



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104053669 A

(43) 申请公布日 2014. 09. 17

(21) 申请号	201280067112. 8	(51) Int. Cl.	
(22) 申请日	2012. 12. 27	<i>C07K 14/575</i>	(2006. 01)
(30) 优先权数据		<i>C07K 14/705</i>	(2006. 01)
	2012-006354 2012. 01. 16 JP	<i>C07K 16/26</i>	(2006. 01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日		<i>C07K 16/28</i>	(2006. 01)
	2014. 07. 15	<i>C12M 1/34</i>	(2006. 01)
(86) PCT国际申请的申请数据		<i>G01N 27/62</i>	(2006. 01)
	PCT/JP2012/083889 2012. 12. 27	<i>G01N 33/53</i>	(2006. 01)
(87) PCT国际申请的公布数据		<i>G01N 37/00</i>	(2006. 01)
	W02013/108561 JA 2013. 07. 25		
(71) 申请人	狮王株式会社		
	地址 日本国东京都墨田区本所1丁目3番7号		
(72) 发明人	内山千代子 栗田启 福岛绘里子 牧利一		
(74) 专利代理机构	上海市华诚律师事务所		
	31210		
	代理人 汤国华		

权利要求书2页 说明书25页
序列表4页 附图3页

(54) 发明名称

代谢综合征患病风险判定用标记肽及其用途

(57) 摘要

本发明的目的是提供能高精度判定生物体内的代谢综合征患病风险的标记物。即, 本发明提供以下的发明: 代谢综合征患病风险判定用标记肽; 结合于上述代谢综合征患病风险判定用标记肽的抗体或适体; 将结合于上述代谢综合征患病风险判定用标记肽的抗体或适体固定于载体而成的微阵列; 测定从受试者采集到的生物样品中上述代谢综合征患病风险判定用标记肽的量或其有无的代谢综合征患病风险的判定方法; 以及包含上述抗体或适体、或者上述微阵列的代谢综合征患病风险判定用试剂盒。

1. 一种代谢综合征患病风险判定用标记肽,其选自下述(A)~(J)组成的组,
 - (A) 包含序列号1的氨基酸序列中的连续10个以上的氨基酸残基的多肽;
 - (B) 包含在序列号1的氨基酸序列中的连续10个以上的氨基酸残基中缺失、附加、置换或插入了1个或多个氨基酸的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;
 - (C) 包含与序列号1的氨基酸序列中的连续10个以上的氨基酸残基有90%以上同源性的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;
 - (D) 包含在序列号1的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了1个或多个氨基酸的氨基酸序列中的连续10个以上的氨基酸残基,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;
 - (E) 包含与序列号1的氨基酸序列有90%以上同源性的氨基酸序列中的连续10个以上的氨基酸残基,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;
 - (F) 包含序列号2的氨基酸序列中的连续10个以上的氨基酸残基的多肽;
 - (G) 包含在序列号2的氨基酸序列中的连续10个以上的氨基酸残基中缺失、附加、置换或插入了1个或多个氨基酸的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;
 - (H) 包含与序列号2的氨基酸序列中的连续10个以上的氨基酸残基有90%以上同源性的氨基酸序列的多肽;
 - (I) 包含在序列号2的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了1个或多个氨基酸的氨基酸序列中的连续10个以上的氨基酸残基,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;以及
 - (J) 包含与序列号2的氨基酸序列有90%以上同源性的氨基酸序列中的连续10个以上的氨基酸残基,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽。
2. 一种抗体或适体,其结合于权利要求1所述的代谢综合征患病风险判定用标记肽。
3. 一种微阵列,其是将结合于权利要求1所述的代谢综合征患病风险判定用标记肽的抗体或适体固定于载体而成的。
4. 一种代谢综合征患病风险的判定方法,其测定从受试者采集到的生物样品中的权利要求1所述的代谢综合征患病风险判定用标记肽的量或其有无。
5. 如权利要求4所述的判定方法,当从受试者采集到的生物样品中的权利要求1所述的代谢综合征患病风险判定用标记肽的量高于从健康者采集到的生物样品中的该量时,判定代谢综合征患病风险高。
6. 如权利要求4所述的判定方法,当从受试者采集到的生物样品中的权利要求1所述的代谢综合征患病风险判定用标记肽的量等同于或高于从代谢综合征患者采集到的生物样品中的该量时,判定代谢综合征患病风险高。
7. 如权利要求4~6的任一项所述的判定方法,通过从质谱分析法、使用权利要求2所述的抗体或适体的免疫测定法和使用权利要求3所述的微阵列的免疫测定法中选出的方法进行权利要求1所述的代谢综合征患病风险判定用标记肽的量的测定。
8. 如权利要求4所述的判定方法,将2种以上的代谢综合征患病风险判定用标记肽的组合作为变量进行多变量分析。

9. 如权利要求 8 所述的判定方法,其多变量分析为逻辑回归分析。
10. 如权利要求 4 ~ 9 的任一项所述的判定方法,其生物样品为唾液。
11. 一种代谢综合征患病风险判定用试剂盒,其包含权利要求 2 的抗体或适体、或者权利要求 3 的微阵列。
12. 如权利要求 11 所述的试剂盒,其进一步包含口香糖。

代谢综合征患病风险判定用标记肽及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及一种代谢综合征患病风险判定用标记肽及其用途。

背景技术

[0002] 现在,日本代谢综合征患者正在增加,加上代谢综合征预备军,总人数已上升至2000万人。代谢综合征严重时会引起动脉硬化,导致心肌梗塞或脑梗塞,因此早期发现和预防很重要。以早期发现为目的,从2008年4月起特定体检(代谢综合症体检)被义务化。作为代谢综合征的预防策略,可列举食品的摄取,包含强调预防肥胖和/或代谢综合征的特定保健用食品的功能性食品已推向市场。

[0003] 另一方面,生物体中包含的作为疾病诊断指标的各种标记物被报道。例如,非专利文献1中记载了小儿1型糖尿病患者唾液中作为富含脯氨酸的肽的P-B肽主导性下降。非专利文献2中记载了GIPR基因的多态性与糖耐量试验中2小时的血糖值有相关性。

[0004] 现有技术文献

[0005] 非专利文献

[0006] 非专利文献1:Mol Cell Proteomics. 2010Oct:9(10):2099-108

[0007] 非专利文献2:Nature Genet. 2010Feb:42(2):142-148

发明内容

[0008] 发明要解决的课题

[0009] 但是,功能性食品的代谢综合征预防效果难以见到实效,有难以维持消费者继续使用的积极性的问题。能作为代谢综合征指标的标记物至今还没有被发现。

[0010] 本发明的目的是提供能高精度判定生物体内代谢综合征患病风险的标记物。

[0011] 解决课题的手段

[0012] 本发明人经过反复深入研究,结果发现:P-B肽和GIPR的氨基酸序列的一部分作为判定代谢综合征患病风险的标记肽是有用的;通过判定唾液等生物样品中该标记肽的量,可以判定代谢综合征的患病风险。本发明是基于该认识的发明。

[0013] 本发明提供以下的(1)~(12)。

[0014] (1)一种代谢综合征患病风险判定用标记肽,其选自下述(A)~(J)组成的组,

[0015] (A)包含序列号1的氨基酸序列中的连续10个以上的氨基酸残基的多肽;

[0016] (B)包含在序列号1的氨基酸序列中的连续10个以上的氨基酸残基中缺失、附加、置换或插入了1个或多个氨基酸的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0017] (C)包含与序列号1的氨基酸序列中的连续10个以上的氨基酸残基有90%以上同源性的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0018] (D)包含在序列号1的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了1个或多个氨基酸的氨基酸序列中的连续10个以上的氨基酸残基,能够作为代谢综合征患病风险判定用标

记使用的多肽；

[0019] (E) 包含与序列号 1 的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽；

[0020] (F) 包含序列号 2 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基的多肽；

[0021] (G) 包含在序列号 2 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽；

[0022] (H) 包含与序列号 2 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基有 90% 以上同源性的氨基酸序列的多肽；

[0023] (I) 包含在序列号 2 的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽；以及

[0024] (J) 包含与序列号 2 的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽。

[0025] (2) 一种抗体或适体,其结合于上述 (1) 所述的代谢综合征患病风险判定用标记肽。

[0026] (3) 一种微阵列,其是将结合于上述 (1) 所述的代谢综合征患病风险判定用标记肽的抗体或适体固定于载体而成的。

[0027] (4) 一种代谢综合征患病风险的判定方法,其测定从受试者采集到的生物样品中的上述 (1) 所述的代谢综合征患病风险判定用标记肽的量或其有无。

[0028] (5) 上述 (4) 所述的判定方法,当从受试者采集到的生物样品中的上述 (1) 所述的代谢综合征患病风险判定用标记肽的量高于从健康者采集到的生物样品中的该量时,判定代谢综合征患病风险高。

[0029] (6) 上述 (4) 所述的判定方法,当从受试者采集到的生物样品中的上述 (1) 所述的代谢综合征患病风险判定用标记肽的量等同于或高于从代谢综合征患者采集到的生物样品中的该量时,判定代谢综合征患病风险高。

[0030] (7) 如上述 (4) ~ (6) 的任一项所述的判定方法,通过从质谱分析法、使用 (2) 所述的抗体或适体的免疫测定法和使用 (3) 所述的微阵列的免疫测定法中选出的方法,进行上述 (1) 所述的代谢综合征患病风险判定用标记肽的量的测定。

[0031] (8) 如上述 (4) 所述的判定方法,将 2 种以上的代谢综合征患病风险判定用标记肽的组合作为变量进行多变量分析。

[0032] (9) 如上述 (8) 所述的判定方法,其多变量分析为逻辑回归分析。

[0033] (10) 如上述 (4) ~ (9) 的任一项所述的判定方法,其生物样品为唾液。

[0034] (11) 一种代谢综合征患病风险判定用试剂盒,其包含上述 (2) 的抗体或适体、或者上述 (3) 的微阵列。

[0035] (12) 如上述 (11) 所述的试剂盒,其进一步包含口香糖。

[0036] 本发明也可应用于代谢综合征的诊断。作为代谢综合征的诊断方法,例如可列举以下的方式。

[0037] (13) 一种代谢综合征诊断用标记肽,其选自自由上述 (A) ~ (J) 组成的组。

[0038] (14) 一种抗体或适体,其结合于上述(13)所述的代谢综合征诊断用标记肽。

[0039] (15) 一种微阵列,其将结合于上述(13)所述的代谢综合征诊断用标记肽的抗体或适体固定于载体而成。

[0040] (16) 一种代谢综合征的诊断方法,测定从受试者采集到的生物样品中上述(13)所述的代谢综合征患病诊断用标记肽的量或其有无。

[0041] (17) 如上述(16)所述的诊断方法,其受试者为人。

[0042] (18) 如上述(16)或(17)所述的诊断方法,当从受试者采集到的生物样品中上述(13)所述的代谢综合征诊断用标记肽的量高于从健康者采集到的生物样品中的该量时,判定患有代谢综合征。

[0043] (19) 如上述(16)或(17)所述的诊断方法,当从受试者采集到的生物样品中上述(13)所述的代谢综合征诊断用标记肽的量等同于或高于从代谢综合征患者采集到的生物样品中的该量时,判定患有代谢综合征。

[0044] (20) 如上述(16)~(19)的任一项所述的诊断方法,通过从质谱分析法、使用(14)所述的抗体或适体的免疫测定法和使用(15)所述的微阵列的免疫测定法中选出的方法进行上述(13)所述的代谢综合征诊断用标记肽的量的测定。

[0045] (21) 如上述(16)或(17)所述的诊断方法,将2种以上的代谢综合征诊断用标记肽的组合作为变量进行多变量分析。

[0046] (22) 如上述(21)所述的判定方法,其多变量分析为逻辑回归分析。

[0047] (23) 如上述(16)~(22)的任一项所述的诊断方法,其生物样品为唾液。

[0048] (24) 一种代谢综合征诊断用试剂盒,其包含上述(14)的抗体或适体、或者上述(15)的微阵列。

[0049] (25) 如上述(24)所述的试剂盒,其进一步包含口香糖。

[0050] 发明的效果

[0051] 根据本发明,能够高精度判定代谢综合征的患病风险。若在医生诊断前利用本发明判定代谢综合征的患病风险,则可以及早采取代谢综合征的预防策略,能对代谢综合征的患病防范于未然。

附图说明

[0052] 图1是表示各受试组的P-B肽片段(1)²⁷⁻⁵⁴的峰强度的图。

[0053] 图2是表示各受试组的GIPR肽片段的峰强度的图。

[0054] 图3是表示各受试组的P-B肽片段(2)²³⁻⁵⁴的峰强度的图。

[0055] 图4是表示各受试组的P-B肽片段(3)⁵⁵⁻⁷⁹的峰强度的图。

[0056] 图5是表示各受试组的P-B肽片段(4)²³⁻⁷⁹的峰强度的图。

[0057] 图6是表示各受试组的P-B肽片段(5)²³⁻³⁵的峰强度的图。

具体实施方式

[0058] 本发明涉及代谢综合征的患病风险判定。本发明中的代谢综合征的患病风险的判定是指进行受试者是否患有代谢综合征、是否已经治愈或者今后是否有患病可能性的判定(评价、判断、区别、推测),或者进行受试者有无代谢综合征的患病风险的区别(分类)。

患病风险的判定是指受试者代谢综合征是否发病、是否已经治愈以及是否有今后发病的可能性的判定。患病风险的判定精度是能够正确判定受试者中通常具有统计学意义的比例的受试者的代谢综合征患病风险的程度,例如,能够正确判断 50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、85%以上、90%以上的受试者的代谢综合征患病风险的程度。本发明的判定方法作为医生诊断前的预备判定方法是有用的。

[0059] 本发明中的代谢综合征是指以内脏脂肪型肥胖为原因而引起高血糖、高血压或高血脂的状态。根据日本肥胖学会以日本人为对象规定的基准(2005年),是指符合实施例所示的项目 a) ~ d) 的任意 1 项以上。

[0060] 本发明中的受试者通常为动物,优选人、试验动物(小鼠、大鼠、豚鼠、仓鼠、兔子等),更优选人。

[0061] (1) 本发明的标记肽

[0062] 本发明的代谢综合征患病风险判定用标记肽为选自上述(A) ~ (J) 组成的组中的 1 种以上。

[0063] 使用本发明的代谢综合征患病风险判定用标记肽判定代谢综合征患病风险时,可以使用选自(A) ~ (J) 的 1 种,但 2 种以上组合时能进行更高精度的判定。2 种以上组合的情况,优选选自(A) ~ (E) 组成的组的 1 种以上的肽和选自(F) ~ (J) 组成的组的 1 种以上的肽的组合。2 种以上的组合的优选例,列举于项目(4)中。

[0064] (1-1) 关于(A) ~ (C)

[0065] (A) ~ (C) 中,序列号 1 的氨基酸序列是编码人 P-B 肽(Submaxillary gland androgen-regulated protein3B、Proline-rich peptide P-B、Proline-rich protein3) 的氨基酸序列(全长 79 个氨基酸)。P-B 肽是属于包含较多脯氨酸(P) 的富含脯氨酸的蛋白(PRP) 家族的肽。

[0066] (A) ~ (C) 中,序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基,优选序列号 1 的氨基酸序列中的连续 11 个以上的氨基酸残基,更优选连续 12 个以上的氨基酸残基,进一步优选连续 13 个以上的氨基酸残基。没有特别的上限规定,可以是序列号 1 的氨基酸序列的全长(79 个残基)或超过该全长,例如 100 个以下、90 个以下、80 个以下、70 个以下、60 个以下。

[0067] (A) ~ (C) 中,序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基中,优选在 10 个以上的氨基酸残基中包含氨基酸残基号 27 位 ~ 54 位的至少一部分、23 位 ~ 54 位的至少一部分、55 位 ~ 79 位的至少一部分、23 位 ~ 79 位的至少一部分、或 23 位 ~ 35 位的至少一部分。更优选 10 个以上的氨基酸残基包含序列号 1 的氨基酸残基号 27 位 ~ 54 位中的连续 10 个以上的氨基酸残基、23 位 ~ 54 位中的连续 10 个以上的氨基酸残基、55 位 ~ 79 位中的连续 10 个以上的氨基酸残基、23 位 ~ 79 位中的连续 10 个以上的氨基酸残基、或 23 位 ~ 35 位中的连续 10 个以上的氨基酸残基。进一步优选 10 个以上的氨基酸残基为序列号 1 的氨基酸残基号 27 位 ~ 54 位的氨基酸序列、23 位 ~ 54 位的氨基酸序列、55 位 ~ 79 位的氨基酸序列、23 位 ~ 79 位的氨基酸序列、23 位 ~ 35 位的氨基酸序列或序列号 1 的氨基酸序列。

[0068] (A) 只要是包含序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基的多肽即可,优选是由序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基组成的多肽。

[0069] (B) 只要是包含在序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列、能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽即可, 优选由在序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列组成、能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽。

[0070] (C) 只要是包含与序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基有 90% 以上同源性的氨基酸序列、能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽即可, 优选由与序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基有 90% 以上同源性的氨基酸序列组成、能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽。

[0071] (B) 中, 1 个或多个氨基酸残基的突变可以存在于氨基酸序列中的 1 个区域中, 也可以存在于多个不同的区域中。术语“1 个或多个”表示不较大地损害标记肽的功能或特性的突变。“1 个或多个”是指例如“1 个或 3 个”、“1 个或 2 个”或“1 个”。

[0072] 氨基酸序列中允许突变(缺失、附加、置换或插入)的氨基酸残基的位置对于本领域技术人员是显而易见的。具体地, 本领域技术人员可通过: 1) 比较具有同种活性的多个蛋白质的氨基酸序列(例如, 序列号 1 所示的氨基酸序列以及其他的代谢综合征患病风险判定用标记肽的氨基酸序列), 2) 明确相对保守的区域和相对不保守的区域, 接着 3) 从相对保守的区域和相对不保守的区域能分别预测对功能发挥重要作用的区域和对功能没有发挥重要作用的区域, 因此可以认识结构和功能的相关性。因此, 本领域技术人员可以推断代谢综合征患病风险判定用标记的氨基酸序列中能允许突变的氨基酸残基的位置。

[0073] 包含通过氨基酸残基的置换引起的突变时, 氨基酸残基的置换也可以是保守性置换。在本说明书中使用的情况下, 术语“保守性置换”是指用具有类似侧链的氨基酸残基置换规定的氨基酸残基。具有类似的侧链的氨基酸残基的家族是本领域众所周知的, 例如可列举具有碱性侧链的氨基酸(例如, 赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、具有酸性侧链的氨基酸(例如, 天冬氨酸、谷氨酸)、具有不带电荷的极性侧链的氨基酸(例如, 天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸)、具有非极性侧链的氨基酸(例如, 甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、蛋氨酸、色氨酸)、具有 β 位支链的氨基酸(例如, 苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)、具有芳香族侧链的氨基酸(例如, 酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)、具有含羟基(例如, 醇性、酚性)侧链的氨基酸(例如, 丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸)、以及具有含硫侧链的氨基酸(例如半胱氨酸、蛋氨酸)。优选氨基酸的保守性置换可以是天冬氨酸和谷氨酸间的置换、精氨酸、赖氨酸和组氨酸间的置换、色氨酸和苯丙氨酸间的置换、苯丙氨酸和缬氨酸间的置换、亮氨酸、异亮氨酸和丙氨酸间的置换以及甘氨酸和丙氨酸间的置换。

[0074] (C) 中, 相对于氨基酸序列的同源性(例如, 同一性、类似性)在 90% 以上, 优选在 95% 以上, 更优选在 98% 以上, 进一步优选在 99% 以上。

[0075] 氨基酸序列的同源性(例如, 同一性、类似性)可以使用例如根据 Karlin 及 Altschul 的 BLAST 算法 (Pro. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 5873(1993) 或根据 Pearson 的 FASTA (Methods Enzymol., 183, 63(1990) 来确定。基于 BLAST 算法, 开发出了被称为 BLASTP、BLASTN 的程序(参见 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), 可以在默认设定下使用这些程序, 计算氨基酸序列的同源性。

- [0076] 作为 (A), 例如可列举 (A-1) ~ (A-33) ;
- [0077] (A-1) 由序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基组成的多肽 ;
- [0078] (A-2) 包含序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基且上述 10 个以上的氨基酸残基中包含氨基酸残基号 27 位 ~ 54 位的至少一部分的多肽 ;
- [0079] (A-3) 由序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基组成且上述 10 个以上的氨基酸残基中包含氨基酸残基号 27 位 ~ 54 位的至少一部分的多肽 ;
- [0080] (A-4) 包含选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 27 位 ~ 54 位的连续 10 个以上的氨基酸残基的多肽 ;
- [0081] (A-5) 由选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 27 位 ~ 54 位的连续 10 个以上的氨基酸残基组成的多肽 ;
- [0082] (A-6) 包含序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 27 位 ~ 54 位的多肽 ;
- [0083] (A-7) 由序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 27 位 ~ 54 位组成的多肽 ;
- [0084] (A-8) 包含序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基且上述 10 个以上的氨基酸残基中包含氨基酸残基号 23 位 ~ 54 位的至少一部分的多肽 ;
- [0085] (A-9) 由序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基组成且上述 10 个以上的氨基酸残基中包含氨基酸残基号 23 位 ~ 54 位的至少一部分的多肽 ;
- [0086] (A-10) 包含选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23 位 ~ 54 位的连续 10 个以上的氨基酸残基的多肽 ;
- [0087] (A-11) 由选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23 位 ~ 54 位的连续 10 个以上的氨基酸残基组成的多肽 ;
- [0088] (A-12) 包含序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23 位 ~ 54 位的多肽 ;
- [0089] (A-13) 由序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23 位 ~ 54 位组成的多肽 ;
- [0090] (A-14) 包含序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基且上述 10 个以上的氨基酸残基中包含氨基酸残基号 55 位 ~ 79 位的至少一部分的多肽 ;
- [0091] (A-15) 由序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基组成且上述 10 个以上的氨基酸残基中包含氨基酸残基号 55 位 ~ 79 位的至少一部分的多肽 ;
- [0092] (A-16) 包含选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 55 位 ~ 79 位的连续 10 个以上的氨基酸残基的多肽 ;
- [0093] (A-17) 由选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 55 位 ~ 79 位的连续 10 个以上的氨基酸残基组成的多肽 ;
- [0094] (A-18) 包含序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 55 位 ~ 79 位的多肽 ;
- [0095] (A-19) 由序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 55 位 ~ 79 位组成的多肽 ;
- [0096] (A-20) 包含序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基且上述 10 个以上的氨基酸残基中包含氨基酸残基号 23 位 ~ 79 位的至少一部分的多肽 ;
- [0097] (A-21) 由序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基组成且上述 10 个以上的氨基酸残基中包含氨基酸残基号 23 位 ~ 79 位的至少一部分的多肽 ;
- [0098] (A-22) 包含选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23 位 ~ 79 位的连续 10 个以上的氨基酸残基的多肽 ;
- [0099] (A-23) 由选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23 位 ~ 79 位的连续 10

个以上的氨基酸残基组成的多肽；

[0100] (A-24) 包含序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23 位～79 位的多肽；

[0101] (A-25) 由序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23 位～79 位组成的多肽；

[0102] (A-26) 包含序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基且上述 10 个以上的氨基酸残基中包含氨基酸残基号 23 位～35 位的至少一部分的多肽；

[0103] (A-27) 由序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基组成且上述 10 个以上的氨基酸残基中包含氨基酸残基号 23 位～35 位的至少一部分的多肽；

[0104] (A-28) 包含选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23 位～35 位的连续 10 个以上的氨基酸残基的多肽；

[0105] (A-29) 由选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23 位～35 位的连续 10 个以上的氨基酸残基组成的多肽；

[0106] (A-30) 包含序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23 位～35 位的多肽；

[0107] (A-31) 由序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23 位～35 位组成的多肽；

[0108] (A-32) 包含序列号 1 的氨基酸序列的多肽；以及

[0109] (A-33) 由序列号 1 的氨基酸序列组成的多肽。

[0110] 作为 (B)，例如可列举 (B-1)～(B-33)；

[0111] (B-1) 由在序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列组成，能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽；

[0112] (B-2) 包含在 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 27 位～54 位的至少一部分的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列，能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽，所述 10 个以上的氨基酸残基是在序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基；

[0113] (B-3) 由在 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 27 位～54 位的至少一部分的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列组成，能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽，所述 10 个以上的氨基酸残基是在序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基；

[0114] (B-4) 包含在选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 27 位～54 位的连续 10 个以上的氨基酸残基中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列，能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽；

[0115] (B-5) 由在选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 27 位～54 位的连续 10 个以上的氨基酸残基中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列组成，能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽；

[0116] (B-6) 包含在序列号 1 的氨基酸序列的氨基酸残基号 27 位～54 位的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列，能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽；

[0117] (B-7) 由在序列号 1 的氨基酸序列的氨基酸残基号 27 位～54 位的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列组成，能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽；

[0118] (B-8) 包含在 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 23 位~54 位的至少一部分的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽,所述 10 个以上的氨基酸残基是在序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基;

[0119] (B-9) 由在 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 23 位~54 位的至少一部分的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽,所述 10 个以上的氨基酸残基是在序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基;

[0120] (B-10) 包含在选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23 位~54 位的连续 10 个以上的氨基酸残基中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0121] (B-11) 由在选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23 位~54 位的连续 10 个以上的氨基酸残基中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0122] (B-12) 包含在序列号 1 的氨基酸序列的氨基酸残基号 23 位~54 位的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0123] (B-13) 由在序列号 1 的氨基酸序列的氨基酸残基号 23 位~54 位的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0124] (B-14) 包含在 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 55 位~79 位的至少一部分的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽,所述 10 个以上的氨基酸残基是在序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基;

[0125] (B-15) 由在 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 55 位~79 位的至少一部分的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽,所述 10 个以上的氨基酸残基是在序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基;

[0126] (B-16) 包含在选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 55 位~79 位的连续 10 个以上的氨基酸残基中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0127] (B-17) 由选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 55 位~79 位的连续 10 个以上的氨基酸残基中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0128] (B-18) 包含在序列号 1 的氨基酸序列的氨基酸残基号 55 位~79 位的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0129] (B-19) 由在序列号 1 的氨基酸序列的氨基酸残基号 55 位~79 位的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病

风险判定用标记使用的多肽；

[0130] (B-20) 包含在 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 23 位～79 位的至少一部分的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列，能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽，所述 10 个以上的氨基酸残基是在序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基；

[0131] (B-21) 由在 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 23 位～79 位的至少一部分的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列组成，能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽，所述 10 个以上的氨基酸残基是在序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基；

[0132] (B-22) 包含在选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23 位～79 位的连续 10 个以上的氨基酸残基中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列，能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽；

[0133] (B-23) 由在选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23 位～79 位的连续 10 个以上的氨基酸残基中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列组成，能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽；

[0134] (B-24) 包含在序列号 1 的氨基酸序列的氨基酸残基号 23 位～79 位的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列，能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽；

[0135] (B-25) 由在序列号 1 的氨基酸序列的氨基酸残基号 23 位～79 位的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列组成，能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽；

[0136] (B-26) 包含在 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 23 位～35 位的至少一部分的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列，能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽，所述 10 个以上的氨基酸残基是在序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基；

[0137] (B-27) 由在 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 23 位～35 位的至少一部分的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列组成，能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽，所述 10 个以上的氨基酸残基是在序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基；

[0138] (B-28) 包含在选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23 位～35 位的连续 10 个以上的氨基酸残基中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列，能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽；

[0139] (B-29) 由在选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23 位～35 位的连续 10 个以上的氨基酸残基中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列组成，能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽；

[0140] (B-30) 包含在序列号 1 的氨基酸序列的氨基酸残基号 23 位～35 位的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列，能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽；

[0141] (B-31) 由在序列号 1 的氨基酸序列的氨基酸残基号 23 位～35 位的氨基酸序列中

缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0142] (B-32) 包含在序列号 1 的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;以及

[0143] (B-33) 由在序列号 1 的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽。

[0144] 作为 (C),例如可列举 (C-1) ~ (C-33);

[0145] (C-1) 由与序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基有 90% 以上同源性的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0146] (C-2) 包含与在 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 27 位~ 54 位的至少一部分的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽,所述 10 个以上的氨基酸残基是序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基;

[0147] (C-3) 由与在 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 27 位~ 54 位的至少一部分的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽,所述 10 个以上的氨基酸残基是序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基;

[0148] (C-4) 包含与选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 27 位~ 54 位的连续 10 个以上的氨基酸残基有 90% 以上同源性的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0149] (C-5) 由与选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 27 位~ 54 位的连续 10 个以上的氨基酸残基有 90% 以上同源性的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0150] (C-6) 包含与序列号 1 的氨基酸序列的氨基酸残基号 27 位~ 54 位的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0151] (C-7) 由与序列号 1 的氨基酸序列的氨基酸残基号 27 位~ 54 位的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0152] (C-8) 包含与在 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 23 位~ 54 位的至少一部分的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽,所述 10 个以上的氨基酸残基是序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基;

[0153] (C-9) 由与在 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 23 位~ 54 位的至少一部分的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽,所述 10 个以上的氨基酸残基是序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基;

[0154] (C-10) 包含与选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23 位~ 54 位的连续 10 个以上的氨基酸残基有 90% 以上同源性的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0155] (C-11) 由与选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23 位~54 位的连续 10 个以上的氨基酸残基有 90% 以上同源性的氨基酸序列组成, 能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0156] (C-12) 包含与序列号 1 的氨基酸序列的氨基酸残基号 23 位~54 位的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列, 能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0157] (C-13) 由与序列号 1 的氨基酸序列的氨基酸残基号 23 位~54 位的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列组成, 能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0158] (C-14) 包含与在 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 55 位~79 位的至少一部分的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列, 能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽, 所述 10 个以上的氨基酸残基是序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基;

[0159] (C-15) 由与在 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 55 位~79 位的至少一部分的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列组成, 能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽, 所述 10 个以上的氨基酸残基是序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基;

[0160] (C-16) 包含与选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 55 位~79 位的连续 10 个以上的氨基酸残基有 90% 以上同源性的氨基酸序列, 能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0161] (C-17) 由与选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 55 位~79 位的连续 10 个以上的氨基酸残基有 90% 以上同源性的氨基酸序列组成, 能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0162] (C-18) 包含与序列号 1 的氨基酸序列的氨基酸残基号 55 位~79 位的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列, 能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0163] (C-19) 由与序列号 1 的氨基酸序列的氨基酸残基号 55 位~79 位的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列组成, 能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0164] (C-20) 包含与在 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 23 位~79 位的至少一部分的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列, 能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽, 所述 10 个以上的氨基酸残基是序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基;

[0165] (C-21) 由与在 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 23 位~79 位的至少一部分的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列组成, 能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽, 所述 10 个以上的氨基酸残基是序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基;

[0166] (C-22) 包含与选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23 位~79 位的连续 10 个以上的氨基酸残基有 90% 以上同源性的氨基酸序列, 能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0167] (C-23) 与选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23 位~79 位的连续 10

个以上的氨基酸残基有 90% 以上同源性的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0168] (C-24) 包含与序列号 1 的氨基酸序列的氨基酸残基号 23 位~79 位的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0169] (C-25) 由与序列号 1 的氨基酸序列的氨基酸残基号 23 位~79 位的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0170] (C-26) 包含与在 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 23 位~35 位的至少一部分的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽,所述 10 个以上的氨基酸残基是序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基;

[0171] (C-27) 由与在 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 23 位~35 位的至少一部分的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽,所述 10 个以上的氨基酸残基是序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基;

[0172] (C-28) 包含与选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23 位~35 位的连续 10 个以上的氨基酸残基有 90% 以上同源性的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0173] (C-29) 由与选自序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23 位~35 位的连续 10 个以上的氨基酸残基有 90% 以上同源性的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0174] (C-30) 包含与序列号 1 的氨基酸序列的氨基酸残基号 23 位~35 位的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0175] (C-31) 由与序列号 1 的氨基酸序列的氨基酸残基号 23 位~35 位的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0176] (C-32) 包含与序列号 1 的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;以及

[0177] (C-33) 由与序列号 1 的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽。

[0178] (1-2) 关于 (D) ~ (E)

[0179] (D) ~ (E) 中,关于序列号 1 的氨基酸序列,如上述项目 (1-1) 所说明。

[0180] (D) ~ (E) 中,序列号 1 的氨基酸序列中具有各突变的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基,优选连续 11 个以上的氨基酸残基,更优选连续 12 个以上的氨基酸残基,进一步优选连续 13 个以上的氨基酸残基。没有特别的上限规定,可以是序列号 1 的氨基酸序列中具有各突变的氨基酸序列的全长 (79 个残基) 或超过该全长,例如 100 个以下、90 个以下、80 个以下、70 个以下、60 个以下。

[0181] (D) 只要是包含在序列号 1 的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基、能够作为代谢综合征患病风险判

定用标记使用的多肽即可,优选由在序列号 1 的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基组成、能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽。

[0182] (E) 只要是包含与序列号 1 的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基、能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽即可,优选由与序列号 1 的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基组成、能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽。

[0183] (D) 中的 1 个或多个氨基酸残基的突变与上述项目 (1-1) 中对 (B) 进行的说明相同。

[0184] (E) 中的同源性与上述项目 (1-1) 中对 (C) 进行的说明相同。

[0185] 作为选自 (A) ~ (E) 组成的组的肽,优选选自 (A-2) ~ (A-31)、(B-2) ~ (B-31) 和 (C-2) ~ (C-31) 组成的组的肽,更优选选自 (A-6)、(A-7)、(A-12)、(A-13)、(A-18)、(A-19)、(A-24)、(A-25)、(A-30) 和 (A-31) 组成的组的肽,进一步优选选自 (A-7)、(A-13)、(A-19)、(A-25) 和 (A-31) 组成的组的肽。

[0186] (1-3) 关于 (F) ~ (H)

[0187] (F) ~ (H) 中,序列号 2 的氨基酸序列是编码人 GIPR(胃功能抑制多肽受体、葡萄糖依赖性胰岛素分泌刺激激素受体、Gastric inhibitory polypeptide receptor、Glucose-dependent insulintropic polypeptide receptor) 的氨基酸序列(全长 466 个氨基酸)。

[0188] (F) ~ (H) 中,序列号 2 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基优选序列号 2 的氨基酸序列中的连续 11 个以上的氨基酸残基,更优选连续 12 个以上的氨基酸残基。没有特别的上限规定,可以是序列号 1 的氨基酸序列的全长(466 个残基)或超过该全长,例如 500 个以下、400 个以下、300 个以下、200 个以下、100 个以下、90 个以下、80 个以下、70 个以下、60 个以下、50 个以下、40 个以下、30 个以下、25 个以下、20 个以下、15 个以下。

[0189] (F) ~ (H) 中,序列号 2 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基中,优选 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 264 位~ 275 位的至少一部分,更优选 10 个以上的氨基酸残基为序列号 2 的氨基酸残基号 264 位~ 275 位中的连续 10 个以上的氨基酸残基。进一步优选 10 个以上的氨基酸残基为序列号 2 的氨基酸残基号 264 位~ 275 位的氨基酸序列或序列号 2 的氨基酸序列。

[0190] (F) 只要是包含序列号 2 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基的多肽即可,优选由序列号 2 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基组成的多肽。

[0191] (G) 只要是包含在序列号 2 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列、能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽即可,优选由在序列号 2 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列组成、能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽。

[0192] (H) 只要是包含与序列号 2 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基有 90% 以上同源性的氨基酸序列、能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽即可,优选由与序列号 1 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基有 90% 以上同源性的

氨基酸序列组成、能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽。

[0193] (G) 中的 1 个或多个氨基酸残基的突变与上述项目 (1-1) 中对 (B) 进行的说明相同。

[0194] (H) 中的同源性与上述项目 (1-1) 中对 (C) 进行的说明相同。

[0195] 作为 (F), 例如可列举 (F-1) ~ (F-9) ;

[0196] (F-1) 由序列号 2 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基组成的多肽 ;

[0197] (F-2) 包含序列号 2 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基且上述 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 264 位 ~ 275 位的至少一部分的多肽 ;

[0198] (F-3) 由序列号 2 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基组成且上述 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 264 位 ~ 275 位的至少一部分的多肽 ;

[0199] (F-4) 包含选自序列号 2 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 264 位 ~ 275 位的连续 10 个以上的氨基酸残基的多肽 ;

[0200] (F-5) 由选自序列号 2 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 264 位 ~ 275 位的连续 10 个以上的氨基酸残基组成的多肽 ;

[0201] (F-6) 包含序列号 2 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 264 位 ~ 275 位的多肽 ;

[0202] (F-7) 由序列号 2 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 264 位 ~ 275 位组成的多肽 ;

[0203] (F-8) 包含序列号 2 的氨基酸序列的多肽 ; 以及

[0204] (F-9) 由序列号 2 的氨基酸序列组成的多肽。

[0205] 作为 (G), 例如可列举 (G-1) ~ (G-9) ;

[0206] (G-1) 由在序列号 2 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列组成, 能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽 ;

[0207] (G-2) 包含在 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 264 位 ~ 275 位的至少一部分的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列, 能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽, 所述 10 个以上的氨基酸残基是序列号 2 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基 ;

[0208] (G-3) 由在 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 264 位 ~ 275 位的至少一部分的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列组成, 能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽, 所述 10 个以上的氨基酸残基是序列号 2 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基 ;

[0209] (G-4) 包含在选自序列号 2 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 264 位 ~ 275 位的连续 10 个以上的氨基酸残基中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列, 能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽 ;

[0210] (G-5) 由在选自序列号 2 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 264 位 ~ 275 位的连续 10 个以上的氨基酸残基中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列组成, 能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽 ;

[0211] (G-6) 包含在序列号 2 的氨基酸序列的氨基酸残基号 264 位 ~ 275 位的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列, 能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽 ;

[0212] (G-7) 由在序列号 2 的氨基酸序列的氨基酸残基号 264 位~ 275 位的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0213] (G-8) 包含在序列号 2 的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;以及

[0214] (G-9) 由在序列号 2 的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽。

[0215] 作为 (H),例如可列举 (H-1) ~ (H-9):

[0216] (H-1) 由与序列号 2 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基有 90% 以上同源性的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0217] (H-2) 包含与在 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 264 位~ 275 位的至少一部分的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽,所述 10 个以上的氨基酸残基是序列号 2 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基;

[0218] (H-3) 由与在 10 个以上的氨基酸残基中含有氨基酸残基号 264 位~ 275 位的至少一部分的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽,所述 10 个以上的氨基酸残基是序列号 2 的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基;

[0219] (H-4) 包含与选自序列号 2 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 264 位~ 275 位的连续 10 个以上的氨基酸残基有 90% 以上同源性的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0220] (H-5) 由与选自序列号 2 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 264 位~ 275 位的连续 10 个以上的氨基酸残基有 90% 以上同源性的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0221] (H-6) 包含与序列号 2 的氨基酸序列的氨基酸残基号 264 位~ 275 位的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0222] (H-7) 由与序列号 2 的氨基酸序列的氨基酸残基号 264 位~ 275 位的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;

[0223] (H-8) 包含与序列号 2 的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽;以及

[0224] (H-9) 由与序列号 2 的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列组成,能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽。

[0225] (1-4) 关于 (I) ~ (J)

[0226] (I) ~ (J) 中,关于序列号 2 的氨基酸序列,如上述项目 (1-3) 所说明。

[0227] (I) ~ (J) 中,序列号 2 的氨基酸序列中具有各突变的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基优选连续 11 个以上的氨基酸残基,更优选连续 12 个以上的氨基酸残基。没有特别的上限规定,可以是序列号 1 的氨基酸序列中具有各突变的氨基酸序列的全长

(466 个残基) 或超过该全长, 例如 500 个以下、400 个以下、300 个以下、200 个以下、100 个以下、90 个以下、80 个以下、70 个以下、60 个以下、50 个以下、40 个以下、30 个以下、25 个以下、20 个以下、15 个以下。

[0228] (I) 中, 只要是包含在序列号 2 的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基、能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽即可, 优选由在序列号 2 的氨基酸序列中缺失、附加、置换或插入了 1 个或多个氨基酸的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基组成、能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽。

[0229] (J) 只要是包含在与序列号 2 的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基、能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽即可, 优选由在与序列号 2 的氨基酸序列有 90% 以上同源性的氨基酸序列中的连续 10 个以上的氨基酸残基组成、能够作为代谢综合征患病风险判定用标记使用的多肽。

[0230] (I) 中的 1 个或多个氨基酸残基的突变与上述项目 (I-1) 中对 (B) 的说明相同。

[0231] (J) 中的同源性与上述项目 (I-1) 中对 (C) 的说明相同。

[0232] 作为选自由 (F) ~ (J) 组成的组的肽, 优选选自由 (F-2) ~ (F-7)、(G-2) ~ (G-7) 和 (H-2) ~ (H-7) 组成的组的肽, 更优选 (F-6) 或 (F-7) 的肽, 进一步优选 (F-7) 的肽。

[0233] (2) 本发明的抗体或适体

[0234] 本发明的抗体或适体是结合于上述本发明的代谢综合征患病风险判定用标记肽的抗体或适体。

[0235] 通过使用本发明的抗体或适体, 可以测定上述本发明的代谢综合征患病风险判定用标记肽的量或其有无, 从而能够进行代谢综合征患病风险的判定。即, 当使从受试者采集到的生物样品与本发明的抗体或适体作用时结合于抗体或适体的上述标记肽的量高于使从健康者采集到的生物样品与本发明的抗体或适体作用时结合于抗体或适体的上述标记肽的量时, 判定代谢综合征患病风险高。

[0236] 抗体或适体可通过常规方法制作。

[0237] 使用本发明的抗体或适体测定标记肽的量或其有无时的例子如下所示。首先通过物理吸附、利用官能团的共价键等公知的方法使抗体或适体吸附于微孔板等的载体后, 根据需要稀释生物样品后添加进行培养。接着添加结合有荧光发光物质、化学发光物质或酶的 2 次抗体进行培养。检测是在添加各基质后, 通过测量由荧光、化学发光物质或酶反应引起的可见光进行评价判定。

[0238] 本发明的代谢综合征患病风险判定用标记肽是以在从具有代谢综合征患病风险的受试者采集到的生物样品中可检测到的水平存在的肽。因此, 以本发明的标记肽的存在为指标, 可以判定代谢综合征的患病风险。

[0239] (3) 本发明的微阵列

[0240] 本发明的微阵列是将结合于上述本发明所述的代谢综合征患病风险判定用标记肽的抗体或适体固定而成的微阵列。

[0241] 微阵列是指在载体 (基材) 上将可与要测定的物质结合的物质排列固定的装置总称。作为微阵列的载体的材料, 可以是玻璃等无机材料、硝酸纤维素等无机材料的任一种。作为微阵列的载体的形状, 可以是膜、珠、板的任一种。

[0242] 本发明的微阵列可以将上述项目(2)中说明的抗体或适体固定于载体而制造。固定时,可以使用微阵列仪、点样仪等仪器。

[0243] 通过使用本发明的微阵列,可以测定上述本发明的代谢综合征患病风险判定用标记肽的量或其有无,从而能够判定代谢综合征患病风险。即,当使从受试者采集到的生物样品与本发明的微阵列作用时与微阵列上的抗体或适体结合的上述标记肽的量高于使从健康者采集到的生物样品与本发明的微阵列作用时与微阵列上的抗体或适体结合的上述标记肽的量时,则判定代谢综合征患病风险高。

[0244] 使用本发明的微阵列的标记肽的量的测定例如下所示。首先,在微阵列上,在被固化的抗体或适体中添加生物样品,使其结合生物样品中的标记肽,接着添加与荧光发光物质、化学发光物质或酶结合的2次抗体进行培养。检测是在添加各基质后,测量由荧光、化学发光物质或酶反应引起的可见光即可。

[0245] (4) 本发明的判定方法

[0246] 本发明的代谢综合征患病风险的判定方法是测定从受试者采集到的生物样品中权利要求1所述的代谢综合征患病风险判定用标记肽的量或其有无的方法。

[0247] 在根据代谢综合征患病风险判定用标记肽的量判定代谢综合征的患病风险时,通常进行与参考值的比较。作为参考值,例如,可列举从健康者(优选本发明的判定方法以外的方法事先确定为健康者)采集到的生物样品中的该标记肽的量,从代谢综合征患者(优选本发明的判定方法以外的方法事先确定为代谢综合征患者)采集到的生物样品中的该标记肽的量,其中,优选前者。

[0248] 参考值为健康者的数值时,当从受试者采集到的生物样品中的代谢综合征患病风险判定用标记肽的量高于从健康者采集到的生物样品中的该标记肽的量时,判定代谢综合征患病风险高。

[0249] 参考值为代谢综合征患者的数值时,当从受试者采集到的生物样品中的代谢综合征患病风险判定用标记肽的量等同于或高于从代谢综合征患者采集到的生物样品中的该标记肽的量时,判定代谢综合征患病风险高。

[0250] 本发明的判定方法中,当从受试者采集到的生物样品中的上述代谢综合征患病风险判定用标记肽的量高于从健康者采集到的生物样品中的该量时,判定代谢综合征患病风险高。另一方面,当从受试者采集到的生物样品中的上述代谢综合征患病风险判定用标记肽的量等同于或低于从健康者采集到的生物样品中的该量时,判定代谢综合征患病风险低。

[0251] 作为生物试样,例如可列举唾液、血液(全血、血浆、血清等)、尿、泪等体液。其中,优选非侵袭性且能随时采集的生物样品,更优选唾液。唾液作为在家进行判断用的检测体也是适宜的。唾液有非刺激性唾液和刺激性唾液,优选刺激性唾液。刺激性唾液可通过咀嚼石蜡口香糖(gum)容易地获取。

[0252] 本发明的判定方法中,代谢综合征患病风险判定用标记肽的量的测定也可通过例如使用上述抗体或适体的免疫测定法、使用上述微阵列的免疫测定法、质谱分析法、RIA(放射免疫分析法)、ELISA(酶联免疫吸附法)、ECLIA(电化学发光免疫测定法)等。关于使用抗体或适体的免疫测定法,如项目(2)中所说明的那样。关于使用微阵列的免疫测定法,如项目(3)中所说明的那样。

[0253] 通过质谱分析法测定时,可利用各种质谱分析装置。作为质谱分析装置,例如可列举 GC-MS、LC-MS、FAB-MS、EI-MS、CI-MS、FD-MS、MALDI-MS、ESI-MS、HPLC-MS、FT-ICR-MS、CE-MS、ICP-MS、Py-MS、TOF-MS 等,可以使用这些的任一种。

[0254] 判定中,可以将 2 个以上的代谢综合征患病风险判定用标记肽的量作为变量进行多变量分析。作为多变量分析,例如可列举逻辑回归分析、多元回归分析、主成分分析、独立成分分析、因子分析、判别分析、数量化理论、聚类分析、联合分析和多维尺度构成法(MDS),其中优选逻辑回归分析。

[0255] 本发明的判定方法中使用的标记肽只要是 1 种以上即可,也可以 2 种以上组合。进行如上所述的多变量分析时,使用 2 种以上的组合。2 种以上的情形,例如可以是 2 种、3 种、4 种、5 种或 6 种。

[0256] 作为标记肽的优选组合的例子可列举以下的组合(1)~(3)。

[0257] 组合(1):选自(A)~(E)组成的组的 1 种以上的肽和选自(F)~(J)组成的组的 1 种以上的肽;

[0258] 组合(2):选自(A)~(E)组成的组的 2 种以上的肽;以及

[0259] 组合(3):选自(F)~(J)组成的组的 2 种以上的肽。

[0260] 关于选自(A)~(E)组成的组的肽,选自(F)~(J)组成的组的肽,如项目(1)中所说明的那样。

[0261] 作为组合(1)的优选例,例如可列举以下的组合:

[0262] 组合(1-1):选自(A-2)~(A-7)、(B-2)~(B-7)和(C-2)~(C-7)组成的组的 1 种以上的肽与选自(F-2)~(F-7)、(G-2)~(G-7)和(H-2)~(H-7)组成的组的 1 种以上的肽的组合;

[0263] 组合(1-2):(A-6)和/或(A-7)与(F-6)和/或(F-7)的组合

[0264] 组合(1-3):(A-7)与(F-7)的组合

[0265] 组合(1-4):选自(A-20)~(A-25)、(B-20)~(B-25)和(C-20)~(C-25)组成的组的 1 种以上的肽与选自(F-2)~(F-7)、(G-2)~(G-7)和(H-2)~(H-7)组成的组的 1 种以上的肽的组合;

[0266] 组合(1-5):(A-24)和/或(A-25)与(F-6)和/或(F-7)的组合;

[0267] 组合(1-6):(A-25)与(F-7)的组合

[0268] 组合(1-7):选自(A-2)~(A-7)、(B-2)~(B-7)和(C-2)~(C-7)组成的组的 1 种以上的肽、选自(A-14)~(A-19)、(B-14)~(B-19)和(C-14)~(C-19)组成的组的 1 种以上的肽及选自(F-2)~(F-7)、(G-2)~(G-7)和(H-2)~(H-7)组成的组的 1 种以上的肽的组合;

[0269] 组合(1-8):(A-6)和/或(A-7)、(A-18)和/或(A-19)及(F-6)和/或(F-7)的组合;

[0270] 组合(1-9):(A-7)、(A-19)及(F-7)的组合;

[0271] 组合(1-10):选自(A-2)~(A-7)、(B-2)~(B-7)和(C-2)~(C-7)组成的组的 1 种以上的肽、选自(A-20)~(A-25)、(B-20)~(B-25)和(C-20)~(C-25)组成的组的 1 种以上的肽及选自(F-2)~(F-7)、(G-2)~(G-7)和(H-2)~(H-7)组成的组的 1 种以上的肽的组合;

[0272] 组合(1-11):(A-6)和/或(A-7)、(A-24)和/或(A-25)及(F-6)和/或(F-7)的组合;

[0273] 组合(1-12):(A-7)、(A-25)及(F-7)的组合;

[0274] 组合(1-13):选自(A-2)~(A-7)、(B-2)~(B-7)和(C-2)~(C-7)组成的组的1种以上的肽、选自(A-14)~(A-19)、(B-14)~(B-19)和(C-14)~(C-19)组成的组的1种以上的肽、选自(A-20)~(A-25)、(B-20)~(B-25)和(C-20)~(C-25)组成的组的1种以上的肽及选自(F-2)~(F-7)、(G-2)~(G-7)和(H-2)~(H-7)组成的组的1种以上的肽的组合;

[0275] 组合(1-14):(A-6)和/或(A-7)、(A-18)和/或(A-19)、(A-24)和/或(A-25)及(F-6)和/或(F-7)的组合;

[0276] 组合(1-15):(A-7)、(A-19)、(A-25)及(F-7)的组合;

[0277] 组合(1-16):选自(A-2)~(A-7)、(B-2)~(B-7)和(C-2)~(C-7)组成的组的1种以上的肽、选自(A-8)~(A-13)、(B-8)~(B-13)和(C-8)~(C-13)组成的组的1种以上的肽、选自(A-14)~(A-19)、(B-14)~(B-19)和(C-14)~(C-19)组成的组的1种以上的肽、选自(A-20)~(A-25)、(B-20)~(B-25)和(C-20)~(C-25)组成的组的1种以上的肽、选自(A-26)~(A-31)、(B-26)~(B-31)和(C-26)~(C-31)组成的组的1种以上的肽及选自(F-2)~(F-7)、(G-2)~(G-7)和(H-2)~(H-7)组成的组的1种以上的肽的组合;

[0278] 组合(1-17):(A-6)和/或(A-7)、(A-12)和/或(A-13)、(A-18)和/或(A-19)、(A-24)和/或(A-25)、(A-30)和/或(A-31)及(F-6)和/或(F-7)的组合;

[0279] 组合(1-18):(A-7)、(A-13)、(A-19)、(A-25)、(A-31)及(F-7)的组合。

[0280] 作为组合(2),例如可列举以下的组合:

[0281] 组合(2-1):选自(A-2)~(A-7)、(B-2)~(B-7)和(C-2)~(C-7)组成的组的1种以上的肽与选自(A-26)~(A-31)、(B-26)~(B-31)和(C-26)~(C-31)组成的组的1种以上的肽的组合;

[0282] 组合(2-2):(A-6)和/或(A-7)与(A-30)和/或(A-31)的组合;

[0283] 组合(2-3):(A-7)与(A-31)的组合;

[0284] 组合(2-4):选自(A-2)~(A-7)、(B-2)~(B-7)和(C-2)~(C-7)组成的组的1种以上的肽、选自(A-14)~(A-19)、(B-14)~(B-19)和(C-14)~(C-19)组成的组的1种以上的肽、选自(A-20)~(A-25)、(B-20)~(B-25)和(C-20)~(C-25)组成的组的1种以上的肽及选自(A-26)~(A-31)、(B-26)~(B-31)和(C-26)~(C-31)组成的组的1种以上的肽的组合;

[0285] 组合(2-5):(A-6)和/或(A-7)、(A-18)和/或(A-19)、(A-24)和/或(A-25)及(A-30)和/或(A-31)的组合;

[0286] 组合(2-6):(A-7)、(A-19)、(A-25)及(A-31)的组合。

[0287] 组合(1-1)~(1-18)和(2-1)~(2-6)中,优选组合(1-2)、(1-3)、(1-5)、(1-6)、(1-8)、(1-9)、(1-11)、(1-12)、(1-14)、(1-15)、(1-17)、(1-18)、(2-2)、(2-3)、(2-5)、(2-6),更优选组合(1-3)、(1-6)、(1-9)、(1-12)、(1-15)、(1-18)、(2-3)、(2-6)。

[0288] 本发明的判定方法适于评价关于受试者的代谢综合征患病性的体质。本发明的判

定方法由于可以评价受试者的代谢综合征患病风险的有无,因此也可在预防医学上进行利用。对有代谢综合征患病风险的受试者进行代谢综合征的治疗或预防措施时,向代谢综合征患病风险降低的方向发展,相应地标记肽的量也下降。因此,在进行治疗或预防措施的同时,测定标记肽的量或其有无,由此也可以进行治疗或预防措施的评价判定。因此,本发明的生物标记也可以成为用于判定给药效果等的治疗或预防效果的生物标记。同样,本发明的判定方法作为判定代谢综合征给药效果等的治疗或预防效果的方法也是有用的。

[0289] (5) 本发明的试剂盒

[0290] 本发明的代谢综合征患病风险判定用试剂盒包含上述抗体或适体、或者上述微阵列。

[0291] 本发明的试剂盒优选进一步包含口香糖。由此,容易采集作为生物样品的刺激性唾液的。口香糖只要是采集刺激性唾液通常使用的口香糖(石蜡口香糖等)即可。

[0292] [实施例]

[0293] 实施例 1

[0294] 唾液中的 P-B 肽片段和 GIPR 肽片段的表达量比较

[0295] < 评价方法 >

[0296] (1) 唾液样品采集

[0297] 从具有以下特征的受试者采集刺激性唾液(通过咀嚼石蜡口香糖进行唾液分泌促进的唾液)。

[0298] A(健康者组):男性,腰围不足 85cm, BMI 不足 25,不符合下述项目 a) ~ d) 的任一项 (n = 10)

[0299] B(肥胖者组):男性,腰围 85cm 以上或 BMI25 以上,不符合下述项目 a) ~ d) 的任一项 (n = 10)

[0300] C(代谢综合征组):男性,腰围 85cm 以上或 BMI25 以上,且血液检查中符合下述项目 a) ~ d) 的任意一项以上 (n = 10)

[0301] 项目

[0302] a) 中性脂肪 :150mg/dL 以上或 HDL-胆固醇 :40mg/dL 以下

[0303] b) LDL-胆固醇 :140mg/dL 以上

[0304] c) 空腹血糖 :110mg/dL 以上或血红蛋白 A1c :5.8% 以上

[0305] D) 尿酸 :7.0mg/dL 以上

[0306] 另外,推测属于肥胖者组的受试者即使不是代谢综合征,但患代谢综合征的可能性高。

[0307] (2) 根据代谢分析进行唾液中成分的综合分析

[0308] 将采集到的唾液经离心分离除去夹杂物,将上清液供给于 LC-MS(Positive/Negative)、CE-MS(Anion/Cation)。根据 Rt 值、Ms 值鉴定唾液成分。

[0309] < 评价结果 >

[0310] 根据唾液代谢分析的结果,确认到由序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 27 ~ 54 的氨基酸序列组成的肽(P-B 肽片段(1)²⁷⁻⁵⁴)的峰和由序列号 2 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 264 ~ 275 的氨基酸序列组成的肽的峰在代谢综合征组中显著增加。根据蛋白质数据库检索的结果,判明序列号 1 的氨基酸序列为 P-B peptide 的氨基酸序列,序列号

2 的氨基酸序列为 GIPR 的氨基酸序列,上述各肽为各自的片段。各受试者组的峰强度如图 1、图 2 和表 1 所示。各组的显著性差异检定结果如表 2 所示。

[0311] 表 1 各受试者组的 P-B 肽片段 (1)²⁷⁻⁵⁴ 和 GIPR 片段的峰强度

[0312]

各受试者组	P-B 肽片段 (1) ²⁷⁻⁵⁴ 的峰强度	GIPR 片段的峰强度
A(健康者组)	4.4	98.7
B(肥胖者组)	52.0	328.1
C(代谢综合征组)	46.9	516.8

[0313] 表 2 关于 P-B 肽片段 (1)²⁷⁻⁵⁴ 和 GIPR 片段的各峰强度与健康者组的显著性差异检定结果 (Tukey-Kramer 检定)

[0314]

	P-B 肽片段 (1) ²⁷⁻⁵⁴ 的峰强度	GIPR 片段的峰强度
B(肥胖者)	p<0.05	无显著性差异
C(代谢综合征组)	p<0.05	p<0.05

[0315] 如图 1、表 1 和表 2 所示,肥胖者组和代谢综合征组与健康者组比较,其 P-B 肽片段 (1)²⁷⁻⁵⁴ 的峰强度显著增加。该情况表明,当受试者的 P-B 肽片段 (1)²⁷⁻⁵⁴ 的峰强度超过健康者组的峰强度 4.4 时,可判定代谢综合征的患病风险高。

[0316] 另一方面,如图 2、表 1 和表 2 所示,肥胖者组与健康者组比较,其 GIPR 肽片段的峰强度确认不到有显著性差异,但代谢综合征组与健康者组比较却有显著性差异地增加。该情况表明,当受试者的 GIPR 肽片段的峰强度超过健康者组的峰强度 98.7 时,可判定代谢综合征患病风险高。

[0317] 实施例 2

[0318] 根据唾液中的 P-B 肽片段的量的测定判定代谢综合征

[0319] 以与实施例 1 相同的基准,以与实施例 1 相同的方法从符合代谢综合征组的受试者 10 名采集唾液,测定 P-B 肽片段 (1)²⁷⁻⁵⁴ 的峰强度。其结果表明,10 名中 7 名的唾液中 P-B 肽片段 (1)²⁷⁻⁵⁴ 的峰强度超过 4.4,算出代谢综合征判定的敏感度为 70%。其结果表明,本发明作为代谢综合征的初步判定方法是有用的。

[0320] 实施例 3

[0321] 根据唾液中的 GIPR 肽片段的量的测定判定代谢综合征

[0322] 以与实施例 1 相同的基准,以与实施例 1 相同的方法从符合代谢综合征组的受试者 10 名采集唾液,测定 GIPR 片段的峰强度。其结果表明,10 名中 9 名的唾液中序列号 2 的肽的峰强度超过 98.7,可算出代谢综合征判定的敏感度为 90%。其结果表明,本发明作为代谢综合征的初步判定方法是有用的。

[0323] 如上所述,对于由健康者 10 名,肥胖者 10 名、代谢综合征倾向者 20 名(实施例 1 的受试者 10 名和实施例 2 及 3 的受试者 10 名)组成的唾液样品 40 份进行代谢分析后,发

现 P-B peptide 片段 (1)²⁷⁻⁵⁴ 和 GIPR 片段的量在代谢综合征倾向者组中显著性增加。

[0324] 以上的结果表明,根据本发明,能容易且以某种程度的精度判定代谢综合征患病风险,作为代谢综合征患病风险的初步判定方法是有用的。

[0325] 实施例 4

[0326] 根据唾液中的 P-B 肽片段的量的测定判定代谢综合征

[0327] <评价方法>

[0328] 以与实施例 1 相同的基准,与实施例 1 同样地从符合健康者组的受试者 10 名、符合肥胖者组的 10 名和符合代谢综合征者组的 20 名(与实施例 1~3 的受试者 20 名相同)采集唾液样品 40 份。关于这些唾液样品,与实施例 1 相同地进行唾液代谢分析。

[0329] <评价结果>

[0330] 从唾液代谢分析的结果,可确认到以下的 4 个肽片段的峰在代谢综合征组中显著性增加。各受试者组的峰强度如图 3~6 以及表 3 所示。

[0331] • P-B 肽片段 (2)²³⁻⁵⁴:由序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23~54 的氨基酸序列组成的肽

[0332] • P-B 肽片段 (3)⁵⁵⁻⁷⁹:由序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 55~79 的氨基酸序列组成的肽

[0333] • P-B 肽片段 (4)²³⁻⁷⁹:由序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23~79 的氨基酸序列组成的肽

[0334] • P-B 肽片段 (5)²³⁻³⁵:由序列号 1 的氨基酸序列中的氨基酸残基号 23~35 的氨基酸序列组成的肽

[0335] 表 3 各受试组的各 P-B 肽片段的峰强度

[0336]

	P-B 肽片段 (2) 23-54 的峰强度	P-B 肽片段 (3) 55-79 的峰强度	P-B 肽片段 (4) 23-79 的峰强度	P-B 肽片段 (5) 23-35 的峰强度
A (健康者组)	0.0	228.2	85.9	28.8
B (肥胖者组)	8.9	431.5	128.5	85.3
C (代谢综合征组)	24.35	421.05	431.75	180.75

[0337] 如图 3 和表 3 所示,P-B 肽片段 (2)²³⁻⁵⁴ 的峰强度与健康者组比较增加。该情况表示,当受试者的 P-B 肽片段 (2)²³⁻⁵⁴ 的峰强度超过健康者组的峰强度 0.0 时,可判定代谢综合征患病风险高。

[0338] 如图 4 和表 3 所示,P-B 肽片段 (2)⁵⁵⁻⁷⁹ 的峰强度与健康者组相比增加。该情况表示,当受试者的 P-B 肽片段 (3)⁵⁵⁻⁷⁹ 的峰强度超过健康者组的峰强度 228.2 时,可判定代谢综合征患病风险高。

[0339] 如图 5 和表 3 所示,P-B 肽片段 (4)²³⁻⁷⁹ 的峰强度与健康者组相比增加。该情况表示,当受试者的 P-B 肽片段 (4)²³⁻⁷⁹ 的峰强度超过健康者组的峰强度 85.9 时,可判定代谢综合征患病风险高。

[0340] 如图 6 和表 3 所示,P-B 肽片段 (5)²³⁻³⁵ 的峰强度与健康者组相比增加。该情况表示,当受试者的 P-B 肽片段 (5)²³⁻³⁵ 的峰强度超过健康者组的峰强度 28.8 时,可判定代谢综

合征患病风险高。

[0341] 实施例 5

[0342] 根据唾液成分的多变量分析（逻辑回归分析）提高诊断精度

[0343] 以高精度判定代谢综合征为目的,对实施例 1 ~ 4 列举的 5 种 P-B 肽片段和 GIPR 片段进行多变量分析方法之一的逻辑回归分析。逻辑回归分析是使用多个目标变量（本申请中为唾液成分）预测定性变量（本申请中为是否有代谢综合征）时通常使用的分析方法。

[0344] 使用实施例 1 ~ 4 中采集到的健康者组 10 名、代谢综合征组 20 名的各峰强度,以表 4 所示的唾液成分的组合进行逻辑回归分析。将得到的参数推测值（表 5）代入式 1,求出回归式。在该回归式中再次代入实施例 1 ~ 3 中采集的健康者组 10 名、代谢综合征组 20 名的各峰强度,算出健康的几率 p 。若 $p > 0.5$ 则判定健康, $p < 0.5$ 则判定代谢综合征,求出与实际判定结果一致的比例作为正确诊断率（表 6）。其结果表明,通过使用如表 4 所示的唾液成分的组合,能高精度地进行诊断。

[0345] 表 4 逻辑回归分析中使用的唾液成分的组合

[0346]

组合	P-B 肽片段 (1) ²⁷⁻⁵⁴	P-B 肽片段 (2) ²³⁻⁵⁴	P-B 肽片段 (3) ⁵⁵⁻⁷⁹	P-B 肽片段 (4) ²³⁻⁷⁹	P-B 肽片段 (5) ²³⁻³⁵	GIPR 片段
1	○	-	-	-	-	○
2	-	-	-	○	-	○
3	○	-	-	-	○	-
4	○	-	○	-	-	○
5	○	-	-	○	-	○
6	○	-	○	○	-	○
7	○	-	○	○	○	-
8	○	○	○	○	○	○

[0347] 表 5 逻辑回归分析中的参数推测值

[0348]

组合	b_0	b_1	b_2	b_3	b_4	b_5	b_6
1	1.95779	-0.07427	-	-	-	-	-0.00611
2	1.18868	-	-	-	0.00405	-	-0.01178
3	1.30377	-0.07372	-	-	-	-0.00945	-
4	1.34752	-0.12465	-	0.00523	-	-	-0.00750
5	2.46830	-0.07615	-	-	0.00571	-	-0.01186
6	1.66504	-0.26988	-	0.01437	0.00971	-	-0.01958

7	0.70607	-0.15464	-	0.00610	0.00437	-0.02409	-
8	1.16891	-0.26249	-4.36836	0.01724	0.11165	-0.01282	-0.02278

[0349] [数 1]

[0350] <式 1>

$$p = \frac{1}{1 + \exp [-(b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4 + b_5x_5 + b_6x_6)]}$$

[0352] 式 1 的说明

[0353] x1 :P-B 肽片段 (1)²⁷⁻⁵⁴ 的峰强度

[0354] x2 :P-B 肽片段 (2)²³⁻⁵⁴ 的峰强度

[0355] x3 :P-B 肽片段 (3)⁵⁵⁻⁷⁹ 的峰强度

[0356] x4 :P-B 肽片段 (4)²³⁻⁷⁹ 的峰强度

[0357] x5 :P-B 肽片段 (5)²³⁻³⁵ 的峰强度

[0358] x6 :GIPR 片段的峰强度

[0359] 表 6 根据各唾液成分的组合得到的正确诊断率 (逻辑回归分析)

[0360]

组合	正确诊断率
1	86.7%
2	83.3%
3	83.3%
4	90.0%
5	86.7%
6	93.3%
7	86.7%
8	96.7%

[0361] 将使用这些唾液成分的组合的情形与根据实施例 1 ~ 3 举出的单一唾液成分分析的情形诊断能力进行比较,算出 ROC (Receiver Operating Characteristic) 曲线的曲线下面积。设定多个分类健康者和代谢综合征患者的临界值,算出各自的敏感度和特异度。以敏感度为纵坐标,1-特异度为横坐标,描绘 ROC 曲线。该 ROC 曲线下面积越大,可判断为诊断能力越高 (森实敏夫著,《浅显易懂的医学统计学》(《わかりやすい医学統計学》),株式会社医学论坛报 (株式会社メディカルトリビューン), p254)。其结果表明,如表 7 所示那样,与根据单一唾液成分进行分析的情形比较,通过唾液成分的组合能提高诊断能力。

[0362] 表 7 根据各唾液成分（单一·组合）得到的 ROC 曲线下面积
 [0363]

唾液成分·组合		ROC 曲线下面积
P-B 肽片段 (1) ²⁷⁻⁵⁴		0.8375
P-B 肽片段 (2) ²³⁻⁵⁴		0.7250
P-B 肽片段 (3) ⁵⁵⁻⁷⁹		0.7150
P-B 肽片段 (4) ²³⁻⁷⁹		0.6500
P-B 肽片段 (5) ²³⁻³⁵		0.7800
GIPR 片段		0.8475
组合	1	0.9275
	2	0.8675
	3	0.8875
	4	0.9450
	5	0.9425
	6	0.9700
	7	0.9050
	8	0.9800

[0001]

序列表

<110> 狮王株式会社

<120> 代谢综合征患病风险判定用标记肽及其用途

<130> PLOA-241413

<150> JP2012-6354

<151> 2012-01-16

<160> 2

<170> PatentIn 3.5 版

<210> 1

<211> 79

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Met Lys Ser Leu Thr Trp Ile Leu Gly Leu Trp Ala Leu Ala Ala Cys

1 5 10 15

Phe Thr Pro Gly Glu Ser Gln Arg Gly Pro Arg Gly Pro Tyr Pro Pro

20 25 30

Gly Pro Leu Ala Pro Pro Gln Pro Phe Gly Pro Gly Phe Val Pro Pro

35 40 45

Pro Pro Pro Pro Pro Tyr Gly Pro Gly Arg Ile Pro Pro Pro Pro Pro

50 55 60

Ala Pro Tyr Gly Pro Gly Ile Phe Pro Pro Pro Pro Pro Gln Pro

65 70 75

<210> 2

<211> 466

[0002]

<212> PRT

<213> 智人

<400> 2

Met Thr Thr Ser Pro Ile Leu Gln Leu Leu Leu Arg Leu Ser Leu Cys

1 5 10 15

Gly Leu Leu Leu Gln Arg Ala Glu Thr Gly Ser Lys Gly Gln Thr Ala

20 25 30

Gly Glu Leu Tyr Gln Arg Trp Glu Arg Tyr Arg Arg Glu Cys Gln Glu

35 40 45

Thr Leu Ala Ala Ala Glu Pro Pro Ser Gly Leu Ala Cys Asn Gly Ser

50 55 60

Phe Asp Met Tyr Val Cys Trp Asp Tyr Ala Ala Pro Asn Ala Thr Ala

65 70 75 80

Arg Ala Ser Cys Pro Trp Tyr Leu Pro Trp His His His Val Ala Ala

85 90 95

Gly Phe Val Leu Arg Gln Cys Gly Ser Asp Gly Gln Trp Gly Leu Trp

100 105 110

Arg Asp His Thr Gln Cys Glu Asn Pro Glu Lys Asn Glu Ala Phe Leu

115 120 125

Asp Gln Arg Leu Ile Leu Glu Arg Leu Gln Val Met Tyr Thr Val Gly

130 135 140

Tyr Ser Leu Ser Leu Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu Leu Ile Leu Ser

145 150 155 160

[0003]

Leu Phe Arg Arg Leu His Cys Thr Arg Asn Tyr Ile His Ile Asn Leu
 165 170 175

Phe Thr Ser Phe Met Leu Arg Ala Ala Ala Ile Leu Ser Arg Asp Arg
 180 185 190

Leu Leu Pro Arg Pro Gly Pro Tyr Leu Gly Asp Gln Ala Leu Ala Leu
 195 200 205

Trp Asn Gln Ala Leu Ala Ala Cys Arg Thr Ala Gln Ile Val Thr Gln
 210 215 220

Tyr Cys Val Gly Ala Asn Tyr Thr Trp Leu Leu Val Glu Gly Val Tyr
 225 230 235 240

Leu His Ser Leu Leu Val Leu Val Gly Gly Ser Glu Glu Gly His Phe
 245 250 255

Arg Tyr Tyr Leu Leu Leu Gly Trp Gly Ala Pro Ala Leu Phe Val Ile
 260 265 270

Pro Trp Val Ile Val Arg Tyr Leu Tyr Glu Asn Thr Gln Cys Trp Glu
 275 280 285

Arg Asn Glu Val Lys Ala Ile Trp Trp Ile Ile Arg Thr Pro Ile Leu
 290 295 300

Met Thr Ile Leu Ile Asn Phe Leu Ile Phe Ile Arg Ile Leu Gly Ile
 305 310 315 320

Leu Leu Ser Lys Leu Arg Thr Arg Gln Met Arg Cys Arg Asp Tyr Arg
 325 330 335

[0004]

Leu Arg Leu Ala Arg Ser Thr Leu Thr Leu Val Pro Leu Leu Gly Val

340

345

350

His Glu Val Val Phe Ala Pro Val Thr Glu Glu Gln Ala Arg Gly Ala

355

360

365

Leu Arg Phe Ala Lys Leu Gly Phe Glu Ile Phe Leu Ser Ser Phe Gln

370

375

380

Gly Phe Leu Val Ser Val Leu Tyr Cys Phe Ile Asn Lys Glu Val Gln

385

390

395

400

Ser Glu Ile Arg Arg Gly Trp His His Cys Arg Leu Arg Arg Ser Leu

405

410

415

Gly Glu Glu Gln Arg Gln Leu Pro Glu Arg Ala Phe Arg Ala Leu Pro

420

425

430

Ser Gly Ser Gly Pro Gly Glu Val Pro Thr Ser Arg Gly Leu Ser Ser

435

440

445

Gly Thr Leu Pro Gly Pro Gly Asn Glu Ala Ser Arg Glu Leu Glu Ser

450

455

460

Tyr Cys

465

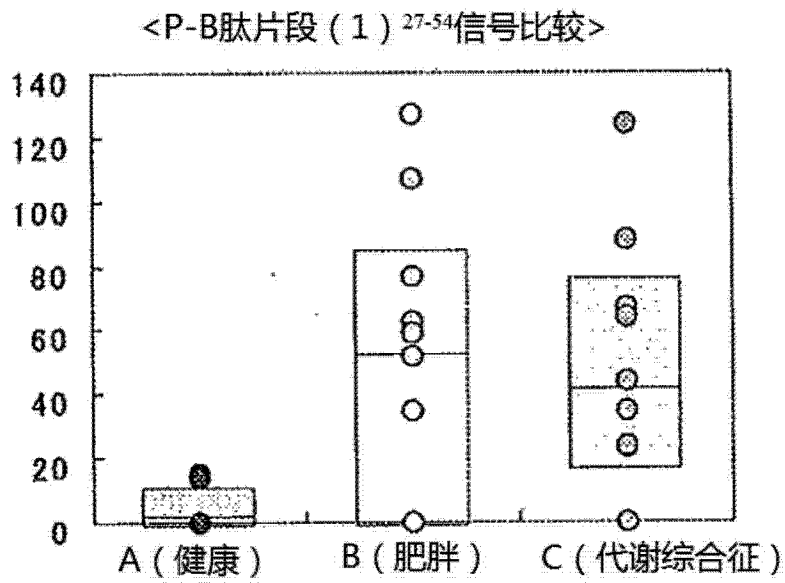


图 1

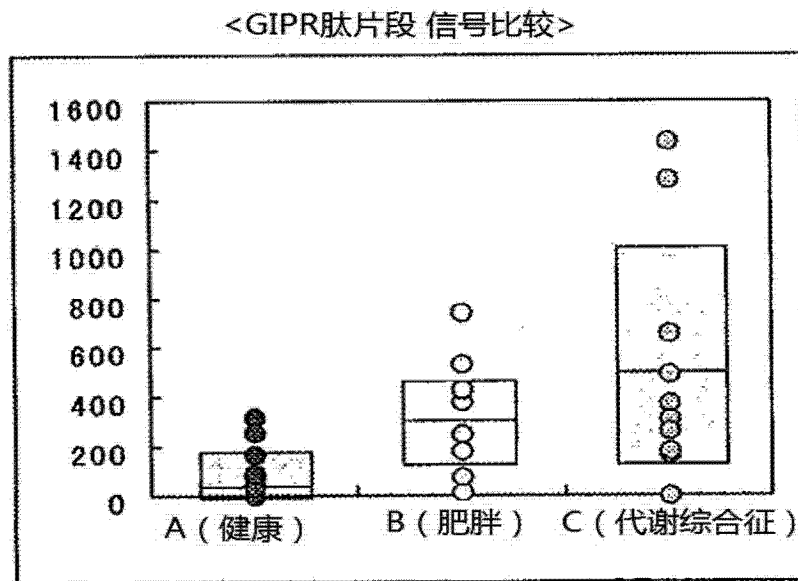


图 2

<P-B肽片段 (2)²³⁻⁵⁴ 信号比较>

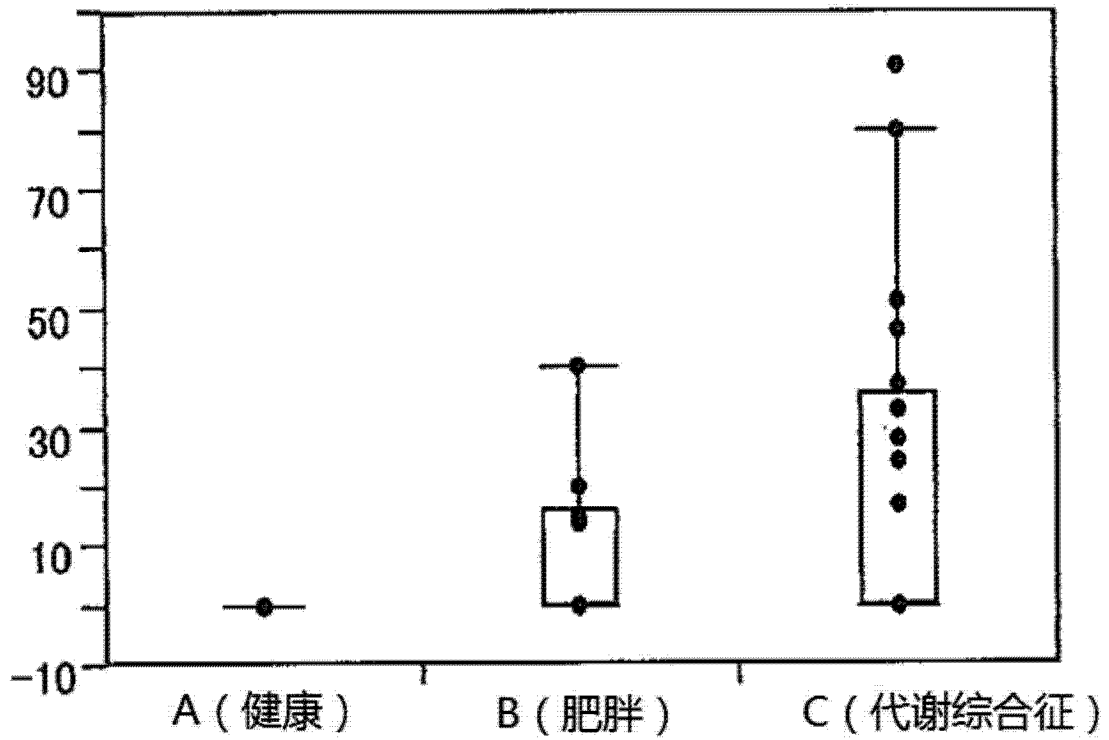


图 3

<P-B肽片段 (3)⁵³⁻⁷⁹ 信号比较>

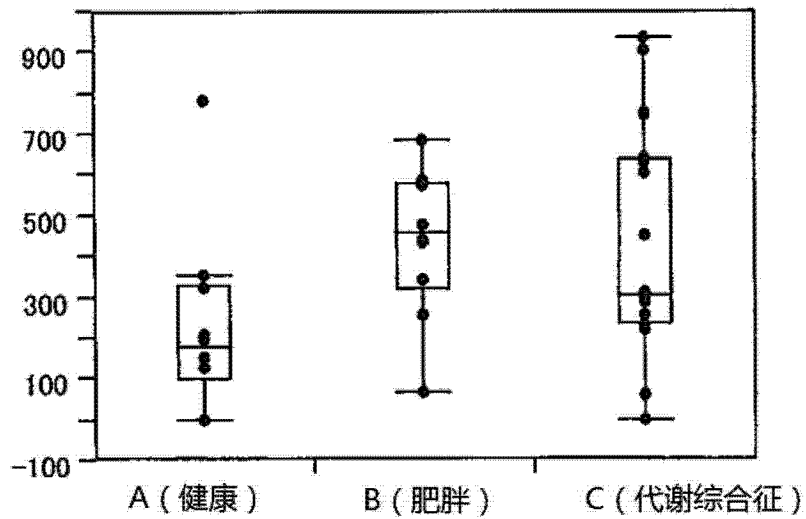


图 4

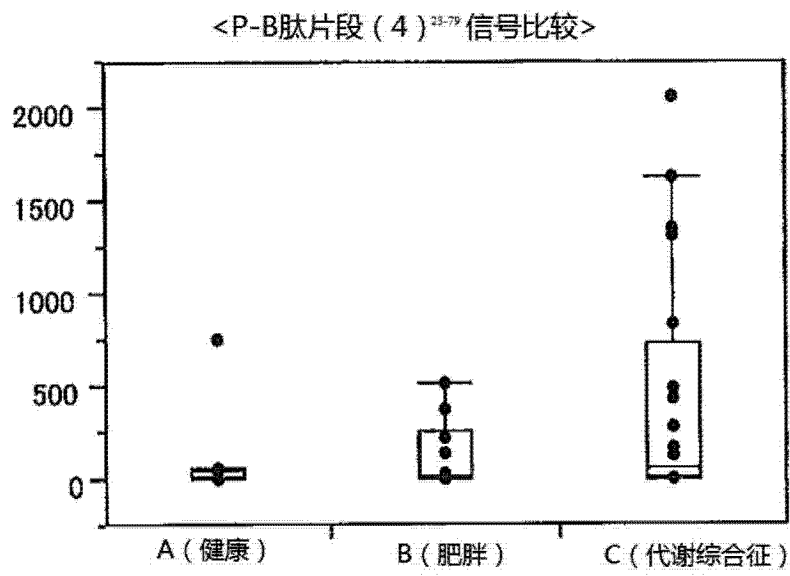


图 5

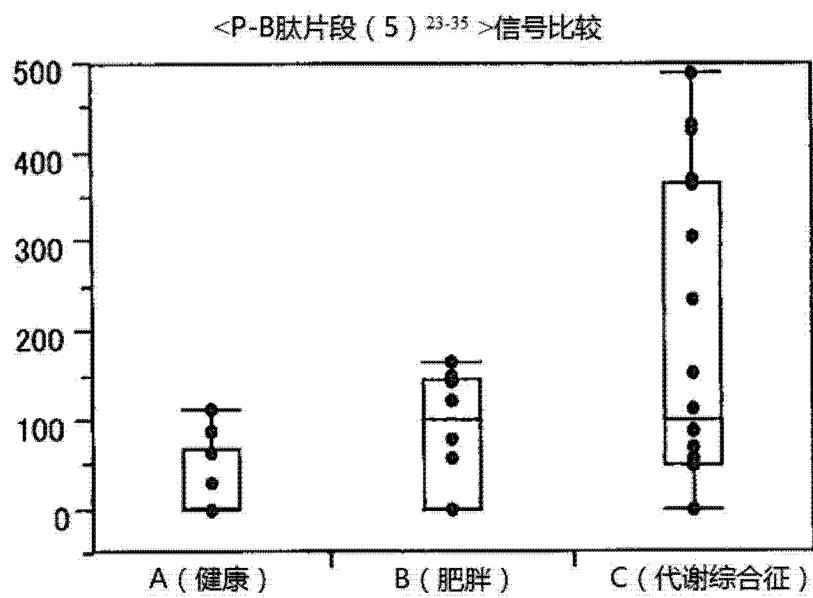


图 6

专利名称(译)	代谢综合征患病风险判定用标记肽及其用途		
公开(公告)号	CN104053669A	公开(公告)日	2014-09-17
申请号	CN201280067112.8	申请日	2012-12-27
[标]申请(专利权)人(译)	狮王株式会社		
申请(专利权)人(译)	狮王株式会社		
当前申请(专利权)人(译)	狮王株式会社		
[标]发明人	内山千代子 栗田启 福岛绘里子 牧利一		
发明人	内山千代子 栗田启 福岛绘里子 牧利一		
IPC分类号	C07K14/575 C07K14/705 C07K16/26 C07K16/28 C12M1/34 G01N27/62 G01N33/53 G01N37/00		
CPC分类号	G01N2800/04 G01N33/54366 C07K14/47 G01N33/6893 C07K14/723 C07K14/72 C07K16/2869 C12N15/115 G01N33/6872 G01N2333/72 C07K14/435 G01N2333/435 G01N2800/50		
代理人(译)	汤国华		
优先权	2012006354 2012-01-16 JP		
其他公开文献	CN104053669B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明的目的是提供能高精度判定生物体内的代谢综合征患病风险的标记物。即，本发明提供以下的发明：代谢综合征患病风险判定用标记肽；结合于上述代谢综合征患病风险判定用标记肽的抗体或适体；将结合于上述代谢综合征患病风险判定用标记肽的抗体或适体固定于载体而成的微阵列；测定从受试者采集到的生物样品中上述代谢综合征患病风险判定用标记肽的量或其有无的代谢综合征患病风险的判定方法；以及包含上述抗体或适体、或者上述微阵列的代谢综合征患病风险判定用试剂盒。

	P-B 肽片段 (2) 23-54 的峰强度	P-B 肽片段 (3) 55-79 的峰强度	P-B 肽片段 (4) 23-79 的峰强度	P-B 肽片段 (5) 23-35 的峰强度
A (健康者组)	0.0	228.2	85.9	28.8
B (肥胖者组)	8.9	431.5	128.5	85.3
C (代谢综合征组)	24.35	421.05	431.75	180.75