:0)/SM (d18:1/18:1)、Cer(d18:1/18:0)/総CE、Cer(d18:1/18:0)/総LPC、Cer(d18:1/18:0)/総PC、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、Cer(d18:1/20:0)/総LPC、Cer(d18:1/20:0)/総PC、Cer(d18:1/20:0)/総PC O、Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/22:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/22:0)/総PC、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:1、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:3、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:1/18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC O-40:3, Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/17:1-OH), Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/18:0)、Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/総CE、Cer(d18:1/24:1)/総LPC、Cer(d18:1/24:1)/総PC、GlcCer(d18:1/26:0)/総CE、GlcCer(d18:1/26:1)/総CE、LacCer(d18:1/18:0)/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/17:1-OH)、LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)/総CE、LacCer(d18:1/20:0)/総LPC、LacCer(d18:1/20:0)/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/総SM、LacCer(d18:1/24:0)/総LPC、PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4、PC 16:0/16:0/総PC、PC O-32:0 (KDdiA-PC)/総PC O、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PC、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PC O、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O、PS O-16:1/18:2-アルキル/総PC、PS O-16:1/18:2-アルキル/総PC O、PS O-16:1/18:2-アルキル/総PS O、PS O-18:2/16:0-アルケニル/総PC O、PS O-18:2/16:0-アルケニル/総PS O、SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)/総PC O、総Cer/総PC、総DAG/総LPC、DAG/総PC、総DAG/総PC O及び総LacCer/総PC（表5b及び8b）から選択され、

さらにここでその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、

CE 14:0/Cer(d18:1/18:0)、CE 14:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 14:0/総DAG、CE 15:0/Cer(d18:1/20:0)、CE 16:0/Cer(d18:1/18:0)、CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/CE 19:1、CE 16:1/Cer(d18:1/18:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/20:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/GlcCer(d18:1/24:1)、CE 16:1/LacCer(d18:1/18:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/24:0)、CE 16:1/総LacCer、CE 17:1/Cer(d18:1/18:0)、CE 17:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:2/Cer(d18:1/20:0)、CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/18:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/20:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/22:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:3/GlcCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/22:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/24:0)、CE 18:3/PC 16:0/16:0、CE 18:3/PC O-34:1、CE 18:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、CE 18:3/PS O-16:1/18:2-アルキル、CE 18:3/総CE、CE 18:3/総Cer、CE 18:3/総DAG、CE 18:3/総LacCer、CE 20:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 20:3/LacCer(d18:1/20:0)、CE 20:4/Cer(d18:1/18:0)、CE 20:4/Cer(d1

8:1/24:1)、CE 20:4/GlcCer(d18:1/20:0)、CE 20:4/GlcCer(d18:1/24:1)、CE 20:4/LacCer(d18:1/20:0)、CE 20:5/LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルキル、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/22:0)/総CE、Cer(d18:0/22:0)/総DAG、Cer(d18:0/22:0)/総GlcCer、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/24:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、DAG 16:0/18:1/総DAG、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 16:0/LacCer(d18:1/24:0)、LPC 18:1/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 18:2/LacCer(d18:1/20:0)、PC 16:0/20:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 16:0/20:3/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 16:0/20:4/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 16:0/20:4/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 16:0/20:4/総DAG、PC 18:0/20:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 18:0/20:3/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 18:0/20:3/PS O-18:2/16:0-アルケニル、PC 18:0/20:4/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 18:0/20:4/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 18:1/18:2/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 18:1/18:2/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 18:1/18:2/総Cer, PC O-40:3/PS O-18:2/16:0-アルケニル、SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)/総DAG、SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/総Cer、総CE/総DAG及び総LPC/総LacCer（表5b及び8b）から選択される。

【００２８】

好ましい実施態様では（スタチン治療を受けているか又は受けていない対象者について）、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、GlcCer(d18:1/26:1)/総CE、Cer(d18:1/24:1)/総PC、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、総Cer/総PC、総LacCer/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/総LPC及びLacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4（表11）から選択される。

別の好ましい実施態様では、その低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)、DAG 16:0/18:1/総DAG、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、総LPC/総LacCer及びGlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)（表11）から選択される。

特に好ましい実施態様では、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、PS O-16:0/18: 2-アルケニル/総PS O及びCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4（表13）から選択され、さらにその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、DAG 16:0/18:1/総DAG, Cer(d18:0/24:0)/総Cer、総LPC/総LacCer、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル及びCer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)（表13）から選択される。

【００２９】

さらにまた別の実施態様では、本発明は、CVD及び／又は1つ以上の前記の合併症（例えばAMI又はCVD死）の治療の有効性を対象者で評価する方法に関する。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-臨床濃度比を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-脂質比の増加又は低下は前記治

療の有効性の指標であり、ここでその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、
Cer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/total-c/HDL-c、Cer(d18:1/18:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、GlcCer(d18:1/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/総-c/HDL-c、LacCer(d18:1/18:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/LDL-c/HDL-c、LacCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c、LacCer(d18:1/20:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/総-c/HDL-c、LacCer(d18:1/22:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PC O-32:0 (KDdiA-PC)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、PC O-32:0 (KDdiA-PC)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PC O-34:1/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-16:0/18:1-アルケニル(PS O-16:1/18:1-アルキル)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-16:0/18:2-アルケニル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-16:1/18:2-アルキル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-18:2/16:0-アルケニル/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、PS O-18:2/16:0-アルケニル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総Cer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、総Cer/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、総GlcCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総GlcCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総LacCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)及び総LacCer/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)（表6a及び9a）から選択され、
さらにここでその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、
CE 14:0/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 14:0/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 14:0/LDL-c/HDL-c、CE 14:0/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 14:0/総-c/HDL-c、CE 16:1/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 16:1/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 16:1/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 16:1/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 17:1/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/アポA1/アポB、CE 18:3/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、CE 18:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 18:3/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE

18:3/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/総-c/HDL-c、CE 20:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 20:3/LDL-c/HDL-c、CE 20:3/総-c/HDL-c、CE 20:5/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 20:5/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 20:5/LDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:0/22:0)/LDL-c/HDL-c、Cer(d18:0/22:0)/総-c/HDL-c、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/LDL-c/HDL-c、Cer(d18:0/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/総-c/HDL-c、LPC 18:2/アポA1/アポB、LPC 18:2/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LPC 18:2/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LPC 18:2/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LPC 18:2/LDL-c/HDL-c、LPC 18:2/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PC 16:0/20:3/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:3/LDL-c/HDL-c、PC 16:0/20:3/総-c/HDL-c、PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PC 16:0/20:4/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:4/LDL-c/HDL-c、PC 16:0/20:4/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:4/総-c/HDL-c、PC 18:0/18:1/LDL-c/HDL-c、PC 18:0/20:3/LDL-c/HDL-c、PC 18:0/20:3/総-c/HDL-c、PC 18:0/20:4/アポA1/アポB、総LPC/LDL-c/HDL-c、総LPC/総-c/HDL-c、総PC/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総PC/LDL-c/HDL-c、総PC/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)及び総PC/総-c/HDL-c（表6a及び9a）から選択される。

【００３０】

さらにまた別の実施態様では、本発明は、CVD及び／又は1つ以上の前記の合併症（例えばAMI又はCVD死）の治療の有効性を対象者で評価する方法に関し、ここで前記対象者はスタチン治療を受けていない。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-臨床濃度比を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-臨床濃度比の増加又は低下は前記治療の有効性の指標であり、ここでその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、

Cer(d18:1/16:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/18:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/20:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/LDL-c/HDL-c、Cer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、GlcCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、GlcCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、GlcCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、GlcCer(d18:1/26:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:

1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/LDL-c/HDL-c、LacCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c、LacCer(d18:1/20:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PC O-34:1/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PS O-16:0/18:2-アルケニル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-16:1/18:2-アルキル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL、総Cer/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総Cer/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、総Cer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、総DAG/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総DAG/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、総GlcCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質B (mg/dL) 及び総LacCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)（表6b及び9b）から選択され、さらにここでその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、
CE 14:0/アポA1/アポB、CE 14:0/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 14:0/LDL-c/HDL-c、CE 14:0/total-c/HDL-c、CE 16:1/アポA1/アポB、CE 18:3/アポA1/アポB、CE 18:3/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、CE 18:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 18:3/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/総-c/HDL-c、CE 20:5/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/総-c/HDL-c、PC 18:0/20:4/アポA1/アポB、PC O-38:6/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LPC/アポA1/アポB及び総PC/アポリポタンパク質A-I(mg/dL)（表6b及び9b）から選択される。

【００３１】

好ましい実施態様では（スタチン治療を受けているか又は受けていない対象者について）、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)及びCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B(mg/dL)（表12）から選択される。

別の好ましい実施態様では、その低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質B (mg/dL)及びCer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質A-I(mg/dL)（表12）から選択される。

特に好ましい実施態様では、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)及びCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I(mg/dL)（表13）から選択される。

本発明の目的のために、及び特に脂質-臨床濃度比のためには、アポリポタンパク質A-I測定はまた別にはアポリポタンパク質A-II測定でもよい。

【００３２】
請求項3（請求項は単に好ましい実施態様を含むことに留意されたい）
さらに別の特徴では、本発明は、CVD及び／又は1つ以上の前記の合併症（例えばAMI又はCVD死）の適切な治療を選択する方法に関する。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質の濃度を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける濃度の増加又は低下は、対象者には治療の必要があること、又は既に実施した治療の変更若しくは補充の必要があることの指標であり、ここでその濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/22:0)、LacCer(d18:1/24:0)、PC O-32:0 (KDdiA-PC)、PS O-16:0/18:2-アルケニル、PS O-16:1/18:2-アルキル、PS O-18:0/18:2-アルケニル(PS O-18:1/18:2-アルキル)、PS O-18:2/16:0-アルケニル及び総LacCer（表4a及び7a）から選択され、さらにここでその濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、CE 14:0、CE 16:0、CE 17:1、CE 20:3、Cer(d18:0/22:0)、Cer(d18:0/24:0)、LPC 18:1、PC 16:0/18:2、PC 16:0/20:3、PC 16:0/20:4、PC 16:0/22:6、PC 18:0/18:1、PC 18:0/20:3、PC 18:0/20:4、PC 18:1/18:2、SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)、SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)、総CE、総LPC及び総PC（表4a及び7a）から選択される。

【００３３】
さらに別の特徴では、本発明は、CVD及び／又は1つ以上の前記の合併症（例えばAMI又はCVD死）の適切な治療を選択する方法に関し、ここで前記対象者はスタチン治療を受けていない。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質の濃度を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける濃度の増加又は低下は、対象者には治療の必要があること、又は既に実施した治療の変更若しくは補充の必要があることの指標であり、ここでその濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:1/26:1)、GlcCer(d18:1/18:0)、GlcCer(d18:1/20:0)、GlcCer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/26:1)、LacCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/22:0)、LacCer(d18:1/24:0)、LacCer(d18:1/24:1)、PC O-32:0 (KDdiA-PC)、PS O-16:0/18:2-アルケニル、PS O-16:1/18:2-アルキル、PS O-18:2/16:0-アルケニル、総Cer、総DAG及び総LacCer（表4b及び7b）から選択され、さらにここでその濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、CE 14:0、CE 17:1、CE 20:3、Cer(d18:0/24:0)、LPC 18:1、PC 16:0/20:3、PC 16:0/20:4、PC 18:0/20:4、PC O-40:3、SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、総LPC及び総PC（表4b及び7b）から選択される。

【００３４】
好ましい実施態様では（スタチン治療を受けているか又は受けていない対象者について）、その濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、Cer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/24:1)、PS O-18:2/16:0-アルケニル、PS O-16:1/18:2-アルキル、総Cer、総LacCer、GlcCer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/22:0)及びCer(d18:1/18:0)（表10）から選択される。
別の好ましい実施態様では、その濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、総PC、PC 16:0/20:4、Cer(d18:0/24:0)、総LPC、CE 14:0、CE 20:3、CE 17:1、PC 16:0/20:3、LPC 18:1、PC 18:0/20:3、PC 18:0/18:1及びCer(d18:0/22:0)（表10）から選択される。
特に好ましい実施態様では、その濃度の増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、Cer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/22:0)及びCer(d18:1/18:0)（表13）から選択され、さらにその濃度の低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質は、PC 16:0/20:4及びCer(d18:0/24:0)（表13）から選択される。

【００３５】

さらにまた別の実施態様では、本発明は、CVD及び／又は1つ以上の前記の合併症（例えばAMI又はCVD死）の適切な治療を選択する方法に関する。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-脂質比を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-脂質比の増加又は低下は、対象者には治療の必要があること、又は既に実施した治療の変更若しくは補充の必要があることの指標であり、ここでその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、
CE 16:0/CE 18:3、CE 18:2/CE 18:3、CE 19:1/Cer(d18:0/22:0)、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/16:0)/総PC、Cer(d18:1/18:0)/LPC 16:0、Cer(d18:1/18:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/18:0)/総LPC、Cer(d18:1/18:0)/総PC、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/20:0)/総PC、Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/22:0)/総PC、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:1、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:3、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/総CE、Cer(d18:1/24:1)/総LPC、Cer(d18:1/24:1)/総PC、Cer(d18:1/26:0)/PC O-40:0、GlcCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、GlcCer(d18:1/20:0)/総PC、GlcCer(d18:1/26:0)/総CE、LacCer(d18:1/16:0)/総LPC、LacCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、LacCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:0/18:1、LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:3、LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:1、LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:2、LacCer(d18:1/18:0)/総LPC、LacCer(d18:1/18:0)/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3 LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:2/18:2、LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/17:1-OH)、LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)/総LPC、LacCer(d18:1/20:0)/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/総SM、LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/22:0)/PC 18:0/20:3、LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、LacCer(d18:1/22:0)/総LPC、LacCer(d18:1/22:0)/PC、LacCer(d18:1/24:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/24:0)/総LPC、LacCer(d18:1/24:1)/総LPC、LacCer(d18:1/24:1)/総PC、LacCer(d18:1/24:1)/総PC O、PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4、PC 16:0/16:0/総PC、PC 16:0/18:2/総PC、PC O-18:0/18:2-alkyl/PC O-36:5、PC O-32:0 (KDdiA-PC)/PC O-38:5、PS O-16:0/18:2-アルキル/総PS O、PS O-16:1/18:2-アルキル/総PS O、PS O-18:0/18:2-アルケニル(PS O-18:1/18:2-アルキル)/総PS O、PS O-18:2/16:0-アルケニル/総PS O、総Cer/総PC、総LacCer/総PC及び総LacCer/総PC O（表5a及び8a）から選択され、
さらにここでその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、
CE 14:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/CE 19:1、CE 16:1/Cer(d18:1/18:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/20:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/GlcCer(d18:1/18:0)、CE 16:1/GlcCer(d18:1/20:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/16:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/18:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/20:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/22:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/24:0)、CE 16:1/PC 16:0/16:0、CE 16:1/総LacCer、CE 17:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 17:1/GlcCer(d18:1/24:1)、CE 17:1/LacCer(d18:1/18:0)、CE 18:1/総LacCer、CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/18:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/20:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/22:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:3/GlcCer(d18:1/18:0)、CE 18:3/GlcCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/18:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/22:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/24:0)、CE 18:3/PC 16:0/16:0、CE 18:3/PC O-34:1、CE 18:3/PS O-16:0/18:1-アルケニル (PS O-16:1/18:1-アルキル)、CE 18:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、CE 18:3/PS O-16:1/18:2-アル

キル、CE 18:3/T総CE、CE 18:3/総Cer、CE 18:3/総LacCer、CE 20:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 20:3/LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/22:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/22:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/GlcCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/24:0)/SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)、Cer(d18:0/24:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、Cer(d18:0/24:1)/総CE、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)、LPC 16:0/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 16:0/LacCer(d18:1/22:0)、LPC 16:0/LacCer(d18:1/24:1)、LPC 16:0/総LacCer、LPC 18:1/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 18:2/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 18:2/PS O-16:0/18:2-アルケニル、LPC 18:2/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 16:0/20:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 16:0/20:3/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 18:1/18:2/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 18:1/18:2/PS O-16:1/18:2-アルキル、SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/総Cer及び総LPC/総LacCer（表5a及び8a）から選択される。

【００３６】

また別の実施態様では、本発明は、CVD及び／又は1つ以上の前記の合併症（例えばAMI又はCVD死）の適切な治療を選択する方法に関し、ここで前記対象者はスタチン治療を受けていない。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-脂質比を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-脂質比の増加又は低下は、対象者には治療の必要があること、又は既に実施した治療の変更若しくは補充の必要があることの指標であり、ここでその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、

CE 16:0/CE 18:3、CE 18:0/CE 18:3、CE 18:2/CE 18:3、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/16:0)/総PC、Cer(d18:1/18:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/18:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、Cer(d18:1/18:0)/SM (d18:1/17:2-OH)、Cer(d18:1/18:0)/SM (d18:1/18:1)、Cer(d18:1/18:0)/総CE、Cer(d18:1/18:0)/総LPC、Cer(d18:1/18:0)/総PC、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、Cer(d18:1/20:0)/総LPC、Cer(d18:1/20:0)/総PC、Cer(d18:1/20:0)/総PC O、Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/22:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/22:0)/総PC、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:1、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:3、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:1/18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC O-40:3, Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/17:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/18:0)、Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/総CE、Cer(d18:1/24:1)/総LPC、Cer(d18:1/24:1)/総PC、GlcCer(d18:1/26:0)/総CE、GlcCer(d18:1/26:1)/総CE、LacCer(d18:1/18:0)/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/17:1-OH)、LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)/総CE、LacCer(d

18:1/20:0)/総LPC、LacCer(d18:1/20:0)/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/総SM、LacCer(d18:1/24:0)/総LPC、PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4、PC 16:0/16:0/総PC、PC O-32:0 (KDdiA-PC)/総PC O、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PC、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PC O、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O、PS O-16:1/18:2-アルキル/総PC、PS O-16:1/18:2-アルキル/総PC O、PS O-16:1/18:2-アルキル/総PS O、PS O-18:2/16:0-アルケニル/総PC O、PS O-18:2/16:0-アルケニル/総PS O、SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)/総PC O、総Cer/総PC、総DAG/総LPC、総DAG/総PC、総DAG/総PC O及び総LacCer/総PC（表5b及び8b）から選択され、

さらにここでその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、

CE 14:0/Cer(d18:1/18:0)、CE 14:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 14:0/総DAG、CE 15:0/Cer(d18:1/20:0)、CE 16:0/Cer(d18:1/18:0)、CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/CE 19:1、CE 16:1/Cer(d18:1/18:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/20:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/GlcCer(d18:1/24:1)、CE 16:1/LacCer(d18:1/18:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/24:0)、CE 16:1/総LacCer、CE 17:1/Cer(d18:1/18:0)、CE 17:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:2/Cer(d18:1/20:0)、CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/18:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/20:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/22:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:3/GlcCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/22:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/24:0)、CE 18:3/PC 16:0/16:0、CE 18:3/PC O-34:1、CE 18:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、CE 18:3/PS O-16:1/18:2-アルキル、CE 18:3/総CE、CE 18:3/総Cer、CE 18:3/総DAG、CE 18:3/総LacCer、CE 20:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 20:3/LacCer(d18:1/20:0)、CE 20:4/Cer(d18:1/18:0)、CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)、CE 20:4/GlcCer(d18:1/20:0)、CE 20:4/GlcCer(d18:1/24:1)、CE 20:4/LacCer(d18:1/20:0)、CE 20:5/LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-alkenyl、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/22:0)/総CE、Cer(d18:0/22:0)/総DAG、Cer(d18:0/22:0)/総GlcCer、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルキル、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/24:0)/総CE、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、DAG 16:0/18:1/総DAG、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 16:0/LacCer(d18:1/24:0)、LPC 18:1/LacCer(d18:1/20:0)、LPC 18:2/LacCer(d18:1/20:0)、PC 16:0/20:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 16:0/20:3/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 16:0/20:4/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 16:0/20:4/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 16:0/20:4/総DAG、PC 18:0/20:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 18:0/20:3/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 18:0/20:3/PS O-18:2/16:0-アルケニル、PC 18:0/20:4/PS O-16:0/18:2-alkenyl, PC 18:0/20:4/PS O-16:1/18:2-alkyl, PC 18:1/18:2/PS O-16:0/18:2-アルケニル、PC 18:1/18:2/PS O-16:1/18:2-アルキル、PC 18:1/18:2/総Cer, PC O-40:3/PS O-18:2/16:0-アルケニル、SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)/総DAG、SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/総Cer、総CE/総DAG及び総LPC/総LacCer（表5b及び8b）から選択される。

【００３７】

好ましい実施態様では（スタチン治療を受けているか又は受けていない対象者について）、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、GlcCer(d18:1/26:1)/総CE、Cer(d18:1/24:1)/総PC、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、総Cer/総PC、総LacCer/総PC、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/総LPC及びLacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4（表11）から選択される。

別の好ましい実施態様では、その低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)、DAG 16:0/18:1/総DAG、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/総CE、Cer(d18:0/24

:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、総LPC/総LacCer及びGlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)（表11）から選択される。

特に好ましい実施態様では、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総 PS O及びCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4（表13）から選択され、さらにその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-脂質比は、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、DAG 16:0/18:1/総DAG、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、総LPC/総LacCer、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル及びCer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)（表13）から選択される。

【００３８】

さらにまた別の実施態様では、本発明は、CVD及び／又は1つ以上の前記の合併症（例えばAMI又はCVD死）の適切な治療を選択する方法に関する。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-臨床濃度比を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-臨床濃度比の増加又は低下は、対象者には治療の必要があること、又は既に実施した治療の変更若しくは補充の必要があることの指標であり、ここでその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、Cer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/18:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、GlcCer(d18:1/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/総-c/HDL-c、LacCer(d18:1/18:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/LDL-c/HDL-c、LacCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c、LacCer(d18:1/20:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/総コレステロール (EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/総-c/HDL-c、LacCer(d18:1/22:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer

(d18:1/24:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PC O-32:0 (KDdiA-PC)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、PC O-32:0 (KDdiA-PC)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PC O-34:1/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-16:0/18:1-アルケニル(PS O-16:1/18:1-アルキル)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-16:0/18:2-アルケニル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-16:1/18:2-アルキル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-18:2/16:0-アルケニル/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、PS O-18:2/16:0-アルケニル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総Cer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、総Cer/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、総GlcCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総GlcCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総LacCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)及び総LacCer/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)（表6a及び9a）から選択され、
さらにここでその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、
CE 14:0/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 14:0/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 14:0/LDL-c/HDL-c、CE 14:0/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 14:0/総-c/HDL-c、CE 16:1/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 16:1/HDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)、CE 16:1/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 16:1/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 17:1/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/アポA1/アポB、CE 18:3/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、CE 18:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 18:3/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDL コレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/総-c/HDL-c、CE 20:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 20:3/LDL-c/HDL-c、CE 20:3/総-c/HDL-c、CE 20:5/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 20:5/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 20:5/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/22:0)/アポリポタンパク質(mg/dL)、Cer(d18:0/22:0)/LDL-c/HDL-c、Cer(d18:0/22:0)/総-c/HDL-c、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/LDL-c/HDL-c、Cer(d18:0/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/総-c/HDL-c、LPC 18:2/アポA1/アポB、LPC 18:2/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LPC 18:2/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LPC 18:2/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LPC 18:2/LDL-c/HDL-c、LPC 18:2/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PC 16:0/20:3/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:3/LDL-c/HDL-c、PC 16:0/20:3/総-c/HDL-c、PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PC 16:0/20:4/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:4/LDL-c/HDL-c、PC 16:0/20:4/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:4/総-c/HDL-c、PC 18:0/18:1/LDL-c/HDL-c、PC 18:0/20:3/LDL-c/HDL-c、PC 18:0/20:3/総-c/HDL-c、PC 18:0/20:4/アポA1/アポB、総LPC/LDL-c/HDL-c、総LPC/総-c/HDL-c、総PC/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総PC/LDL-c/HDL-c、総PC/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)及び総PC/総-c/HDL-c（表6a及び9a）から選択される。

【００３９】

さらにまた別の実施態様では、本発明は、CVD及び／又は1つ以上の前記の合併症（例えばAMI又はCVD死）の適切な治療を選択する方法に関し、ここで前記対象者はスタチン治療を受けていない。前記方法は、前記対象者由来のサンプルで1つ以上の脂質-臨床濃度比を決定する工程を含み、ここでコントロールサンプルと比較したとき前記サンプルにおける脂質-臨床濃度比の増加又は低下は、対象者には治療の必要があること、又は既に実施した治療の変更若しくは補充の必要があることの指標であり、ここでその増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、
Cer(d18:1/16:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/LDLコレステロール

(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/18:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/20:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/アポリポB (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/LDL-c/HDL-c、Cer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/総-c/HDL-c、Cer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、GlcCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、GlcCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、GlcCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、GlcCer(d18:1/26:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/LDL コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/LDL-c/HDL-c、LacCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c、LacCer(d18:1/20:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポA1/アポB、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PC O-34:1/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PS O-16:0/18:2-アルケニル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、PS O-16:1/18:2-アルキル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総Cer/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、総Cer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、総DAG/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総DAG/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、総GlcCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)及び総LacCer/総コレステロール(EDTA)(mg/dL)（表6b及び9b）から選択され、

さらにここでその低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、

CE 14:0/アポA1/アポB、CE 14:0/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 14:0/LDL-c/HDL-c、CE 14:0/総-c/HDL-c、CE 16:1/アポA1/アポB、CE 18:3/アポA1/アポB、CE 18:3/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、CE 18:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)、CE 18:3/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/総-c/HDL-c、CE 20:5/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/総-c/HDL-c、PC 18:0/20:4/アポA1/アポB、PC O-38:6/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LPC/アポA1/アポB及び総PC/ア

ポリポタンパク質A-I(mg/dL)（表6b及び9b）から選択される。

【００４０】

好ましい実施態様では（スタチン治療を受けているか又は受けていない対象者について）、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)及びCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)（表12）から選択される。

別の好ましい実施態様では、その低下がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)、PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質B (mg/dL)及びCer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)（表12）から選択される。

特に好ましい実施態様では、その増加がコントロールと比較される1つ以上の脂質-臨床濃度比は、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)及びCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)（表13）から選択される。

本発明の目的のために、及び特に脂質-臨床濃度比のためには、アポリポタンパク質A-I測定はまた別にはアポリポタンパク質A-II測定でもよい。

【００４１】

請求項5

本発明のある実施態様では、その有効性が評価される治療、又は本明細書及び特許請求の範囲に記載の方法にしたがって適切であると選択される治療は脂質改変治療である。

請求項7

本発明の目的のために、表4－13の少なくとも1つの脂質濃度、脂質-脂質比若しくは脂質-臨床濃度比又は前記の組合せを決定して、患者が1つ以上のCVD合併症（例えばAMI又はCVD死）の発症リスクを有するか否かを判定し、CVD及び／又はその1つ以上の合併症（例えばAMI又はCVD死）の治療の有効性を対象者で評価し、又はCVD及び／又はその1つ以上の合併症（例えばAMI又はCVD死）の適切な治療を対象者で選択することができる。しかしながら、これに関して、表4－13の少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つの脂質濃度、脂質-脂質比若しくは脂質-臨床濃度比又は前記の組合せを決定することもまた可能であり、かつ有益であり得る。2つ以上のリピドームマーカーが決定され、判定に用いられる場合、上記に記載した判定、評価又は選択で特定の脂質濃度、脂質-脂質比若しくは脂質-臨床濃度比又は前記の組合せに対し他方よりもはるかに大きい重要性を与えることは有益であり得る。

【００４２】

本発明の好ましい実施態様は、1つ以上の脂質若しくは脂質比又は前記の組合せが以下（特に好ましくは請求項6に記載の脂質種及び脂質比）を含む方法である：

Cer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/22:0)、Cer(d18:1/18:0)、PC 16:0/20:4、Cer(d18:0/24:0)、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O、Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)、DAG 16:0/18:1/総DAG、Cer(d18:0/24:0)/総Cer、総LPC/総LacCer、GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル、Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル、Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、Cer(

d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)及びCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)。

【００４３】

本発明の関係では、CVDは、典型的には冠状動脈疾患、末梢動脈疾患、卒中及び／又はCVD死を特徴とする。本発明にしたがってそのサンプルが解析される対象者のCVDはアテローム性動脈硬化症により誘発され得る。しかしながら、本発明はまた、CVD発症リスクを有するが、アテローム性動脈硬化症罹患又は非罹患であり得る対象者が関わる方法も包含する。

更なる実施態様では、本発明の方法はさらに、対象者のサンプル中の総コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）、高密度リポタンパク質コレステロール（HDL-C）、アポリポタンパク質B（アポB）及び／又はアポリポタンパク質C-IIIの血清レベルを決定する工程を含む。本発明のある実施態様では、対象者は、総コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）、アポリポタンパク質C-III又はアポリポタンパク質B（アポB）の1つ以上の血清レベルの上昇、又はHDL-コレステロール（HDL-C）の血清レベルの低下を示さない。

上記に記載したように、本発明の目的のために、コントロールサンプルは、いずれの主要なCVD合併症にもこれまで罹患したことがないCAD患者又はCAD患者グループ（例えば前記集団由来の多様なサンプルを混合することによって）から入手できる。CAD患者グループを用いる場合には、集団のいくつかの脂質プロフィールを一つにまとめ、前記まとめたものからリピドームマーカーを作成する。ある対象者のサンプル中の個々の脂質又は脂質-脂質比又は脂質-臨床濃度比のレベル又は量は、前記対象者におけるCVD合併症（例えばAMI又はCVD死）の1つ以上のリスクを決定するために、コントロールの脂質又は脂質比のレベル又は量と比較される。

【００４４】

本発明は、1つ以上のスタチン及び／又は他の任意のHMG-CoAレダクターゼ阻害剤で処置されたことがあるか又は現在処置されている対象者のサンプルにおける脂質濃度、脂質-脂質比及び／又は脂質-臨床濃度比の分析を包含する。

また別には、本発明は、これまでスタチン療法又は他の任意のHMG-CoAレダクターゼ阻害剤による療法を受けたことがない対象者のサンプルにおける脂質濃度、脂質-脂質比及び／又は脂質-臨床濃度比の分析を包含する。

本明細書及び特許請求の範囲に記載した本発明の特徴及び実施態様にしたがえば、スタチンは、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、XL、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、及びシムバスタチンから成る群から選択されるものであり得る。

【００４５】

リピドームマーカー又はリピドームプロフィールに関する情報を対象者の生物学的サンプルから収集する工程は、多様な化学的及び高解析分析技術を用いて実施できる。適切な分析技術には、質量分析及び核共鳴分光学が含まれるが、ただしこれらに限定されない。個々の脂質又は脂質クラスを解析して前記の構造情報を提供することができる任意の高解析技術を用いて、生物学的サンプルから脂質プロフィールを収集することができる。本発明の方法のために、質量分析、核磁気共鳴分光学、蛍光分光学又は二重分極干渉測定法、高速分離法（例えばHPLC又はUPLC）及び／又は免疫アッセイ（例えばELISA）を用いることによって脂質レベルが決定される。また別の又は更なる実施態様にしたがえば、サンプル中の分析物は、分析物を前記分析物と特異的に結合することができる結合成分と一緒にすることによって検出及び／又は定量することができる。前記結合成分には、例えばリガンド-レセプター対（すなわち特異的な結合作用を有することができる分子対）のメンバーが含まれ得る。前記結合成分にはまた、例えば特異的な結合対（例えば抗体-抗原、酵素-基質、核酸系リガンド、他のタンパク質リガンド）又は当分野で公知の他の特異的結合対のメンバーが含まれ得る。好ましい実施態様では、リピドームプロフィールは質量分

析（MS）を用いて収集される（この場合、MS装置は直接的注入方法と高速分離方法（例えばHPLC及びUPLC）と対合させせることができる）。収集された脂質プロフィールとコントロールを比較する時、前記収集されたリピドームプロフィールの個々の脂質又は脂質クラスの量が用いられる。

前記患者のCVD合併症、特に重篤なCVD合併症（例えば死亡及び心筋梗塞（MI）（急性心筋梗塞（AMI）を含む））の発症リスクの決定のために、本発明の方法を用いることができる。

【００４６】

本発明のある実施態様では、CVD合併症（例えばAMI又はCVD死）を対象者で治療又は予防する方法が提供される。前記方法は、表4－13に記載した脂質濃度、脂質-脂質比又は脂質-臨床濃度比の1つ以上を調節することができる薬剤の治療的に有効な用量を投与する工程を含み、ここで前記用量は、前記対象者のサンプル中の前記1つ以上の脂質濃度、脂質-脂質比又は脂質-臨床濃度比が、コントロール（例えばコントロールサンプル）の対応する脂質濃度、対応する脂質-脂質比、又は対応する脂質-臨床濃度比と比較したとき有意な変動を示さないような用量である。好ましい実施態様では、前記薬剤はスタチン又は別のHMG CoAレダクターゼ阻害剤である。これに関して特に好ましいスタチンはアトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、フルバスタチン、XL、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、及びシムバスタチンである。別の好ましい実施態様では、ナイアシン（ニコチン酸）；コレステロール吸収阻害剤、例えばエゼチミブ又はSCH-48461；コレステリルエステル転移タンパク質（CETP）阻害剤、例えばトルセトラピブ、アナセトラピブ又はJIT-705；胆汁酸封鎖剤、例えばコレセベラム、コレスチラミン及びコレスチポル；又はフィブレート、例えばフェノフィブレート、ゲムフィブロジル、クロフィブレート及びベンザフィブレートである。また別には、前記はまたフィトステロールでもよい。

【００４７】

さらに本発明に包含されるものは、CVD合併症（例えばAMI又はCVD死）の発症リスクを有する対象者の予防又は治療で使用される、本明細書に記載の脂質（例えば表4、7、10または13のいずれかの脂質）であり、ここで前記脂質は食事のサプリメント又は医薬として摂取され得る。対応する治療方法も同様に包含される。同様に本発明はまた、本明細書（例えば表4－13）に記載の脂質濃度、脂質-脂質比又は脂質-臨床濃度比を調節するために、CVD及び／又は1つ以上の前記の合併症（例えばAMI又はCVD死）の発症リスクを有する対象者で使用される調節物質を包含する。対応する治療方法も同様に包含される。更なる実施態様では、前記調節物質は小分子、アンチセンスRNA、小さな干渉性RNA（siRNA）又は天然若しくは改変脂質である。

本発明のある実施態様では、表4－13の脂質のいずれかに対する抗体が、1つ以上のCVD合併症（例えばAMI又はCVD死）の予防に用いられる。本発明の別の実施態様では、抗体は上記合併症の1つ以上を対象者で予防又は治療するために用いることができる。

本発明の方法、薬剤、脂質又は抗体のいずれも、1つ以上のCVD合併症（例えば急性心筋梗塞及び／又は心脈管関係死）の発症リスクがあるか、又は前記に罹患している対象者のために用いることができる。本発明の目的のために、CVD合併症には重篤なCVD合併症、特に死亡が含まれる。

さらにまた本発明に包含されるものは、CVD合併症の予測のため又は本発明の方法の実施のため又は本発明の使用のためのキットであり、前記キットは、表4、7、10または13の脂質から選択される脂質標準物、1つ以上のコントロールリピドームマーカー、前記脂質の1つに対する抗体、及び前記方法の実施のための試薬を含む。

【図面の簡単な説明】

【００４８】

【図１】この図は分子性脂質の測定の重要さを示す。この図では、緊密な関係にある2つの分子性脂質が、CVD合併症に対して非常に異なる作用又は反対ですらある作用を有し得ることを示すために2つの例が提供される。第一の四角形を用いて、2つのラクトシルセラ

ミド（LacCer）が示される。LacCer(18:1/20:0)はCVD死の有意な予測因子であるが、緊密な関係にあるLacCer(18:1/16:0)はリスク予測因子として極めて限定的な価値を有するか又は無価値である。第二の例は、同じ脂質クラスの2つの脂質種がCVD事象に対して反対ですらある作用を有し得るということを示す。PC(18:0/20/4)はCVD死に対して防御的脂質であることを示し、一方、PC(16:0/16:0)はCVD合併症を増加させるように思われる。

【発明を実施するための形態】

【００４９】

発明の詳細な説明

定義：

冠状血管系疾患／心脈管系疾患（CVD）は当分野におけるその一般的意味を有し、心臓、心臓弁、血液、及び身体の血管系に影響を与える多数の症状（CADを含む）を分類するために用いられる。本発明では、CVD及びCADという用語は互換的に用いることができる。心脈管系疾患には内皮機能不全、冠状動脈疾患、狭心症、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全、高血圧、脳血管疾患、卒中、一過性虚血性発作、深部静脈血栓症、末梢動脈疾患、心筋症、不整脈、大動脈狭窄症及び動脈瘤が含まれる。そのような疾患はしばしばアテローム性動脈硬化症を巻き込む。本発明の好ましい実施態様では、心脈管系疾患はアテローム性動脈硬化症関連心脈管系疾患である。

CADは冠状動脈疾患であり、AMIは急性心筋梗塞であり、ACSは急性冠状動脈症候群であり、CACは冠状動脈カルシウム沈着であり、RCTは逆コレステロール輸送であり、LDLは低密度リポタンパク質であり、HDLは高密度リポタンパク質であり、LDL-Cは低密度リポタンパク質コレステロールであり、HDL-Cは高密度リポタンパク質コレステロールであり、アポAはアポリポタンパク質Aであり、アポBはアポリポタンパク質Bであり、アポCはアポリポタンパク質Cであり、MSは質量分析であり、HPLCは高速液体クロマトグラフィーであり、UPLCは超高速液体クロマトグラフィーである。

【００５０】

本明細書で用いられるように、“対象者”には全ての哺乳動物が含まれる（ヒトを含むが非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ウサギ、ブタ及びげっ歯類（ただし前記に限定されない）もまた含まれる）。

“サンプル”は、1人の対象者又は対象者のグループ若しくは集団から入手される任意の生物学的サンプルと規定される。本発明の目的のためには、生物学的サンプルは全血、血清、又は血漿であり得る。前記はまた組織サンプルでもよい。しかしながら、好ましい実施態様は、生物学的サンプルが血漿又は血清である実施態様である。患者の血液サンプルを採取することは通常の臨床行為の一部である。血液サンプルは、例えば患者のコレステロールレベルの測定の関連で採取できる。収集血液サンプルを調製し、血清または血漿を当業者に周知の技術で分離することができる。静脈血サンプルは、注射針及びBDバキュテイナー(商標)（Vacutainer(商標)）プラスチックチューブ又はバキュテイナー(商標)プラスプラスチックチューブ（BD Vacutainer(商標)SST^{TM}チューブはスプレー被覆シリア及びポリマーゲルを血清分離のために含んでいる)を用いて患者から収集することができる。血清は室温で10分間1300RCFの遠心分離によって分離し、小さなプラスチックチューブにて-80℃で保存することができる。

【００５１】

本発明の目的のためには、リピドーム分析の脂質は以下の用語体系にしたがって名付けられる：CEはコレステロールエステル、Cerはセラミド、DAGはジアシルグリセロール、PC Oはエーテル結合PC、GDはジシアロガングリオシド、GlcCerはガラクトシル-及びグルコシルセラミド、GMはモノシアロガングリオシド、LacCerはラクトシルセラミド、LPCはリゾホスファチジルコリン、PCはホスファチジルコリン、PEはホスファチジルエタノールアミン、PIはホスファチジルイノシトール、SMはスフィンゴミエリン、S1Pはスフィンゴシン-1-ホスフェートである。

用語X:Yは以下を示す：Xは分子の脂肪酸部分の総炭素原子数、及びYは分子の脂肪酸部分の二重結合の数である。

用語A/Bは、DAG及びPCの分子について、当該分子のグリセロール骨格と結合した脂肪酸部分のA及びB型を示す。

用語（dC/A）は、Cer、GlcCer、LacCer及びSMの分子について、Cは、アミド結合したA、脂肪酸部分を有する長鎖ベースの型Cを示す。

本明細書で用いられる“コントロールサンプルと比較して”という語句は、コントロールサンプルが、問題のリピドームマーカーに関して（すなわち1つ以上の脂質の濃度、脂質-脂質比又は脂質-臨床濃度比又は前記の組合せに関して）本発明の多様な特徴及び実施態様と関連して本明細書に特に記載したように実際に分析される実施態様を含むと理解されよう。しかしながら、上記の語句はまた、前記コントロールサンプルの前記リピドームマーカーに関する対応情報が単に文献から採用されているか、又は以前に決定、計算又は推論されているか、未だ決定、計算又は推論されていない実施態様も含むことは理解されよう。

【００５２】

本明細書で用いられるように、“抗体”という用語にはモノクローナル及びポリクローナル抗体、全抗体、抗体フラグメント、及び前記脂質と特異的結合を示す抗体サブフラグメントが含まれる。したがって、適切な“抗体”は任意のクラスの完全な免疫グロブリン（例えばIgG、IgM、IgA、IgD、IgE）、二重又は多重抗原若しくはエピトープ特異性を有するキメラ抗体若しくはハイブリッド抗体、又はフラグメント（例えば$F(ab')_2$、Fab’、Fabなど（ハイブリッドフラグメントを含む））であり得る。前記には、さらにまた任意の免疫グロブリン又は任意の天然、合成若しくは遺伝的操作タンパク質（特異的抗原と結合して複合体を形成することによって抗体のように機能する）が含まれる。“抗体”という用語は、抗体の抗原結合フラグメント（例えば単鎖抗体、Fabフラグメント、$F(ab')_2$、Fdフラグメント、Fvフラグメント及びdAbフラグメント）を完全な抗体と同様に包含する。例えば、Fab分子は、遺伝的に形質転換した大腸菌（E. Coli）のような宿主で発現させてアッセンブリングすることができる。ラムダベクター系は、したがってその前に存在した抗体を生成する該当物の潜在的多様性と等価であるか又はそれを超える潜在的多様性を有するFab’の集団を発現させるために利用することができる（以下を参照されたい：Huse WD, et al., Science 1989, 246:1275-81）。そのようなFab’は“抗体”の定義に含まれる。抗体のように機能し、特異的抗原と特異的に結合するある分子（抗体フラグメント又はサブフラグメントを含む）の能力は、例えば結合パートナーとして問題の抗原を用いて、当分野で公知の結合アッセイによって決定することができる。

【００５３】

本発明の脂質に対する抗体は当業者に周知の方法で調製することができる。例えばマウスをアジュバントとともに脂質で免疫することができる。2週間間隔で3回免疫を実施し、1週おきに血清の抗体力価について検査採血を実施したマウスから脾臓細胞をプールとして採集する。脾臓細胞は3つのアリコットとして調製し、それらを融合実験に直ちに使用するか、又は将来の融合に使用するために液体窒素で保存する。

続いて文献（Stewart & Fuller, J. Immunol. Methods 1989, 123:45-53）の方法にしたがって融合実験を実施する。モノクローナル抗体（MAb）分泌物について、前記脂質で被覆した96ウェルのELISAプレートで酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）によって、ハイブリッドが増殖しているウェルの上清をスクリーニングする。ELISA陽性培養を制限希釈によってクローニングし、典型的には2回の連続クローニング実験後に単一コロニーから樹立されたハイブリドーマが得られる。

【実施例１】

【００５４】

材料と方法

この試験は、心脈管系疾患の疫学に関する大規模予想試験であるLURIC調査の部分コホートである。LURICデータベースは、3,000人を超える患者の臨床情報（基準時冠状動脈血管造影を含む）、臨床的に用いられるバイオマーカーデータ及び例えば追跡期間（3年間）の間のCVD死亡率データもまた含んでいる。このバイオマーカー試験では、本発明者ら

は、CVDのために追跡中に死亡したCAD症例（n＝62）を安定的なCADを示す患者（n＝173）と比較した。血管造影写真で有意なアテローム性動脈硬化症レベルを示すが追跡中にCVD関連死を示さなかった対象者をコントロールとして用いたが、一方、前記症例グループは基準時に血管造影により同様に有意なアテローム性動脈硬化症を示し、さらに急性心脈管系事象のために追跡中に死亡した。統計解析は、スタチンで治療されなかった症例（n＝48）及びコントロール（n＝128）でも別個に実施した。臨床に関する特徴は表1に記載される。

表１：リピドミクスにより解析したLURIC患者の背景特徴

変数	コントロール(n=173)	症例（n=62)
年齢（平均)	60	67
LDL-C（mg/dL)	122	117.5
HDL-C（mg/dL)	37.2	35.3
DM2患者	62（36%)	36（58%)
高血圧患者	101（58%)	39（63%)
脂質低下剤使用者	49（28%)	14（23%)
喫煙者（喫煙又はサンプル採取前3年以内に禁煙)	46（27%)	8（13%)

症例の定義：全ての症例が、冠状動脈血管造影で有意な血管の異常（＞＝20％狭窄）を示し、全員が追跡中にCVDのために死亡した。

コントロールの定義：全てのコントロールが冠状動脈血管造影で有意な血管の異常（＞＝20％狭窄）を示したが、追跡調査中にCVDのために死亡することはなかった。

【実施例２】

【００５５】

分析方法

質量分析によるリピドミクス：

縦列質量分析と一組みにした直接注入（すなわちショットガンリピドミクス）及び2つの液体クロマトグラフィー縦列質量分析（LC-MS/MS）アプローチ（すなわちセラミド及びセレブロシドのリピドミクス）を用い、ヒト血清、血漿及び頸動脈斑で分子性脂質種を分析することによって、冠状動脈疾患（CVD）リスクの脂質バイオマーカーを同定した。利用した方法は特に以下の定量のために最適化した：分子性コレステリルエステル（CE）、ホスファチジルコリン（PC）、リゾホスファチジルコリン（LPC）及び他のリゾリン脂質（LPL）、エーテル結合ホスファチジルコリン（PC O）及び他のエーテル結合リン脂質（PL O）、ホスファチジルセリン（PS）、ホスファチジルエタノールアミン（PE）、ホスファチジルグリセロール（PG）、ホスファチジルイノシトール（PI）、ホスファチジン酸（PA）、ジアシルグリセロール（DAG）、セラミド（Cer）、グルコシルセラミド（GlcCer）及びラクトシルセラミド（LacCer）。

以下の物質を本方法にしたがって用いた。HPLC又はLC-MS等級のクロロホルム、メタノール、水、アセトニトリル、ギ酸、メタノール、イソプロパノール、酢酸アンモニウム、酢酸、塩化カリウム、及びブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）はシグマ-アルドリッチ（St. Louis, MO, USA）から購入した。

HPLCカラム（Acquity BEH C18、2.1ｘ50mm、内径1.7μm）はウォータース（Waters；Milford, MA, USA）から購入した。HPLCプレカラム（Widepore C18、4ｘ2.0mm）はフェノメネクス（Phenomenex；Torrance, CA, USA）から購入した。抽出に用いた全ての実験室器具はクロロホルム耐性であった。エーロゾル耐性フィルターチップ（Molecular BioProducts）、並びにエッペンドルフの2mLセーフロックチューブ、96ウェルツィンテク（twin.tec）PCRプレート、及びピアス-イット-ライト（Pierce-it-lite）サーモシーリングフォイルはVWRインターナショナル（VWR International；West Chester, PA, USA）から購入した。CO-REフィルターチップ及び96ウェルの2mLワットマンユニプレートはハミルトン・

ロボティクス（Hamilton Robotics；Bonaduz, Switzerland）から購入した。合成脂質標準物はアバンチポラーリピド（Avanti Polar Lipids；Alabaster, AL, USA）及びマトレヤ（Matreya；Pleasant Gap, PA, USA）から購入した。

【００５６】

脂質は以下のプロトコルにしたがってクロロホルム：メタノールで抽出した。データの標準化及び内因性脂質定量のために、既知量の非内在性合成内部標準物でサンプルをスパイクした。ショットガンリピドミクス分析では；LPC 17:0、PC 17:0/17:0、PA 17:0/17:0、PE 17:0/17:0、PG 17:0/17:0、PS 17:0/17:0、DAG 17:0/17:0、D6-CE 18:0、セラミド及びセレブロシドのリピドミクスでは；Cer d18:1/17:0、D3-LacCer d18:1/16:0及びD3-GlcCer d18:1/16:0を内部標準物として用いた。抽出後にスパイクした非内在性合成外部標準物を定量コントロールのために用いた。標準物のストック溶液は、適切に秤量した各標準物をクロロホルム：メタノール（2：1（v：v））に溶解して調製し、最終濃度500μMを得た。標準物ストックの各々を含む内部標準混合物を作製し脂質抽出で用いた。

サンプル及び各抽出バッチのための品質コントロールサンプルを氷上で融解した。クリオボックスを用いて頸動脈斑サンプルを氷上で秤量し、水に70％の氷冷メタノール中で均質化した。ミキサーミル301テフロン(商標)アダプターは-20℃に維持した。均質化はミキサーミル301（Retch GmbH, Germany）で2－15分間、15－25Hzで実施した。

【００５７】

ヒトサンプルの脂質抽出は、ハミルトン（Hamilton）MICROLA STAR系(Hamilton Robotics, Switzerland)を用い自動化態様で実施した。よく混合したサンプルを、氷冷メタノール及び0.1％BHTを含む96ウェル2mLワットマンユニプレートに分注した。5μLの血清及び血漿、並びに30μLの頸動脈斑をショットガンリピドミクス並びにセラミド及びセレブロシドのリピドミクスのために用いた。抽出プロトコルの各工程後のサンプルを十分に混合した。抽出は、適切な体積の内部標準混合物及びクロロホルムを添加することによって室温で進行させた。ショットガンリピドミクス並びにセラミド及びセレブロシドのリピドミクスでは、有機相分離は、20mMの酢酸の添加及び500ｘgで5分間の遠心分離によって促進した。有機相を新しい96ウェル2mLワットマンユニプレートに移した。残りの水含有相は適切な体積のクロロホルムを加え続いて遠心分離することによって洗浄した。前記2つの有機相をプールし、N_2下で乾燥するまで蒸発させた。続いて、合成外部標準物を含むクロロホルム：メタノール（1：2（v：v））に脂質抽出物を再溶解した。

【００５８】

ショットガンリピドミクスでは、脂質抽出物は、自動ナノフローイオン源（NanoMate HD, Advion Biosciences）を装備したハイブリッド三重四極子/線状イオントラップ（hybrid triple quadrupole/linear ion trap）質量分析計（QTRAP 5500, AB Sciex）により分析した。前記装置は陽イオン及び陰イオンモードで作動させた。陽イオンでは、スプレー電圧は1.0から1.4kVに設定し、陰イオンモードでは-1.0から-1.4kVに設定した。ガス圧は0.3－0.8psiを用い、インターフェースヒーターは60℃に設定した。衝突エネルギー（CE）及び脱クラスターポテンシャル（DP）は、合成標準物を用いて各脂質クラスについて最適化した。質量分析計は、スキャン速度200Da/sを用いてユニット解析モードで作動させた。分子性脂質は、多重前駆体イオンスキャンニング（MPIS）及びニュートラルロススキャンニング（NLS）を用い陽イオン及び陰イオンモードの両方で分析した。

【００６２】

セラミド及びセレブロシドのリピドミクスでは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析を以下の態様で実施した。クロマトグラフィーの装置は以下から成っていた：CTC HTC PALオートサンプラー（CTC Analytics AG, Switzerland）、レオスアレグロ（Rheos Allegro）UHPLCポンプ（Flux Instruments AG, Switzerland）、外部カラムヒーター（セラミド及びセレブロシドのリピドミクスのためには60℃、及びインライン・プレカラム付きアクィティ（Acquity）BEH C18カラム。各々10μLの抽出サンプルを分析用カラムが続くプレカラムに注入し、質量分析計に流速500μL/分でデリバーした。セラミド及びセレブロシドリピドミクスでは、脂質分析物の分離には溶媒A（0.1％ギ酸を含むHPLC等級の水に

10mMの酢酸アンモニウムを含む）及び溶媒B（0.1%のギ酸を含むアセトニトリル：イソプロパノール（4:3（v：v））中の10mM酢酸アンモニウム）によるグラディエントを用いた。グラディエントは以下の態様で構築した：0分－65% B；2分－65% B;2.5分－75% B；17.5分－100% B；22.5分－100% B；22.6分－65% B；25分－65% B。

脂質抽出物はHPLC-MS/MSにより分析した。MS分析は、ターボV^{TM}イオン源（4000 QTRAP, AB Sciex）を装備したハイブリッド三重四極子/線状イオントラップ質量分析計で実施した。装置は陽性イオン及び陰性イオンモードで作動させた。イオン源電圧は、セラミド及びセレブロシドのリピドミクスについては5,500Vに設定し、さらに供給源温度は400℃に設定した。衝突エネルギー（CE）及び脱クラスターポテンシャル（DP）は、合成標準物を用いて各脂質クラスについて最適化した。各スキャンについて20秒の残存（dwell）時間を用いた。

【００６４】

データ処理は以下の態様で実施した。内在性標準物を用い、さらに利用可能な場合は情報依存獲得（Information Dependent Acquisition（IDA））実験によって、まず初めに保持時間（LCモード）及び各ピークの同定を実施した。未加工データを自動化態様で検出されたピークおよび保持時間（LC態様）にしたがって処理した。実際の脂質ピークからバックグラウンドノイズを分離するために厳格なカットオフを用いた。各サンプルを管理し、厳格な許容基準を満たすときのみ受け入れた。検出ピークのピーク面積カウント（cps）を対応する脂質名のリストに転換した。脂質はそれらの対応する内部標準物並びにサンプル体積又は組織重量に対して標準化し、それらの濃度を回収した。

いくつかの品質コントロールをリピドミクス分析で用いた。合成または単離標準物を用いた検度線はサンプルの分析前に得た。合成標準物は用途に応じて選択し、内在性脂質又は問題の分析物質と同様な特性を有していた。検度線は、予想される定量範囲をカバーする、最小限5つの標準物点から成っていた。標準物無しで抽出したサンプル及びマトリックス無しで抽出した標準物を検度線と一緒に加えた。

検度線を用いて、モニターされる各脂質クラスについて動力学的定量範囲、例えば直線的定量限界を決定した。用いた内部標準物が内在性脂質と同じ態様で反応するとき、それらを内在性脂質種の定量に用いた。検度線は、内在性脂質の定量に用いた同じ内部標準物を基準にした。

脂質を抽出した各サンプルで、合成内部標準物（IS）と対応する抽出後スパイクした外部標準物（ES）との比を決定した。内部標準物と外部標準物とのピーク面積（cps）比（IS/ES）を、全サンプルに対する変動係数（CV）の計算に用いた。IS/ES比は脂質抽出回収の計算を可能にした。

装置コントロール（IC）は各試験の最初、中間点及び最後に加えた。分析されるICサンプルは、装置の性能をモニターするため（すなわちアッセイ内及びアッセイ間変動をモニターするため）に抽出される参照血漿及び標準物セットであった。

各プラットフォームについて、厳格なカットオフを実際の脂質ピークからバックグラウンドノイズを分離するために用いた。各サンプルを管理し、厳格な許容基準を満たしたときのみ受け入れた。検出されたピークの質量およびカウントを対応する脂質名のリストに転換した。脂質をそれらの対応する内部標準物及びサンプル体積に対して標準化し、それらの濃度を回収した。

【００６５】

統計解析：

コントロール群と症例群との間の脂質濃度の百分率変動は以下のように計算した：

100ｘ(症例群のABG[C]－コントロール群のABG[C])/コントロール群のABG[C]

統計的有意は標準的なｔ検定のｐ値を基準にして割り当てた。

さらにまた、最良の症例をコントロールから分離する脂質分子及び濃度カットオフを見つけるためにROC曲線を用いた。選択性は、症例総数で割った正しく特定された症例数として算出される。特異性は、コントロール総数によって割った正しく特定されたコントロール数として算出される。選択性及び特異性は、各脂質濃度、脂質対脂質比及び脂質対臨

床濃度比について計算した。

【実施例３】

【００６６】

倫理：

LURIC調査は、“Landesarztekammer Rheinland-Pfalz”（Mainz, Germany）の倫理管理委員会により承認された。書面によるインフォームドコンセントが各参加者から得られた。

結果：

このLURIC調査の部分コホートでは、LDL-コレステロール及びHDL-コレステロール濃度を含む古くから用いられているバイオマーカーは両グループで実質的に同一であり、したがってこの試験ではCVD関連死亡率に関して予測性ではなかった。

多くのリピドームマーカーがCVD死の重要な予測因子であるように思われた（表4－13）。合計151の分子性脂質を定量した。重要な予測因子を、利用可能な時には各カテゴリーから最上位50の候補物質を基準にして選択した。分子性脂質濃度を基準にしてバイオマーカー候補物質を表4、7、10及び13に提示する。候補物質は以下の基準にしたがって選択した：ｔ検定のｐ値＜＝0.05又は感度＝＞60％及び特異性＝＞70％。古くから用いられている臨床化学から、アポリポタンパク質A1及び総コレステロールだけが、ｐ値が0.05より低く統計的有意に達したが、％変動はコントロールと症例の間で10％未満であり、他の臨床値は全く統計的有意を示さなかった。新規なリピドームバイオマーカーの予測値は、それらのレベルが別個の脂質-脂質比又は脂質-臨床比として表されるときに増加した（例えばLDL-C又はHDL-C）。上位バイオマーカー候補物質は表13に提示される。利用可能な時には、各カテゴリーから上位の候補物質を以下の選択基準により選択した：ｔ検定のｐ値＜＝0.05並びに感度＝＞60％及び特異性＝＞70％。

【００６７】

詳細な分子性脂質解析の重要性

質量分析による脂質解析の最近の進展は、臨床コホートの解析に要求される高い処理能力及び高品質で複雑なリピドームをそれらの分子性脂質種レベルにまで分解することを可能にした。この方法の高い感度及び特異性の結果として、わずかなサンプル量のリピドーム全体の解析が実行可能になった。本技術は種々の総量組成を有する脂質を同定することができるが（すなわちホスファチジルコリン（PC）34:1）、より重要なことは、分子性脂質種の同定である（例えばPC16:0/18:1）。後者の分析では、脂肪酸のタイプ及び個々のPC分子を構成するグルセロール骨格と結合するそれらに位置に関する情報が得られる。

極めて洗練された実験によって、シンザワ-イトーと共同研究者のセミナー研究は、チトクロームcオキシダーゼにおける酸素転移メカニズムは、グリセロール骨格のそれぞれsn-1及びsn-2位にパルミチン酸及びバクセン酸を有する特異的なホスファチジルグリセロール分子性脂質を要求することを示した（Shinzawa-Itoh K, Aoyama H, Muramoto K et al: Structures and physiological roles of 13 integral lipids of bovine heart cytochrome c oxidase. EMBO J 2007, 26:1713-1725）。他の研究とも一致して、前記の研究は、脂質構造が生物学的作用の必須の決定因子であることを疑う余地なく示している。したがって、分子性リピドミクスはバイオマーカー発見に必須である。図1は、2つのPC及びLacCer分子のバイオマーカーとしての価値を比較することによって、LURICコホートにおけるCVD死亡率の予測で分子性脂質データの重要性を示している。当該データは、LacCer(d18:1/20:0)は重要なCVD予測因子であるが、LacCer (d18:1/18:16:0)はバイオマーカーとして低い潜在能力しか持たないことを明らかにした。さらにまた、2つのPC分子、PC (18:0/20:4)及びPC (18:0/16:0)はCVD合併症に対して反対ですらある作用を有する。したがって、問題の脂質クラスについて常に全ての脂質種を同定及び定量することが必要である（前記クラスにはコレステロールエステル、種々のリン脂質クラス、セラミド、セレブロシド（ラクトシルセラミド、グリコシルセラミド）及びガングリオシドが含まれるが、ただしこれらに限定されない）。

【００６８】

表4：p-値によって分類したLURIC調査の有意な脂質。負の相関関係について脂質名、p-値及び％変動が提示される。表4aは全ての調査対象者から得られた有意な脂質を示す。スタチン治療を受けていない対象者の有意な脂質は表4bに列挙される。

4a）LURIC調査でp-値により分類した全調査対象者の有意な脂質

脂質名	p-値	%変動
正の相関関係		
LacCer(d18:1/20:0)	0,00008	29,52421
LacCer(d18:1/22:0)	0,00046	22,75541
LacCer(d18:1/18:0)	0,00094	26,78692
Cer(d18:1/18:0)	0,00177	23,30373
Cer(d18:1/20:0)	0,00302	17,32385
LacCer(d18:1/24:1)	0,00361	24,72456
PS O-18:2/16:0-アルケニル	0,00571	49,89286
PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,00670	49,99084
PS O-16:1/18:2-アルキル	0,00670	49,99084
Cer(d18:1/24:1)	0,01142	14,88898
総LacCer	0,01669	13,83938
PS O-18:0/18:2-アルケニル(PS O-18:1/18:2-アルキル)	0,02899	40,93773
LacCer(d18:1/24:0)	0,04425	15,80958
PC O-32:0 (KDdiA-PC)	0,04546	17,40815
GlcCer(d18:1/18:0)	0,04913	12,83156
負の相関関係		
総PC	0,00011	-16,07367
PC 16:0/20:4	0,00077	-18,06547
総LPC	0,00126	-17,02070
CE 14:0	0,00181	-22,73309
PC 16:0/20:3	0,00191	-18,78110
Cer(d18:0/24:0)	0,00254	-27,27562
PC 18:0/20:4	0,00303	-16,02110
CE 20:3	0,00312	-19,02446
CE 17:1	0,00694	-16,90145
PC 18:0/20:3	0,00726	-17,20664
PC 18:0/18:1	0,00765	-18,18002
Cer(d18:0/22:0)	0,01158	-22,37263
PC 16:0/22:6	0,01180	-16,65050
LPC 18:1	0,01457	-14,45827
SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)	0,01920	-14,02360
CE 16:0	0,02427	-10,63490
総CE	0,02745	-11,83333
SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)	0,02784	-13,83715
PC 18:1/18:2	0,03666	-10,83371

【００６９】

4b）LURIC調査でp-値により分類したスタチン治療非実施対象者の有意な脂質

脂質名	p-値	%変動
正の相関関係		
Cer(d18:1/20:0)	0,00004	28,00357
Cer(d18:1/18:0)	0,00009	34,32550
LacCer(d18:1/20:0)	0,00010	32,91154
Cer(d18:1/24:1)	0,00039	23,37606
LacCer(d18:1/22:0)	0,00048	25,61851
LacCer(d18:1/18:0)	0,00144	29,19850
LacCer(d18:1/24:1)	0,00199	29,83279
PS O-18:2/16:0-アルケニル	0,00432	33,81177
Cer(d18:1/22:0)	0,00473	18,32126
PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,00590	32,17190
PS O-16:1/18:2-アルキル	0,00590	32,17190
総DAG	0,00794	31,67365
Cer(d18:1/16:0)	0,00952	16,71359
総Cer	0,00932	15,44601
総LacCer	0,01105	16,00541
LacCer(d18:1/24:0)	0,01989	19,85622
GlcCer(d18:1/20:0)	0,02288	17,74772
PC O-32:0 (KDdiA-PC)	0,02467	22,23265
GlcCer(d18:1/18:0)	0,02584	16,12961
GlcCer(d18:1/24:1)	0,03290	18,89331
GlcCer(d18:1/26:1)	0,04702	17,52675
Cer(d18:1/26:1)	0,04802	13,59618
負の相関関係		
総PC	0,00921	-12,44220
CE 14:0	0,01090	-21,01258
CE 20:3	0,02157	-16,03606
CE 17:1	0,02204	-15,93952
PC 16:0/20:4	0,02256	-14,96966
PC 18:0/20:4	0,03376	-13,60917
Cer(d18:0/24:0)	0,03376	-21,87004
総LPC	0,03443	-12,91576
PC 16:0/20:3	0,04337	-13,43056

【００７０】
表5：p-値によって分類したLURIC調査の有意な脂質対脂質比。正及び負の相関関係の両方について脂質名、p-値及び％変動が提示される。表5aは全ての調査対象者から得られた有意な脂質を示す。スタチン治療を受けていない対象者の有意な脂質は表5bに列挙される。
5a）LURIC調査でp-値により分類した全調査対象者の有意な脂質対脂質比

脂質名/脂質名	p-値	%変動
正の相関関係		
GlcCer(d18:1/26:0)/総CE	0,0000000	12,8050228
GlcCer(d18:1/26:1)/総CE	0,0000000	29,5576923
PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O	0,0000000	26,0723978
PS O-16:1/18:2-アルキル/総PS O	0,0000000	26,0723978
PS O-18:2/16:0-アルケニル/総PS O	0,0000000	28,7826715
Cer(d18:1/24:1)/総PC	0,0000000	38,6612692
PC 16:0/16:0/総PC	0,0000000	26,1328496
LacCer(d18:1/20:0)/総PC	0,0000000	55,3076855
Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4	0,0000000	52,6701270
Cer(d18:1/20:0)/総PC	0,0000000	40,0940286
LacCer(d18:1/18:0)/総PC	0,0000000	53,5855166
Cer(d18:1/18:0)/総PC	0,0000000	48,2586905
Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4	0,0000000	65,7060860
Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:1	0,0000000	34,2415459
PS O-18:0/18:2-アルケニル (PS O-18:1/18:2-アルキル)/総PS O	0,0000000	18,7146206
総LacCer/総PC	0,0000001	40,0389043
Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:3	0,0000001	39,6033049
Cer(d18:1/22:0)/総PC	0,0000001	31,3604924
Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4	0,0000001	55,6619154
LacCer(d18:1/22:0)/総PC	0,0000001	48,7385500
LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3	0,0000001	57,2475183
Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3	0,0000002	53,4975004
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3	0,0000002	56,3125345
LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:3	0,0000002	58,4642532
Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4	0,0000002	42,5755107
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1	0,0000004	50,6042672
Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:1	0,0000004	37,9852355
LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1	0,0000004	46,3528827
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1	0,0000004	49,6378601
Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1	0,0000004	42,1348344
Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:4	0,0000005	55,4207048
Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4	0,0000005	40,7129933
Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3	0,0000005	44,8451813
LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:0/18:1	0,0000006	50,0860210
Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1	0,0000006	35,2897482
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2	0,0000007	47,4807020
Cer(d18:1/24:1)/総LPC	0,0000007	37,5873387
総Cer/総PC	0,0000007	28,8638001
Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4	0,0000007	46,2204972
LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:1	0,0000007	47,3110220

【００７１】

LacCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3	0,0000007	55,5925567
LacCer(d18:1/24:1)/総PC	0,0000008	56,5726916
Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:1	0,0000008	38,3563305
Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:3	0,0000013	39,6802706
LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4	0,0000013	57,8428560
LacCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1	0,0000014	45,2070855
LacCer(d18:1/22:0)/PC 18:0/20:3	0,0000014	50,7183795
Cer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1	0,0000016	40,1833717
LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:2	0,0000017	46,5169450
Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3	0,0000018	33,7513783
負の相関関係		
Cer(d18:0/22:0)/総CE	0,0000000	−11,7767698
Cer(d18:0/24:0)/総CE	0,0000000	−18,9531828
Cer(d18:0/24:1)/総CE	0,0000000	−1,2444181
CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)	0,0000000	−35,9591235
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)	0,0000004	−36,1288066
CE 18:3/総Cer	0,0000021	−30,3105704
CE 18:3/PC 16:0/16:0	0,0000028	−30,4716021
CE 18:3/LacCer(d18:1/20:0)	0,0000028	−44,3063424
CE 20:3/Cer(d18:1/24:1)	0,0000034	−28,1216690
CE 18:3/PS O−16:0/18:2−アルケニル	0,0000036	−38,5094276
CE 18:3/PS O−16:1/18:2−アルキル	0,0000036	−38,5094276
CE 18:3/総LacCer	0,0000037	−34,1308012
CE 18:3/Cer(d18:1/20:0)	0,0000037	−33,6203392
LPC 18:2/LacCer(d18:1/20:0)	0,0000040	−41,6604394
Cer(d18:0/24:0)/総Cer	0,0000049	−31,4531758
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)	0,0000052	−40,2960344
Cer(d18:0/24:0)/PS O−16:0/18:2−アルケニル	0,0000059	−40,8329837
Cer(d18:0/24:0)/PS O−16:1/18:2−アルキル	0,0000059	−40,8329837
Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)	0,0000064	−32,1886967
Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)	0,0000067	−37,0287234
Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)	0,0000071	−36,5400374
CE 14:0/Cer(d18:1/24:1)	0,0000076	−29,9054883
CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)	0,0000079	−32,5598715
CE 18:3/Cer(d18:1/18:0)	0,0000082	−38,1543108
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/20:0)	0,0000087	−35,4631184
CE 18:3/GlcCer(d18:1/20:0)	0,0000087	−36,4665498
CE 18:3/Cer(d18:1/22:0)	0,0000101	−30,6595286
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)	0,0000105	−32,4086711
Cer(d18:0/22:0)/PS O−16:0/18:2−アルケニル	0,0000114	−37,4226868
Cer(d18:0/22:0)/PS O−16:1/18:2−アルキル	0,0000114	−37,4226868
CE 18:3/PC O−34:1	0,0000122	−33,4941413
CE 18:3/総CE	0,0000151	−20,2882080

【００７２】

PC 16:0/20:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,0000154	-29,5280580
PC 16:0/20:3/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,0000154	-29,5280580
PC 18:1/18:2/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,0000155	-23,7129392
PC 18:1/18:2/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,0000155	-23,7129392
Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)	0,0000165	-31,5266149
CE 18:3/LacCer(d18:1/22:0)	0,0000174	-37,1525849
LPC 18:2/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,0000175	-30,3450779
LPC 18:2/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,0000175	-30,3450779
CE 17:1/Cer(d18:1/24:1)	0,0000186	-24,8594478
CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)	0,0000188	-19,2509390
CE 18:3/GlcCer(d18:1/18:0)	0,0000221	-35,5601491
CE 18:3/LacCer(d18:1/18:0)	0,0000326	-37,4416706
CE 18:3/PS O-16:0/18:1-アルケニル (PS O-16:1/18:1-アルキル)	0,0000326	-34,1672013
CE 18:3/Cer(d18:1/24:0)	0,0000331	-27,4645341
Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/22:0)	0,0000377	-28,0899033
LPC 16:0/LacCer(d18:1/20:0)	0,0000391	-35,6188222
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0)	0,0000446	-34,6695918
総LPC/総LacCer	0,0000469	-26,0881987

【００７３】

5b）LURIC調査でp-値により分類したスタチン治療非実施対象者の有意な脂質対脂質比

脂質名/脂質名 正の相関関係	p-値	%変動
GlcCer(d18:1/26:0)/総CE	0,000000	13,329316
GlcCer(d18:1/26:1)/総CE	0,000000	35,356592
PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O	0,000000	26,426208
PS O-16:1/18:2-アルキル/総PS O	0,000000	26,426208
PS O-18:2/16:0-アルケニル/総PS O	0,000000	29,590682
Cer(d18:1/24:1)/総PC	0,000000	43,040800
Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4	0,000000	59,876132
Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4	0,000000	46,504629
Cer(d18:1/20:0)/総PC	0,000000	46,216544
PC 16:0/16:0/総PC	0,000000	28,139641
総DAG/総LPC	0,000000	57,426180
Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4	0,000000	73,073704
Cer(d18:1/18:0)/総PC	0,000000	53,769121
Cer(d18:1/22:0)/総PC	0,000000	34,704834
Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4	0,000000	47,860118
Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4	0,000000	64,045788
LacCer(d18:1/20:0)/総PC	0,000000	55,686130

【００７４】

Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:4	0,000000	61,943925
Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4	0,000000	53,941480
Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:1	0,000000	35,646899
Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:3	0,000000	44,382440
Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3	0,000001	61,224227
Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3	0,000001	52,891307
Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:1	0,000001	42,115354
Cer(d18:1/22:0)/PC 18:0/20:4	0,000001	36,949978
Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1	0,000004	47,396000
SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)/総PC O	0,000004	39,660537
PC O-32:0 (KDdiA-PC)/総PC O	0,000005	46,418572
Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1	0,000005	37,704904
Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:1	0,000005	40,092181
Cer(d18:1/24:1)/PC 18:1/18:1	0,000005	38,720001
Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1	0,000006	44,307054
LacCer(d18:1/18:0)/総PC	0,000006	50,539560
Cer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1	0,000006	44,664936
Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/18:1	0,000006	54,563687
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4	0,000007	66,072520
Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:3	0,000007	44,320399
LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3	0,000008	56,972652
Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3	0,000008	37,291136
PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4	0,000009	42,512740
PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PC	0,000009	53,059092
PS O-16:1/18:2-アルキル/総PC	0,000009	53,059092
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3	0,000009	55,403274
総Cer/総PC	0,000011	29,949121
総LacCer/総PC	0,000012	37,815865
総DAG/総PC	0,000012	57,897424
Cer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:1	0,000012	49,427440
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2	0,000013	48,432788
総DAG/総PC O	0,000014	52,258466
Cer(d18:1/24:1)/総LPC	0,000014	38,684740
負の相関関係	p-値	%変動
Cer(d18:0/22:0)/総CE	0,000000	-6,628640
Cer(d18:0/24:0)/総CE	0,000000	-13,307278
DAG 16:0/18:1/総DAG	0,000000	-17,305276
CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)	0,000000	-37,975733
CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)	0,000001	-23,257135
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)	0,000003	-36,760563
CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)	0,000004	-28,636879
CE 20:3/Cer(d18:1/24:1)	0,000007	-30,787067
CE 14:0/Cer(d18:1/24:1)	0,000008	-32,409429

【００７５】

Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)	0,000011	−34,086320
CE 20:4/Cer(d18:1/18:0)	0,000017	−31,313949
CE 18:3/LacCer(d18:1/20:0)	0,000017	−45,652383
CE 18:3/Cer(d18:1/20:0)	0,000019	−34,938575
CE 17:1/Cer(d18:1/24:1)	0,000020	−27,626744
CE 18:3/Cer(d18:1/18:0)	0,000022	−39,797182
CE 18:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,000023	−40,724368
CE 18:3/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,000023	−40,724368
CE 18:3/PC O-34:1	0,000025	−36,379680
CE 18:3/総DAG	0,000025	−40,454303
CE 18:3/PC 16:0/16:0	0,000026	−31,169278
CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)	0,000027	−23,500781
Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)	0,000031	−38,447200
CE 18:3/総Cer	0,000034	−30,424215
Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,000045	−37,930990
Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,000045	−37,930990
LPC 18:2/LacCer(d18:1/20:0)	0,000045	−40,925010
PC 18:0/20:4/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,000046	−31,467609
PC 18:0/20:4/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,000046	−31,467609
PC 16:0/20:4/総DAG	0,000046	−36,637600
CE 16:0/Cer(d18:1/18:0)	0,000047	−26,423623
Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)	0,000051	−32,923442
PC 16:0/20:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,000051	−30,612669
PC 16:0/20:3/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,000051	−30,612669
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)	0,000052	−41,966868
CE 17:1/Cer(d18:1/18:0)	0,000062	−30,441023
CE 20:4/LacCer(d18:1/20:0)	0,000062	−34,937892
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/20:0)	0,000077	−36,424116
CE 18:3/GlcCer(d18:1/20:0)	0,000078	−38,775015
PC 16:0/20:4/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,000079	−31,649115
PC 16:0/20:4/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,000079	−31,649115
Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,000082	−40,069396
Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,000082	−40,069396
Cer(d18:0/24:0)/総Cer	0,000091	−30,775984
Cer(d18:0/22:0)/総DAG	0,000096	−39,183597
CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)	0,000101	−32,942871
PC 18:1/18:2/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,000106	−24,667433
PC 18:1/18:2/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,000106	−24,667433
CE 18:3/Cer(d18:1/22:0)	0,000109	−30,876034
CE 14:0/Cer(d18:1/18:0)	0,000117	−35,001327
PC 18:0/20:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,000119	−29,825217

【００７６】
表6：p-値によって分類したLURIC調査の有意な脂質対臨床比。正及び負の相関関係の両方について脂質名及び臨床測定、p-値及びパーセンテージ変動が提示される。表6aは全ての調査対象者から得られた有意な脂質を示す。スタチン治療を受けていない対象者の有意な脂質は表6bに列挙される。

6a）LURIC調査でp-値により分類した全調査対象者の有意な脂質対臨床比

脂質名/臨床測定	p−値	%変動
正の相関関係		
LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A−I (mg/dL)	0,00000	43,04967
LacCer(d18:1/20:0)/総コレステロール (EDTA) (mg/dL)	0,00000	41,46919
LacCer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00000	32,24669
LacCer(d18:1/20:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	0,00001	54,05564
LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A−I (mg/dL)	0,00001	32,96039
Cer(d18:1/18:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	0,00001	40,06643
Cer(d18:1/18:0)/総コレステロール (EDTA) (mg/dL)	0,00002	31,56099
LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00002	37,03057
Cer(d18:1/20:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	0,00003	34,46408
Cer(d18:1/20:0)/総コレステロールEDTA) (mg/dL)	0,00003	25,23403
LacCer(d18:1/18:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	0,00004	52,60972
LacCer(d18:1/24:1)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	0,00004	60,79934
LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00004	29,83861
Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A−I (mg/dL)	0,00004	31,35691
LacCer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00005	38,87517
Cer(d18:1/24:1)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	0,00005	32,27486
LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00006	39,32664
LacCer(d18:1/22:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	0,00006	49,54525
LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A−I (mg/dL)	0,00007	41,61371
LacCer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00007	36,35465
総LacCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00008	23,69633
Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A−I (mg/dL)	0,00008	37,38237
Cer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00011	21,94547
Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A−I (mg/dL)	0,00011	27,12684
Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00017	27,27914
LacCer(d18:1/20:0)/総−c/HDL−c	0,00018	33,48550
LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A−I (mg/dL)	0,00018	36,33201
総LacCer/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	0,00022	38,52220
LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00022	33,98045
LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00022	33,69302
LacCer(d18:1/22:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00024	29,19905
総LacCer/アポリポタンパク質A−I (mg/dL)	0,00025	25,87122
PC O−32:0 (KDdiA−PC)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	0,00029	48,31010
LacCer(d18:1/20:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00031	31,95659
Cer(d18:1/22:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	0,00037	28,23304
総Cer/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	0,00043	26,80115
LacCer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00050	24,24011
Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00052	20,79615
LacCer(d18:1/22:0)/総−c/HDL−c	0,00061	27,84411
総LacCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00065	20,63257
PC O−34:1/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	0,00066	38,80785

【００７７】

PC O-32:0 (KDdiA-PC)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00066	36,57664
Cer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00067	30,67863
LacCer(d18:1/18:0)/総-c/HDL-c	0,00073	30,67436
PS O-18:2/16:0-アルケニル/HDL コレステロール (EDTA) (mg/dL)	0,00073	57,54661
LacCer(d18:1/18:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00079	38,04132
Cer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	0,00083	28,51323
Cer(d18:1/18:0)/HDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)	0,00085	36,16483
Cer(d18:1/18:0)/総-c/HDL-c	0,00087	21,75165
LacCer(d18:1/20:0)/アポA1/アポB	0,00090	32,36387
負の相関関係		
CE 18:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00016	-25,31907
CE 18:3/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00026	-23,67665
CE 18:3/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00052	-27,21759
CE 18:3/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00054	-23,09816
CE 18:3/LDL-c/HDL-c	0,00060	-31,33346
CE 18:3/アポA1/アポB	0,00068	-27,55825
CE 18:3/総-c/HDL-c	0,00070	-27,28733
CE 18:3/HDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)	0,00072	-24,04060
Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00181	-26,25271
CE 14:0/LDL-c/HDL-c	0,00241	-27,07756
Cer(d18:0/24:0)/総コレステロール (EDTA) (mg/dL)	0,00281	-24,73116
Cer(d18:0/24:0)/総-c/HDL-c	0,00347	-27,84469
CE 14:0/総-c/HDL-c	0,00356	-23,22809
PC 16:0/20:3/総-c/HDL-c	0,00364	-19,07121
CE 14:0/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00375	-19,76414
総PC/LDL-c/HDL-c	0,00402	-21,24583
Cer(d18:0/24:0)/LDL-c/HDL-c	0,00502	-33,76759
総PC/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00513	-12,91145
総PC/total-c/HDL-c	0,00535	-16,13350
CE 20:3/LDL-c/HDL-c	0,00547	-21,16631
PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00576	-15,39247
PC 16:0/20:4/総-c/HDL-c	0,00682	-18,06323
Cer(d18:0/22:0)/LDL-c/HDL-c	0,00748	-29,05891
Total PC/total cholesterol (EDTA) (mg/dL)	0,00760	-10,60231
Cer(d18:0/22:0)/total-c/HDL-c	0,00765	-23,72182
PC 16:0/20:3/LDL-c/HDL-c	0,00784	-22,56336
PC 18:0/20:3/総-c/HDL-c	0,00794	-17,83335
CE 14:0/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00816	-17,44260
CE 20:3/総-c/HDL-c	0,00819	-17,34055
PC 16:0/20:4/LDL-c/HDL-c	0,00828	-21,49898
CE 17:1/LDL-c/HDL-c	0,00832	-21,33179
CE 14:0/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00832	-20,55966

【００７８】

Cer(d18:0/24:0)/LDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)	0,00848	−30,08563
LPC 18:2/LDL−c/HDL−c	0,00873	−21,70580
総LPC/LDL−c/HDL−c	0,00881	−20,39287
PC 18:0/20:3/LDL−c/HDL−c	0,00947	−22,19538
Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質A−I (mg/dL)	0,01052	−22,39254
Cer(d18:0/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,01094	−21,02661
CE 20:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,01105	−15,18746
PC 16:0/20:4/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,01131	−13,37554
総LPC/総−c/HDL−c	0,01183	−16,82334
LPC 18:2/アポA1/アポB	0,01189	−19,23316
PC 16:0/20:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,01273	−15,11848
CE 16:1/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,01456	−26,99397
Cer(d18:0/24:0)/HDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)	0,01507	−23,10073
CE 16:1/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,01581	−29,68280
PC 18:0/18:1/LDL−c/HDL−c	0,01581	−25,72002
CE 20:5/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,01584	−23,45029
CE 20:5/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,01619	−27,03163
LPC 18:2/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,01648	−17,26480

【００７９】
6b) LURIC調査でp-値により分類したスタチン治療非実施対象者の有意な脂質対臨床比

脂質名/臨床測定	p−値	%変動
正の相関関係		
Cer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00000	38,78716
Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00000	35,29473
Cer(d18:1/18:0)/総コレステロール (EDTA) (mg/dL)	0,00000	44,87416
Cer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00000	31,81230
Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00000	41,46939
Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A−I (mg/dL)	0,00000	43,22923
Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A−I (mg/dL)	0,00000	36,15491
LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A−I (mg/dL)	0,00001	47,52465
Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A−I (mg/dL)	0,00001	49,43693
LacCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00001	47,43498
Cer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00001	26,21569
LacCer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00001	36,57029
Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00001	29,03655
LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A−I (mg/dL)	0,00001	35,92744
Cer(d18:1/18:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	0,00002	45,88769
Cer(d18:1/20:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	0,00002	41,38147
LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00002	43,58427
総Cer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00002	22,69184
総DAG/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	0,00003	42,61436

【００８０】

LacCer(d18:1/20:0)/LDL コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00003	42,53680
Cer(d18:1/18:0)/総-c/HDL-c	0,00003	32,87649
Cer(d18:1/24:1)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	0,00004	37,38060
Cer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00004	44,64484
LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00004	35,19942
Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00005	24,23877
LacCer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00006	43,51653
LacCer(d18:1/20:0)/HDL コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00006	45,00931
総LacCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00007	27,38505
Cer(d18:1/18:0)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00008	50,71310
Cer(d18:1/24:1)/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00008	36,69128
LacCer(d18:1/20:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	0,00009	53,20068
LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00009	42,74199
Cer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c	0,00010	26,38965
LacCer(d18:1/22:0)/LDL コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00010	31,99739
Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00011	28,85911
LacCer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	0,00013	64,74061
総Cer/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00015	21,06506
総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00016	25,36811
Cer(d18:1/16:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00016	27,48182
LacCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00017	41,35186
Cer(d18:1/20:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00018	35,64759
LacCer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00019	42,30922
LacCer(d18:1/22:0)/HDL コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00020	33,63345
LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00022	44,38352
Cer(d18:1/18:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00023	42,34532
総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00031	28,05057
総LacCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00035	24,82894
Cer(d18:1/22:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	0,00039	32,11726
LacCer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c	0,00040	37,19117
Cer(d18:1/16:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00042	30,73655
負の相関関係		
CE 18:3/アポA1/アポB	0,00213	-27,06449
CE 18:3/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00385	-21,63982
CE 18:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00576	-21,66212
CE 18:3/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,00593	-20,58905
CE 18:3/HDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)	0,00621	-21,44255
CE 18:3/総-c/HDL-c	0,01166	-23,94433
CE 18:3/LDL-c/HDL-c	0,01395	-25,96634
CE 18:3/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,01410	-22,13225
CE 14:0/総-c/HDL-c	0,02379	-20,97683
CE 14:0/LDL-c/HDL-c	0,03038	-22,86773

【０ ０ ８ １】

Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,03428	−21,10483
CE 14:0/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,03640	−16,53355
Cer(d18:0/24:0)/総-c/HDL-c	0,04122	−23,22174
Cer(d18:0/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	0,04309	−19,71324
CE 14:0/アポA1/アポB	0,04354	−18,62921
CE 16:1/アポA1/アポB	0,04511	−23,73367

【００８２】

測定される脂質のバイオマーカーとして能力はまた、各脂質の感度及び特異性の値並びに他の脂質又はこれまでのバイオマーカー（例えばLDL-C及びアポリポタンパク質）に対するそれらの比率を計算することによって判定した。このROC曲線解析は、CVD合併症の予測について60％を超えるか、60％に等しい感度及び特異性を有する多数のバイオマーカー候補を明らかにした（表7－9）。

【００８３】

表7：上位の感度及び特異性によって分類したLURIC調査の有意な脂質

表7aは全ての調査対象者から得られた有意な脂質を示す。スタチン治療を受けていない対象者の有意な脂質は表7bに列挙される。

7a）LURIC調査で上位の感度及び特異性によって分類した全調査対象者の有意な脂質

脂質名	感度	特異性	%変動
正の相関関係			
LacCer(d18:1/20:0)	66,03774	63,70370	29,52421
総LacCer	63,15789	60,12270	13,83938
Cer(d18:1/24:1)	61,40351	60,12270	14,88898
負の相関関係			
総PC	71,92982	63,29114	−16,07367
PC 16:0/20:3	71,42857	60,75949	−18,78110
総LPC	70,17544	60,75949	−17,02070
PC 18:0/20:3	66,03774	63,05732	−17,20664
LPC 18:1	64,91228	60,12658	−14,45827
SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)	63,79310	60,50955	−10,49341
Cer(d18:0/22:0)	61,40351	61,34969	−22,37263
PC 16:0/18:2	61,40351	60,12658	−8,30551
PC 16:0/22:6	60,37736	61,14650	−16,65050

【００８４】

7b）LURIC調査で上位の感度及び特異性によって分類したスタチン治療非実施対象者の有意な脂質

脂質名	感度	特異性	%変動
正の相関関係			
LacCer(d18:1/20:0)	70,45455	60,00000	29,52421
Cer(d18:1/24:1)	69,56522	60,34483	14,88898
Cer(d18:1/20:0)	65,21739	64,65517	17,32385
Cer(d18:1/22:0)	60,86957	62,93103	10,65433
GlcCer(d18:1/24:1)	60,86957	62,06897	12,75066
LacCer(d18:1/22:0)	60,00000	61,76471	22,75541
負の相関関係			
総PC	69,56522	61,60714	−16,07367
PC 16:0/20:3	64,44444	60,71429	−18,78110
SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)	63,82979	60,71429	−10,49341
LPC 18:1	63,04348	60,71429	−14,45827
総LPC	63,04348	60,71429	−17,02070
PC O-40:3	60,97561	60,43956	−1,88354
PC 16:0/20:4	60,86957	60,71429	−18,06547

【００８５】

表８：上位の感度及び特異性によって分類したLURIC調査の有意な脂質対脂質比の表

表8aは全ての調査対象者から得られた有意な脂質を示す。スタチン治療を受けていない対象者の有意な脂質は表8bに列挙される。

8a）LURIC調査で上位の感度及び特異性によって分類した全調査対象者の有意な脂質対脂質比

脂質名/脂質名	感度	特異性	%変動
正の相関関係			
PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O	98,24561	63,92405	26,07240
PS O-16:1/18:2-アルキル/総PS O	98,24561	63,92405	26,07240
PS O-18:2/16:0-アルケニル/総PS O	85,45455	70,66667	28,78267
LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3	80,39216	65,11628	57,24752
CE 18:2/CE 18:3	79,31034	60,37736	26,34366
LacCer(d18:1/20:0)/総LPC	78,84615	61,24031	53,68111
LacCer(d18:1/20:0)/総PC	78,84615	64,34109	55,30769
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3	77,08333	60,15625	56,31253
Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2	75,92593	63,69427	48,79017
CE 16:0/CE 18:3	75,86207	60,37736	25,64615
LacCer(d18:1/20:0)/総SM	75,47170	60,60606	29,12486
Cer(d18:1/16:0)/総PC	75,00000	61,14650	32,91697
Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4	75,00000	63,05732	65,70609
Cer(d18:1/18:0)/Total LPC	75,00000	61,14650	45,10211
Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)	75,00000	62,42038	36,77357

【００８６】

Cer(d18:1/24:1)/総LPC	75,00000	63,05732	37,58734
Cer(d18:1/24:1)/総PC	75,00000	60,50955	38,66127
LacCer(d18:1/18:0)/総LPC	75,00000	60,13072	55,13308
LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/17:1-OH)	75,00000	62,60163	36,30844
LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/18:0)	75,00000	62,60163	36,30844
総Cer/総PC	75,00000	63,92405	28,86380
LacCer(d18:1/24:0)/総LPC	74,54545	61,94030	36,27249
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:2/18:2	74,46809	60,31746	47,81762
PC 16:0/16:0/総PC	73,68421	65,18987	26,13285
Cer(d18:1/22:0)/総PC	73,21429	61,78344	31,36049
GlcCer(d18:1/20:0)/総PC	73,21429	60,50955	36,81380
LacCer(d18:1/16:0)/総LPC	73,21429	60,50955	26,35547
LacCer(d18:1/18:0)/総PC	73,21429	61,43791	53,58552
LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)	73,21429	60,00000	30,07361
総LacCer/総PC	73,21429	60,50955	40,03890
LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1	73,07692	62,01550	46,35288
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2	73,07692	60,46512	47,48070
Cer(d18:1/26:0)/PC O-40:0	72,72727	62,22222	9,97951
LacCer(d18:1/22:0)/総LPC	72,72727	64,92537	41,61463
LacCer(d18:1/24:1)/総LPC	72,72727	60,44776	45,29327
PC O-18:0/18:2-alkyl/PC O-36:5	72,72727	61,18421	25,99402
PC O-32:0 (KDdiA-PC)/PC O-38:5	72,54902	61,36364	34,00112
Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2	72,22222	61,78344	41,72749
LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3	72,22222	66,41791	51,38070
LacCer(d18:1/24:0)/PC 16:0/20:3	72,22222	61,19403	39,48118
Cer(d18:1/24:1)/総CE	71,92982	61,39241	31,32927
PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4	71,92982	61,39241	38,61464
PC 16:0/18:2/総PC	71,92982	60,75949	8,88941
総LacCer/総PC O	71,92982	60,24845	17,49430
Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1	71,42857	63,69427	30,55279
Cer(d18:1/18:0)/LPC 16:0	71,42857	61,14650	40,41256
Cer(d18:1/18:0)/LPC 18:1	71,42857	61,78344	45,33865
GlcCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4	71,42857	60,50955	46,04915
LacCer(d18:1/24:1)/総PC O	71,42857	60,14493	21,09716
CE 19:1/Cer(d18:0/22:0)	71,15385	60,14493	39,21301

【００８７】

負の相関関係			
CE 18:3/LacCer(d18:1/20:0)	84,90566	62,87879	−44,30634
CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)	80,70175	60,12658	−35,95912
Cer(d18:0/24:0)/総Cer	80,70175	60,12270	−31,45318
LPC 18:2/LacCer(d18:1/20:0)	80,00000	64,34109	−41,66044
CE 18:3/総CE	79,31034	61,00629	−20,28821
GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)	79,16667	61,40351	−23,71130
CE 16:1/Cer(d18:1/20:0)	78,94737	61,39241	−33,84979
CE 16:1/Cer(d18:1/24:1)	77,19298	61,39241	−36,17234
CE 16:1/LacCer(d18:1/18:0)	77,19298	60,38961	−37,93756
CE 18:3/Cer(d18:1/20:0)	77,19298	60,75949	−33,62034
LPC 18:1/LacCer(d18:1/20:0)	76,92308	63,56589	−34,40451
CE 18:3/LacCer(d18:1/22:0)	76,78571	61,02941	−37,15258
CE 16:1/CE 19:1	75,47170	60,86957	−66,77151
CE 16:1/Cer(d18:1/18:0)	75,43860	61,39241	−39,42716
CE 16:1/LacCer(d18:1/16:0)	75,43860	60,12658	−30,53235
CE 16:1/総LacCer	75,43860	60,75949	−34,87060
CE 18:3/PC 16:0/16:0	75,43860	60,00000	−30,47160
CE 18:3/PS O−16:0/18:2−alkenyl	75,43860	60,64516	−38,50943
CE 18:3/PS O−16:1/18:2−alkyl	75,43860	60,64516	−38,50943
CE 18:3/総LacCer	75,43860	63,29114	−34,13080
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)	75,43860	66,25767	−32,40867
CE 16:1/LacCer(d18:1/22:0)	75,00000	61,02941	−37,29505
CE 16:1/LacCer(d18:1/24:0)	75,00000	60,29412	−36,84318
GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)	75,00000	60,86957	−20,64622
LPC 16:0/LacCer(d18:1/20:0)	75,00000	61,24031	−35,61882
総LPC/総LacCer	75,00000	61,78344	−26,08820
LPC 16:0/LacCer(d18:1/24:1)	74,54545	60,44776	−24,61533
CE 17:1/GlcCer(d18:1/24:1)	74,07407	60,25641	−24,94421
CE 16:1/GlcCer(d18:1/18:0)	73,68421	60,12658	−36,48698
CE 16:1/GlcCer(d18:1/20:0)	73,68421	60,75949	−38,30453
CE 16:1/PC 16:0/16:0	73,68421	60,64516	−29,10430
CE 18:1/総LacCer	73,68421	60,12658	−20,87773
CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)	73,68421	67,08861	−32,55987
CE 18:3/Cer(d18:1/22:0)	73,68421	61,39241	−30,65953
CE 20:3/Cer(d18:1/24:1)	73,68421	61,39241	−28,12167
Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)	73,68421	61,96319	−32,18870
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)	73,68421	63,80368	−40,29603
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)	73,68421	65,64417	−36,12881
Cer(d18:0/24:0)/GlcCer(d18:1/20:0)	73,68421	60,73620	−40,34621

【００８８】

CE 16:1/LacCer(d18:1/20:0)	73,58491	62,12121	−39,47654
CE 20:3/LacCer(d18:1/20:0)	73,58491	62,12121	−35,94789
CE 18:3/LacCer(d18:1/24:0)	73,21429	62,50000	−35,91095
CE 18:3/PS O−16:0/18:1−アルケニル (PS O−16:1/18:1−アルキル)	73,21429	60,64516	−34,16720
Cer(d18:0/22:0)/LacCer(d18:1/24:0)	73,21429	60,00000	−31,24173
Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)	73,21429	62,85714	−37,02872
LPC 16:0/総LacCer	73,21429	61,78344	−24,37341
SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1−OH)/総Cer	73,21429	61,14650	−13,97590
Cer(d18:0/24:0)/SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1−OH)	72,91667	60,00000	−44,87505
LPC 16:0/LacCer(d18:1/22:0)	72,72727	67,16418	−27,47521
CE 17:1/LacCer(d18:1/18:0)	72,22222	60,52632	−27,90709

【００８９】

8b) LURIC調査で上位の感度及び特異性によって分類したスタチン治療非実施対象者の有意な脂質対脂質比

脂質名/脂質名	感度	特異性	%変動
正の相関関係			
PS O−16:0/18:2−アルケニル/総PS O	97,82609	62,50000	26,42621
PS O−16:1/18:2−アルキル/総PS O	97,82609	62,50000	26,42621
PS O−18:2/16:0−アルケニル/総PS O	88,63636	72,64151	29,59068
Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2	81,39535	62,16216	51,68188
CE 18:2/CE 18:3	80,85106	60,52632	24,84398
Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4	80,00000	62,16216	73,07370
Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:2	80,00000	60,36036	27,45405
Cer(d18:1/24:1)/総LPC	80,00000	62,16216	38,68474
Cer(d18:1/24:1)/総PC	80,00000	62,16216	43,04080
LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4	79,06977	68,42105	82,44735
LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3	78,57143	64,21053	56,97265
Cer(d18:1/16:0)/総PC	77,77778	60,36036	34,07762
Cer(d18:1/18:0)/LPC 18:1	77,77778	60,36036	45,52166
Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1−OH)	77,77778	60,17699	32,27927
Cer(d18:1/24:1)/PC O−40:3	77,50000	60,43956	20,46959
LacCer(d18:1/20:0)/総LPC	76,74419	60,00000	49,56627
LacCer(d18:1/20:0)/総PC	76,74419	63,15789	55,68613
Cer(d18:1/18:0)/総CE	76,08696	60,17699	49,43112
Cer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1−OH)	76,08696	60,71429	28,98221
Cer(d18:1/20:0)/総PC O	76,08696	60,86957	29,01076
Cer(d18:1/24:1)/総CE	76,08696	60,17699	39,34990

【００９０】

PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PC O	76,08696	61,60714	20,69456
PS O-16:1/18:2-アルキル/総PC O	76,08696	61,60714	20,69456
Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1	75,55556	60,36036	26,36925
Cer(d18:1/18:0)/総LPC	75,55556	63,06306	44,40414
Cer(d18:1/22:0)/総PC	75,55556	63,06306	34,70483
総Cer/総PC	75,55556	61,60714	29,94912
LacCer(d18:1/20:0)/総SM	75,00000	61,61616	27,48798
LacCer(d18:1/24:0)/総LPC	75,00000	67,01031	34,46432
PS O-18:2/16:0-アルケニル/総PC O	75,00000	60,37736	21,65448
CE 16:0/CE 18:3	74,46809	61,40351	25,51627
CE 18:0/CE 18:3	74,46809	65,13761	29,77017
Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2	74,41860	60,36036	44,40272
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2	74,41860	64,21053	48,43279
LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/17:1-OH)	74,41860	60,86957	34,96305
LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/18:0)	74,41860	60,86957	34,96305
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3	74,35897	62,76596	55,40327
Cer(d18:1/18:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)	73,91304	74,10714	34,95249
Cer(d18:1/18:0)/SM (d18:1/17:2-OH)	73,91304	60,00000	25,13954
Cer(d18:1/18:0)/SM (d18:1/18:1)	73,91304	60,00000	25,13954
Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)	73,91304	60,71429	29,95139
PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4	73,91304	60,71429	42,51274
Cer(d18:1/20:0)/総LPC	73,33333	61,26126	36,63159
Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4	73,33333	62,16216	59,87613
Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:2	73,33333	62,16216	29,37710
Cer(d18:1/24:1)/PC 18:1/18:2	73,33333	61,26126	36,88389
Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/17:1-OH)	73,33333	64,42308	23,41916
Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/18:0)	73,33333	64,42308	23,41916
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1	73,17073	62,10526	50,18761
LacCer(d18:1/20:0)/総CE	72,72727	62,62626	53,71776
負の相関関係			
DAG 16:0/18:1/総DAG	88,88889	61,16505	-17,30528
CE 18:3/LacCer(d18:1/20:0)	86,36364	66,66667	-45,65238
LPC 18:2/LacCer(d18:1/20:0)	82,92683	62,10526	-40,92501
CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)	82,60870	61,06195	-37,97573
GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)	80,48780	64,77273	-26,83109
CE 14:0/総DAG	80,00000	61,16505	-39,38279
CE 18:3/総CE	78,72340	62,28070	-19,58872
PC 18:0/20:3/PS O-16:0/18:2-アルケニル	78,57143	60,36036	-29,82522
PC 18:0/20:3/PS O-16:1/18:2-アルキル	78,57143	60,36036	-29,82522

【００９１】

CE 16:1/Cer(d18:1/24:1)	78,26087	61,06195	−37,53854
CE 18:3/PS O−16:0/18:2−アルケニル	78,26087	60,90909	−40,72437
CE 18:3/PS O−16:1/18:2−アルキル	78,26087	60,90909	−40,72437
CE 18:3/総LacCer	78,26087	60,17699	−32,64187
Cer(d18:0/24:0)/総Cer	78,26087	62,06897	−30,77598
GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)	78,04878	61,79775	−21,27116
CE 18:3/LacCer(d18:1/22:0)	77,77778	63,63636	−34,76187
CE 20:3/LacCer(d18:1/20:0)	77,27273	60,60606	−36,58675
PC O−40:3/PS O−18:2/16:0−アルケニル	76,92308	62,79070	−28,59638
LPC 18:1/LacCer(d18:1/20:0)	76,74419	60,00000	−33,84809
CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)	76,08696	61,06195	−23,25713
CE 16:1/Cer(d18:1/18:0)	76,08696	63,71681	−41,11023
CE 16:1/Cer(d18:1/20:0)	76,08696	66,37168	−34,98271
CE 16:1/GlcCer(d18:1/24:1)	76,08696	60,17699	−39,81218
CE 16:1/LacCer(d18:1/18:0)	76,08696	60,36036	−37,28535
CE 18:3/Cer(d18:1/20:0)	76,08696	63,71681	−34,93858
CE 18:3/Cer(d18:1/22:0)	76,08696	61,94690	−30,87603
Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)	76,08696	61,20690	−34,08632
Cer(d18:0/22:0)/総GlcCer	76,08696	60,34483	−28,95910
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/20:0)	76,08696	60,34483	−36,42412
PC 18:0/20:3/PS O−18:2/16:0−アルケニル	75,60976	60,95238	−29,83126
CE 16:1/LacCer(d18:1/24:0)	75,55556	60,60606	−36,83943
CE 18:3/LacCer(d18:1/24:0)	75,55556	60,60606	−37,84417
PC 18:1/18:2/総Cer	75,55556	60,71429	−19,58862
SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1−OH)/総DAG	75,55556	63,10680	−37,45206
SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1−OH)/総Cer	75,55556	61,94690	−11,07113
総CE/総DAG	75,55556	66,01942	−31,35698
総LPC/総LacCer	75,55556	69,36937	−23,44706
CE 16:1/CE 19:1	75,00000	60,82474	−56,18741
CE 20:5/LacCer(d18:1/20:0)	75,00000	61,61616	−37,54401
LPC 16:0/LacCer(d18:1/24:0)	75,00000	60,82474	−25,29458
CE 15:0/Cer(d18:1/20:0)	74,41860	60,57692	−21,94830
CE 16:0/Cer(d18:1/18:0)	73,91304	61,06195	−26,42362
CE 16:1/総LacCer	73,91304	63,71681	−33,50629
CE 18:2/Cer(d18:1/20:0)	73,91304	61,94690	−19,85408
CE 18:3/Cer(d18:1/24:0)	73,91304	61,40351	−28,00256
CE 18:3/GlcCer(d18:1/20:0)	73,91304	65,48673	−38,77502
CE 18:3/PC 16:0/16:0	73,91304	63,63636	−31,16928
CE 20:3/Cer(d18:1/24:1)	73,91304	61,06195	−30,78707
CE 20:4/GlcCer(d18:1/20:0)	73,91304	62,83186	−30,95570
CE 20:4/GlcCer(d18:1/24:1)	73,91304	61,06195	−28,82844

【００９２】
表9：上位の感度及び特異性によって分類したLURIC調査の有意な脂質対臨床比の表
表9aは全ての調査対象者から得られた有意な脂質を示す。スタチン治療を受けていない対象者の有意な脂質は表9bに列挙される。
9a）LURIC調査で上位の感度及び特異性によって分類した全調査対象者の有意な脂質対臨床比の表

脂質名/臨床測定	感度	特異性	%変動
正の相関関係			
LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	75,47170	61,48148	43,04967
Cer(d18:1/24:1)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	70,17544	60,73620	21,94547
Cer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	70,17544	60,12270	32,27486
LacCer(d18:1/20:0)/HDL コレステロール(EDTA) (mg/dL)	69,81132	62,22222	39,32664
LacCer(d18:1/20:0)/アポA1/アポB	67,92453	61,48148	32,36387
LacCer(d18:1/22:0)/HDL コレステロール(EDTA) (mg/dL)	67,85714	60,00000	29,19905
Cer(d18:1/16:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	66,66667	61,34969	28,51323
Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	66,66667	60,12270	14,20773
Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	66,66667	62,57669	18,05222
総Cer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	66,66667	65,85366	15,12131
LacCer(d18:1/20:0)/LDL-c/HDL-c	66,03774	60,74074	23,54484
LacCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	66,03774	62,96296	41,46919
LacCer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c	66,03774	60,00000	33,48550
Cer(d18:1/18:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	64,91228	60,73620	40,06643
Cer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	64,91228	61,34969	17,20335
Cer(d18:1/24:1)/総-c/HDL-c	64,91228	61,34969	13,34657
GlcCer(d18:1/24:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	64,91228	61,96319	17,04608
LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	64,91228	60,37736	41,61371
LacCer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	64,91228	61,00629	38,87517
総LacCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	64,91228	65,03067	23,69633
LacCer(d18:1/22:0)/アポA1/アポB	64,28571	62,85714	24,17423
LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	64,28571	62,85714	32,96039
LacCer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	64,28571	60,00000	32,24669
LacCer(d18:1/24:0)/アポA1/アポB	64,28571	62,14286	15,23336
LacCer(d18:1/20:0)/LDL コレステロール(EDTA) (mg/dL)	64,15094	61,48148	31,95659
LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	64,15094	60,00000	37,03057
PS O-18:2/16:0-アルケニル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	63,63636	63,33333	99,88127

【００９３】

Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	63,15789	60,12270	20,79615
Cer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	63,15789	61,96319	25,23403
Cer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	63,15789	60,12270	11,30545
Cer(d18:1/24:1)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	63,15789	60,12270	14,20759
PS O-16:0/18:2-アルケニル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	63,15789	63,29114	97,78843
PS O-16:1/18:2-alkyl/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	63,15789	63,29114	97,78843
総GlcCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	63,15789	60,73620	17,56924
総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	63,15789	61,34969	25,87122
総LacCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)	63,15789	61,96319	20,63257
LacCer(d18:1/24:1)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	62,50000	62,14286	60,79934
PS O-16:0/18:1-アルケニル(PS O-16:1/18:1-アルキル)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	62,50000	61,39241	65,88734
Cer(d18:1/20:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	61,40351	60,73620	34,46408
Cer(d18:1/22:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	61,40351	63,19018	28,23304
Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	61,40351	65,03067	27,12684
LacCer(d18:1/16:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	61,40351	64,41718	25,01312
LacCer(d18:1/18:0)/HDL コレステロール(EDTA) (mg/dL)	61,40351	60,37736	38,04132
LacCer(d18:1/18:0)/LDL コレステロール(EDTA) (mg/dL)	61,40351	64,15094	28,50180
LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	61,40351	61,00629	33,69302
LacCer(d18:1/18:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	61,40351	62,26415	52,60972
総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	61,40351	63,41463	19,09944
総GlcCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)	61,40351	60,12270	14,92180
総LacCer/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	61,40351	62,57669	38,52220
LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	60,71429	65,00000	29,83861
負の相関関係			
CE 18:3/総-c/HDL-c	67,24138	62,89308	-27,28733
LPC 18:2/アポリポタンパク質B (mg/dL)	65,45455	60,12658	-16,19596
総PC/アポリポタンパク質B (mg/dL)	64,91228	61,39241	-12,91145
総PC/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	64,91228	60,75949	-10,60231
CE 16:1/HDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)	63,79310	61,63522	-22,01197
CE 18:3/HDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)	63,79310	62,26415	-24,04060
CE 18:3/LDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)	63,79310	62,26415	-27,21759
LPC 18:2/LDL-c/HDL-c	63,63636	61,39241	-21,70580

【００９４】

総PC/総-c/HDL-c	63,15789	60,12658	-16,13350
PC 16:0/20:3/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	62,50000	62,65823	-11,45558
PC 16:0/20:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)	62,50000	60,12658	-15,11848
CE 16:1/アポリポタンパク質B (mg/dL)	62,06897	62,26415	-26,99397
CE 16:1/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	62,06897	60,37736	-24,28770
CE 18:3/LDL-c/HDL-c	62,06897	62,89308	-31,33346
CE 18:3/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	62,06897	60,37736	-23,09816
LPC 18:2/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	61,81818	60,75949	-16,07209
LPC 18:2/アポA1/アポB	61,81818	63,92405	-19,23316
PC 16:0/20:4/LDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)	61,40351	60,12658	-15,98292
PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	61,40351	60,75949	-12,23661
PC 16:0/20:4/総コレステロール (EDTA) (mg/dL)	61,40351	61,39241	-13,37554
総PC/LDL-c/HDL-c	61,40351	62,65823	-21,24583
PC 16:0/20:3/総-c/HDL-c	60,71429	61,39241	-19,07121
PC 18:0/20:4/アポA1/アポB	60,71429	62,02532	-13,36540
CE 18:3/アポA1/アポB	60,34483	60,37736	-27,55825
CE 18:3/アポリポタンパク質B (mg/dL)	60,34483	61,00629	-25,31907
CE 20:5/HDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	60,34483	60,37736	-23,45029
CE 20:5/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	60,34483	60,37736	-25,93288
LPC 18:2/LDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)	60,00000	62,02532	-17,26480
LPC 18:2/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	60,00000	62,65823	-14,92954

【００９５】
9b）LURIC調査で上位の感度及び特異性によって分類したスタチン治療非実施対象者の有意な脂質対臨床比

脂質名/臨床測定	感度	特異性	%変動
正の相関関係			
Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	82,60870	62,06897	18,05222
Cer(d18:1/24:1)/総コレステロール (EDTA) (mg/dL)	80,43478	61,20690	21,94547
LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	77,27273	67,00000	43,04967
Cer(d18:1/22:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	73,91304	60,34483	11,30545
総Cer/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	73,91304	62,39316	8,25598
総Cer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	73,91304	70,08547	15,12131
LacCer(d18:1/20:0)/HDL コレステロール(EDTA) (mg/dL)	72,72727	61,00000	39,32664
LacCer(d18:1/20:0)/アポA1/アポB	72,72727	60,00000	32,36387
Cer(d18:1/22:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	71,73913	61,20690	17,20335
Cer(d18:1/24:1)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	71,73913	61,20690	14,20759

【００９６】

Cer(d18:1/24:1)/総-c/HDL-c	71,73913	60,34483	13,34657
総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	71,73913	61,53846	19,09944
総Cer/アポリポタンパク質B (mg/dL)	71,73913	61,53846	12,34421
LacCer(d18:1/20:0)/LDL コレステロール(EDTA) (mg/dL)	70,45455	61,00000	31,95659
LacCer(d18:1/20:0)/LDL-c/HDL-c	70,45455	61,00000	23,54484
Cer(d18:1/20:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	69,56522	60,34483	18,51094
Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	69,56522	68,10345	20,79615
Cer(d18:1/20:0)/総コレステロール (EDTA) (mg/dL)	69,56522	71,55172	25,23403
Cer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c	69,56522	60,34483	14,96816
Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	69,56522	65,51724	14,20773
Cer(d18:1/24:0)/総コレステロール (EDTA) (mg/dL)	69,56522	60,68376	11,30123
Cer(d18:1/24:1)/LDL-c/HDL-c	69,56522	62,93103	5,34922
Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	69,56522	60,34483	27,12684
Cer(d18:1/24:1)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	69,56522	63,79310	32,27486
GlcCer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	69,56522	61,20690	17,03707
総DAG/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	68,88889	60,19417	15,46034
LacCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	68,18182	61,00000	41,46919
PC O-34:1/アポリポタンパク質B (mg/dL)	68,18182	60,00000	22,73127
Cer(d18:1/16:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	67,39130	62,06897	10,42412
Cer(d18:1/18:0)/総-c/HDL-c	67,39130	61,20690	21,75165
Cer(d18:1/18:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	67,39130	64,65517	40,06643
Cer(d18:1/24:0)/LDLコレステロール(EDTA) (mg/dL)	67,39130	62,39316	4,69599
Cer(d18:1/24:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	67,39130	61,53846	14,67208
GlcCer(d18:1/20:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	67,39130	60,34483	20,60005
総GlcCer/アポリポタンパク質B (mg/dL)	67,39130	60,34483	14,92180
総LacCer/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	67,39130	62,93103	23,69633
LacCer(d18:1/22:0)/アポA1/アポB	66,66667	61,76471	24,17423
LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	66,66667	60,78431	32,96039
LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	65,90909	61,00000	37,03057
LacCer(d18:1/20:0)/総-c/HDL-c	65,90909	62,00000	33,48550
Cer(d18:1/16:0)/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	65,21739	62,06897	28,51323
Cer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	65,21739	66,37931	21,04730
Cer(d18:1/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	65,21739	62,39316	9,26738

【０，０９７】

GlcCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	65,21739	60,34483	17,00627
GlcCer(d18:1/26:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	65,21739	61,60714	21,90520
LacCer(d18:1/16:0)/トリグリセリド (EDTA) (mg/dL)	65,21739	60,34483	25,01312
LacCer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	65,21739	61,40351	33,69302
LacCer(d18:1/18:0)/総コレステロール(EDTA) (mg/dL)	65,21739	62,28070	38,87517
PS O-16:0/18:2-アルケニル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	65,21739	61,60714	97,78843
PS O-16:1/18:2-アルキル/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	65,21739	61,60714	97,78843
負の相関関係			
CE 18:3/総-c/HDL-c	68,08511	62,28070	-27,28733
CE 18:3/LDL-c/HDL-c	63,82979	60,52632	-31,33346
CE 18:3/アポA1/アポB	61,70213	64,03509	-27,55825
CE 20:5/トリグリセリド(EDTA) (mg/dL)	61,70213	60,52632	-15,26342
PC O-38:6/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	60,86957	62,03704	-3,87776
総LPC/アポA1/アポB	60,86957	60,71429	-14,81039
総PC/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	60,86957	62,50000	-8,50761
PC 18:0/20:4/アポA1/アポB	60,00000	64,28571	-13,36540

【００９８】
本発明の好ましい脂質分子は以下のように選択された：a）生物学的な意義を有する蓋然性が高かったこと、b）好ましくは同様な態様を示す脂質ファミリーに属すること、c）意義がありかつ測定可能な濃度で発現されること、d）非常に有意なp-値及び良好なAUC-値（＞0.65）を有し、さらに大半のものについては％変動が実質的（＞20％）であること、及びe）種々の検査で有意であるように思われたこと。約15の脂質又は脂質比（それぞれ正又は負の相関関係を有する）が、主観的に全脂質クラスの偏りのない提示を担保しつつ、最高のp-値並びに最良の感度及び特異性を基準に選択された。感度及び特異性の閾値については、それぞれの閾値が60及び70に達した場合には注記を付した。好ましい実施態様の脂質、脂質-脂質比及び脂質-臨床比は表10－13に提示される。
【００９９】
表10：LURICサンプルセットから検出された有意な脂質から選択された好ましい実施態様の脂質

脂質名	p-値	%変動	感度	特異性
正の相関関係				
Cer(d18:1/20:0)	0,00004	28,00357		
LacCer(d18:1/20:0)	0,00010	32,91154	70,45455	60,00000
Cer(d18:1/24:1)	0,00039	23,37606	69,56522	60,34483
LacCer(d18:1/24:1)	0,00199	29,83279		
PS O-18:2/16:0-アルケニル	0,00432	33,81177		
PS O-16:1/18:2-アルキル	0,00590	32,17190		
総Cer	0,00932	15,44601		
総LacCer	0,01105	16,00541		
GlcCer(d18:1/24:1)		12,75066	60,86957	62,06897
LacCer(d18:1/22:0)	0,00046	22,75541		
Cer(d18:1/18:0)	0,00009	34,32550		
負の相関関係				
総PC	0,00921	-12,44220		
PC 16:0/20:4	0,02256	-14,96966		
Cer(d18:0/24:0)	0,03376	-21,87004		
総LPC	0,03443	-12,91576		
CE 14:0	0,01090	-21,01258		
CE 20:3	0,02157	-16,03606		
CE 17:1	0,02204	-15,93952		
PC 16:0/20:3		-18,78110	64,44444	60,71429
LPC 18:1		-14,45827	63,04348	60,71429
PC 18:0/20:3	0,00726	-17,20664		
PC 18:0/18:1	0,00765	-18,18002		
Cer(d18:0/22:0)	0,01158	-22,37263		

【０１００】
表11：LURICサンプルセットから検出された有意な脂質対脂質比から選択された好ましい実施態様

脂質名/脂質名	p-値	%変動	感度	特異性
正の相関関係				
GlcCer(d18:1/26:1)/総CE	0,000000	35,356592		
Cer(d18:1/24:1)/総PC	0,000000	43,040800		
Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4	0,000000	59,876132		
Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4	0,000000	64,045788		
LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3	0,000008	56,972652	80,39216	65,11628
総Cer/総PC	0,000011	29,949121		
総LacCer/総PC	0,000012	37,815865		
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2	0,000013	48,432788		
PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O		26,42621	97,82609	62,50000
Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4		73,07370	80,00000	62,16216
LacCer(d18:1/20:0)/総LPC		53,68111	78,84615	61,24031
LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4		82,44735	79,06977	68,42105
負の相関関係				
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)	0,000003	-36,760563		
Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)	0,000011	-34,086320		
DAG 16:0/18:1/総DAG		-17,30528	88,88889	61,16505
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)		-32,40867	75,43860	66,25767
Cer(d18:0/24:0)/総CE	0,0000000	-18,9531828		
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)	0,000003	-36,760563		
Cer(d18:0/24:0)/総Cer	0,0000049	-31,4531758		
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)	0,0000052	-40,2960344		
Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,0000059	-40,8329837		
Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)	0,0000067	-37,0287234		
Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)	0,0000071	-36,5400374		
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)	0,0000105	-32,4086711		
Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)	0,0000165	-31,5266149		
Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,000045	-37,930990		
Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,000045	-37,930990		
GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)		-26,83109	80,48780	64,77273
総LPC/総LacCer	0,0000469	-26,08820		
GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)		-21,27116	78,04878	61,79775

【０１０１】
表12：LURICサンプルセットの有意な脂質対臨床比から選択された好ましい実施態様

脂質名/臨床測定	p-値	%変動	感度	特異性
正の相関関係				
Cer(d18:1/20:0) /アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00000	43,22923		
Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00000	36,15491	69,56522	60,34483
LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00001	47,52465	77,27273	67,00000
総Cer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00016	25,36811		
総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00031	28,05057	71,73913	61,53846
Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00001	49,43693		
LacCer(d18:1/22:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00001	35,92744		
LacCer(d18:1/20:0)/HDL コレステロール (EDTA) (mg/dL)		39,32664	72,72727	61,00000
Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質B (mg/dL)		18,05222	82,60870	62,06897
負の相関関係				
Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,03428	-21,10483		
Cer(d18:0/24:0)/総コレステロール (EDTA) (mg/dL)	0,04309	-19,71324		
Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00181	-26,25271		
PC 16:0/20:4/アポリポタンパク質B (mg/dL)	0,00576	-15,39247		
Cer(d18:0/24:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,01052	-22,39254		

【０１０２】
表13：各カテゴリー（利用可能な場合）の上位候補を列挙する。最良の候補を以下の基準により選択した：t-検定のp-値＜＝0.05及び感度＞＝60％及び特異性＞＝60％

測定名称	p-値	%変動
正の相関関係		
Cer(d18:1/20:0)	0,00004	28,00357
LacCer(d18:1/20:0)	0,00010	32,91154
Cer(d18:1/24:1)	0,00039	23,37606
LacCer(d18:1/24:1)	0,00199	29,83279
LacCer(d18:1/22:0)	0,00046	22,75541
Cer(d18:1/18:0)	0,00009	34,32550
Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4	0,000000	59,876132
LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3	0,000008	56,972652
PS O-16:0/18:2-アルケニル/総PS O		26,42621
Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4	0,000000	73,073704
Cer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00000	43,22923
Cer(d18:1/24:1)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00000	36,15491
LacCer(d18:1/20:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00001	47,52465
総LacCer/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00031	28,05057
LacCer(d18:1/20:0)/HDLコレステロール (EDTA) (mg/dL)		39,32664
Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質A-I (mg/dL)	0,00001	49,43693
負の相関関係		
PC 16:0/20:4	0,02256	-14,96966
Cer(d18:0/24:0)	0,03376	-21,87004
GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)		-26,83109
DAG 16:0/18:1/総DAG		-17,30528
Cer(d18:0/24:0)/総Cer		-31,45318
総LPC/総LacCer		-26,08820
GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)		-21,27116
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)	0,0000004	-36,1288066
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)	0,0000052	-40,2960344
Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,0000059	-40,8329837
Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)	0,0000105	-32,4086711
Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-アルケニル	0,000045	-37,930990
Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-アルキル	0,000045	-37,930990
Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)	0,0000067	-37,0287234

リピドーム解析は、CVD合併症のための新規な血漿バイオマーカーの同定に有効であることが証明された。

【０１０３】

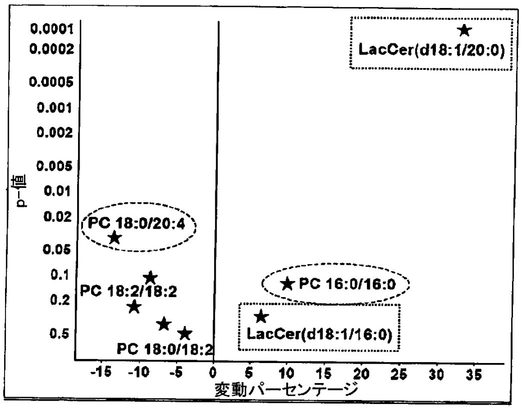
分子性脂質対分子性脂質比は、細胞脂質代謝（脂質代謝経路の酵素活性を含む）の重要な指標であり得る。したがって、これらの比は、分子性脂質単独の絶対的血漿濃度としてより多くの情報を提供することができる。健康な個体とアテローム性動脈硬化症患者との間の分子性脂質の絶対的血漿濃度の相違は一般的に30から70％であるように思われるので、絶対的濃度単独の代わりに種々の比を計算し利用することは合理的であるかもしれない。リポタンパク質粒子（例えばLDL、HDL及びVLDL）は血流中の大半の脂質の担体として機能しているので、分子性脂質の濃度とリポタンパク質データの関係を知ることは適切である。したがって、分子性脂質対HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、アポリポタンパク質A-I及びアポリポタンパク質B比を計算した。実際、CVD患者の疾患マーカーとして、種々の分子性脂質の濃度との間の多数の比が絶対的血漿濃度よりも優れた性能を示した。

検出された脂質はリポタンパク質粒子（LDL、VLDL及びHDL）で運ばれるので、対応するリポタンパク質分画の濃度は、全血清/血漿サンプルにおける本調査の結果から得られた

分子性脂質の予測潜在能力の改善すらもたらすであろう。薬剤の有効性を低下させる脂質はこれまでのところLDL-C及びHDL-Cアッセイを基準にしていた。本発明者らは、これらの古典的分析よりも良好にCVD合併症の高リスク発症を予測する、より潜在能力の高いバイオマーカーを認めたので、更なる薬剤有効性プロファイリングは新規で感度が高く特異的なバイオマーカーを基準にすべきである。前記バイオマーカーは、LDL-Cよりも重症CVD関連合併症のリスクとより直接的に関係する。

当業者は、単なる日常的実験を用いて、本明細書（実施例及び本特許明細書全体の主要部分の両方）に記載した具体的な実施態様と等価である多数の物を認識及び確認することができよう。そのような等価物は本発明の範囲内であると考えられ、以下の特許請求の範囲に転換される。

【図１】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
Ａ６１Ｋ	*31/47*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/505	
Ａ６１Ｋ	*31/404*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/47	
Ａ６１Ｋ	*31/44*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/404	
Ａ６１Ｋ	*31/7105*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/44	
Ａ６１Ｋ	*31/713*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7105	
Ａ６１Ｋ	*48/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/713	
Ａ６１Ｋ	*31/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00	
Ａ６１Ｋ	*31/7028*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/16	
Ａ６１Ｋ	*31/685*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7028	
Ａ６１Ｋ	*31/688*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/685	
Ａ６１Ｋ	*31/575*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/688	
Ａ６１Ｐ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/575	
Ａ６１Ｋ	*39/395*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	
			Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ
			Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ

(74)代理人　100123777
弁理士　市川　さつき
(74)代理人　100111796
弁理士　服部　博信
(74)代理人　100137626
弁理士　田代　玄
(72)発明者　ラークソネン　レイヨ
フィンランド　エフイー－３７５００　レンパーラ　ヒンミンポルク　１１
(72)発明者　エクロース　キム
フィンランド　エフイー－００２００　ヘルシンキ　キュールオドンティエ　１　ベー　１
(72)発明者　フルメ　レイニ
フィンランド　エフイー－０２１８０　エスプー　ケルトンクーヤ　４　ベー　４
(72)発明者　ヤニス　ミンナ
フィンランド　エフイー－０２３３０　エスプー　ノユッキオンニイッティ　３　アー　２
(72)発明者　カタイネン　リイッカ
フィンランド　エフイー－００１００　ヘルシンキ　ムセオカテュ　３４　ベー　３５
(72)発明者　タラソフ　キリル
フィンランド　エフイー－０２２３０　エスプー　レーナンクーヤ　２ゲー　７１

審査官　海野　佳子

(56)参考文献　特開２０１０－０３８８５８（ＪＰ，Ａ）
特表２００５－５０４２７７（ＪＰ，Ａ）
特表２００９－５４０３１４（ＪＰ，Ａ）
特表２００４－５３１４７８（ＪＰ，Ａ）
特表２００７－５３０５２８（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２００９／０１９７２４２（ＵＳ，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｇ０１Ｎ　３３／４８－３３／９８
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）

ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）

patsnap

专利名称(译)	脂质体生物标志物证明冠心病的高风险患者		
公开(公告)号	JP6262529B2	公开(公告)日	2018-01-17
申请号	JP2013515841	申请日	2011-06-20
申请(专利权)人(译)	佐拉生物科学Osake Yukichua		
当前申请(专利权)人(译)	佐拉生物科学Osake Yukichua		
[标]发明人	ラークソネンレイヨ エクロースキム フルメレイニ ヤニスミンナ カタイネンリイッカ タラソフキリル		
发明人	ラークソネン レイヨ エクロース キム フルメ レイニ ヤニス ミンナ カタイネン リイッカ タラソフ キリル		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/543 A61K45/00 A61K31/366 A61K31/505 A61K31/47 A61K31/404 A61K31/44 A61K31/7105 A61K31/713 A61K48/00 A61K31/16 A61K31/7028 A61K31/685 A61K31/688 A61K31/575 A61P9/10 A61K39/395		
CPC分类号	G01N33/92 G01N2570/00 G01N2800/324 G01N2405/04 G01N2405/06 G01N2800/50 G01N2800/52		
FI分类号	G01N33/53.S G01N33/53.W G01N33/543.501.A A61K45/00 A61K31/366 A61K31/505 A61K31/47 A61K31/404 A61K31/44 A61K31/7105 A61K31/713 A61K48/00 A61K31/16 A61K31/7028 A61K31/685 A61K31/688 A61K31/575 A61P9/10 A61K39/395.D A61K39/395.N		
代理人(译)	田中真一郎 山崎 一夫 服部博信		
优先权	61/356675 2010-06-21 US 2010006399 2010-06-20 EP		
其他公开文献	JP2013531238A JP2013531238A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明尤其提供了通过检测生物样品的脂质浓度或脂质比率并将其与对照物进行比较来预测严重CVD并发症（例如，AMI或CVD死亡）的方法和用途。 ，以及鉴定常规用于预测CVD并发症的临床标志物上的特异性和敏感性特异性脂质标志物。还提供了针对所述脂质的抗体和所述抗体在预测，诊断，预防和/或治疗CVD并发症中的用途。此外，本发明涉及包含脂质和/或其抗体的试剂盒，其用于预测和/或诊断CVD并发症。

(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6262529号
(P6262529)

(45)発行日　平成30年1月17日(2018.1.17)　(24)登録日　平成29年12月22日(2017.12.22)

(51)Int.Cl.			F I		
ＧＯ１Ｎ	33/53	(2006.01)	ＧＯ１Ｎ	33/53	Ｓ
ＧＯ１Ｎ	33/543	(2006.01)	ＧＯ１Ｎ	33/53	Ｗ
Ａ６１Ｋ	45/00	(2006.01)	ＧＯ１Ｎ	33/543	５０１Ａ
Ａ６１Ｋ	31/366	(2006.01)	Ａ６１Ｋ	45/00	
Ａ６１Ｋ	31/505	(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/366	

請求項の数 17　(全 69 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2013-515841(P2013-515841)
(86)(22)出願日　平成23年6月20日(2011.6.20)
(65)公表番号　特表2013-531238(P2013-531238A)
(43)公表日　平成25年8月1日(2013.8.1)
(86)国際出願番号　PCT/EP2011/060253
(87)国際公開番号　WO2011/161062
(87)国際公開日　平成23年12月29日(2011.12.29)
審査請求日　平成26年6月20日(2014.6.20)
(31)優先権主張番号　61/356,675
(32)優先日　平成22年6月21日(2010.6.21)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　10006399.9
(32)優先日　平成22年6月20日(2010.6.20)
(33)優先権主張国　欧州特許庁(EP)

前置審査

(73)特許権者　512285007
ゾラ　バイオサイエンシーズ　オサケ　ユキチュア
フィンランド　エフイーエン－０２１５０　エスプー　ビオロギンクーヤ　１
(74)代理人　100094569
弁理士　田中　伸一郎
(74)代理人　100088694
弁理士　弟子丸　健
(74)代理人　100084663
弁理士　箱田　篤
(74)代理人　100093300
弁理士　浅井　賢治
(74)代理人　100119013
弁理士　山崎　一夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】冠状動脈疾患高リスク患者を認定するリピドームバイオマーカー