

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-7704

(P2013-7704A)

(43) 公開日 平成25年1月10日(2013.1.10)

(51) Int.Cl.

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

F 1

G 0 1 N 33/53

K

テーマコード (参考)

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 22 頁)

(21) 出願番号	特願2011-141851 (P2011-141851)	(71) 出願人	511156519
(22) 出願日	平成23年6月27日 (2011. 6. 27)		武田 隆久
			京都府京都市下京区木津屋橋通油小路入ル 南町507
		(71) 出願人	500529975
			家村 和夫
			東京都世田谷区北烏山5-5-10
		(71) 出願人	501247588
			吉本 正洋
			神奈川県川崎市中原区新丸子町732番地 丸子ビル402号
		(74) 代理人	100091384
			弁理士 伴 俊光
		(72) 発明者	吉本 正洋
			神奈川県川崎市中原区新丸子町732番地 丸子ビル402号

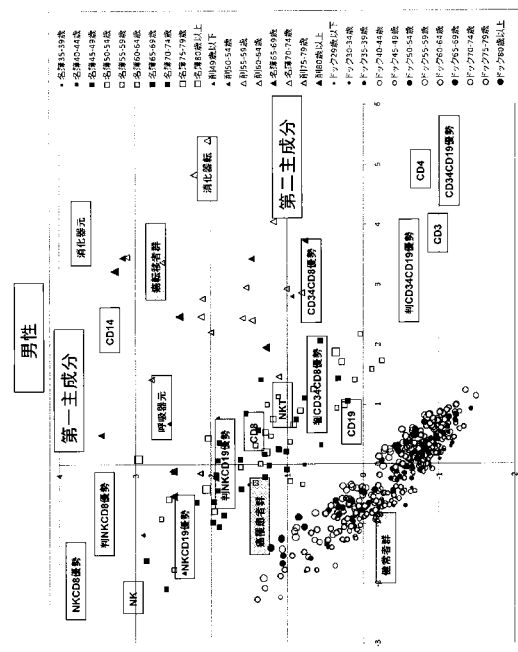
(54) 【発明の名称】 免疫傾向判別・提示システム

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】個人の免疫の傾向やその免疫傾向の変化が癌の発症等との相関を高い精度や高い定量性をもって算出する手段を提供する。

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

【選択図】図26



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

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

（１）Ｔ細胞（ＣＤ３）とヘルパーＴ細胞（ＣＤ４）の合計ＣＤ３／４を生後獲得した獲得免疫に関する成分とし、ＣＴＬ（ＣＤ８）を細胞性免疫に関する成分としたときに、Ｃ

10

Ｄ３／４とＣＤ８の合計構成比率で求められる獲得免疫・細胞性免疫優勢を表す群

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

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

【請求項 2】

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

20

【請求項 3】

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

【請求項 4】

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

【発明の詳細な説明】**【技術分野】**

30

【0001】

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

【背景技術】**【0002】**

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

40

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0003】**

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

50

【課題を解決するための手段】

【0004】

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

（1）T細胞（C D 3）とヘルパーT細胞（C D 4）の合計C D 3 / 4を生後獲得した獲得免疫に関する成分とし、C T L（C D 8）を細胞性免疫に関する成分としたときに、C D 3 / 4とC D 8の合計構成比率で求められる獲得免疫・細胞性免疫優勢を表す群

（2）B細胞（C D 1 9）を体液性免疫に関する成分としたときに、C D 3 / 4とC D 1 9の合計構成比率で求められる獲得免疫・体液性免疫優勢を表す群

（3）N K細胞（C D 3 - C D 1 6・C D 5 6 +）を生来有している自然免疫に関する成分としたときに、N K細胞とC D 8の合計構成比率で求められる自然免疫・細胞性免疫優勢を表す群

（4）N K細胞とC D 1 9の合計構成比率で求められる自然免疫・体液性免疫優勢を表す群

【0005】

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

【発明の効果】

【0006】

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

【図面の簡単な説明】

【 0 0 0 7 】

- 【図 1】多数の母集団における男女の年齢構成分布図である。
- 【図 2】表 3 に示した各指標を使用して行った主成分分析のグラフである。
- 【図 3】男性の第一主成分と第二主成分の分析のグラフである。
- 【図 4】女性の第一主成分と第二主成分の分析のグラフである。
- 【図 5】男性の主成分得点の 5 歳毎の分析グラフである。
- 【図 6】女性的主成分得点の 5 歳毎の分析グラフである。
- 【図 7】男性の第二主成分と第三主成分の分析のグラフである。
- 【図 8】女性の第二主成分と第三主成分の分析のグラフである。
- 【図 9】男性の主成分得点の 5 歳毎の分析グラフである。 10
- 【図 10】女性的主成分得点の 5 歳毎の分析グラフである。
- 【図 11】図 5 の主成分得点を回転して求めた主成分得点の 5 歳毎の分析グラフである。
- 【図 12】図 6 の主成分得点を回転して求めた主成分得点の 5 歳毎の分析グラフである。
- 【図 13】図 7 の主成分得点を回転して求めた主成分得点の 5 歳毎の分析グラフである。
- 【図 14】図 8 の主成分得点を回転して求めた主成分得点の 5 歳毎の分析グラフである。
- 【図 15】図 11、図 13 で判定された所属群データの推定精度解析図である。
- 【図 16】図 12、図 14 で判定された所属群データの推定精度解析図である。
- 【図 17】サンプル数を増加させた男性の主成分分析グラフである。
- 【図 18】サンプル数を増加させた女性的主成分分析グラフである。
- 【図 19】サンプル数を増加させた男性の主成分得点分析グラフである 20
- 【図 20】サンプル数を増加させた女性的主成分得点分析グラフである
- 【図 21】健常者のデータも使用した男性の主成分分析グラフである。
- 【図 22】健常者のデータも使用した女性的主成分分析グラフである。
- 【図 23】部位分類を追加した場合の男性の分析グラフである。
- 【図 24】部位分類を追加した場合の女性の分析グラフである。
- 【図 25】男性の免疫傾向パターン図である。
- 【図 26】男性の免疫傾向パターン図である。
- 【図 27】女性の免疫傾向パターン図である。
- 【図 28】女性の免疫傾向パターン図である。
- 【図 29】PBMC パターン分類群と PBMC 各要素群の集約例を示す図である。 30

【発明を実施するための形態】

【 0 0 0 8 】

以下に、本発明について、望ましい実施の形態とともに詳細に説明する。

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

【 0 0 0 9 】

10

20

30

40

【表 1】

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

10

20

30

40

【 0 0 1 0 】

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

50

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

【 0 0 1 1 】

【 表 2 】

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

10

【 0 0 1 2 】

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

【 0 0 1 3 】

【 表 3 】

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

20

【 0 0 1 4 】

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

30

【 0 0 1 5 】

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

【 0 0 1 6 】

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

40

【 0 0 1 7 】

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

【 0 0 1 8 】

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

50

【 0 0 1 9 】

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

【 0 0 2 0 】

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

【 0 0 2 1 】

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

10

【 0 0 2 2 】

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

【 0 0 2 3 】

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

20

【 0 0 2 4 】

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

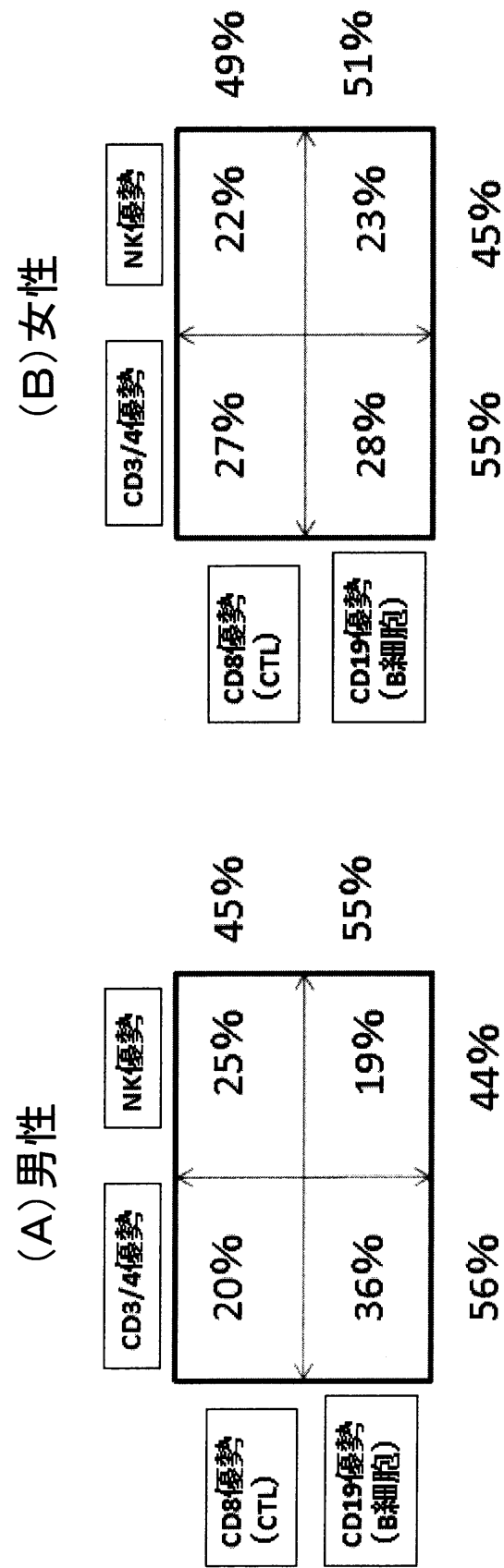
【 0 0 2 5 】

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

30

【 0 0 2 6 】

【表 4】



【 0 0 2 7 】

上記のように追加された群別データから、個人の免疫特性 4 群の予測モデルを作成し、各群予測値最大のスコアを所属群と推定する。一方、図 1 1 ~ 図 1 4 から判定された所属群データと並行して解析を行い、この所属群推定値の精度を求める（男性は図 1 5、女

10

20

30

40

50

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

【0028】

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

【0029】

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

10

【0030】

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

20

【0031】

【表 5】

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

30

【0032】

【表 6】

No	大区	大区分名	中区分名	中区分名	変数名	初期癌器官	転移先癌器官名
1	101	運動器	011	骨	011骨	011骨元	011骨転
2			012	軟骨	012軟骨	012軟骨元	012軟骨転
3			013	骨格筋	013骨格筋	013骨格筋元	013骨格筋転
4			014	腱	014腱	014腱元	014腱転
5			015	靱帯	015靱帯	015靱帯元	015靱帯転
6			016	筋	016筋	016筋元	016筋転
7	7.02	感覚器	021	目	021目	021目元	021目転
8			022	耳	022耳	022耳元	022耳転
9			023	鼻	023鼻	023鼻元	023鼻転
10			024	舌	024舌	024舌元	024舌転
11			025	皮膚	025皮膚	025皮膚元	025皮膚転
12			026	筋紡錘	026筋紡錘	026筋紡錘元	026筋紡錘転
13	13.03	呼吸器	031	口	031口	031口元	031口転
14			032	鼻	032鼻	032鼻元	032鼻転
15			033	咽頭	033咽頭	033咽頭元	033咽頭転
16			034	気管	034気管	034気管元	034気管転
17			035	気管支	035気管支	035気管支元	035気管支転
18			036	肺	036肺	036肺元	036肺転
19			03601	胸膜	03601胸膜	03601胸膜元	03601胸膜転
20	20.04	循環器	041	心臓	041心臓	041心臓元	041心臓転
21			042	脾臓	042脾臓	042脾臓元	042脾臓転
22			043	骨髄	043骨髄	043骨髄元	043骨髄転
23			044	血液	044血液	044血液元	044血液転
24			045	リンパ	045リンパ	045リンパ元	045リンパ転
25	25.05	消化器	051	口	051口	051口元	051口転
26			052	喉頭	052喉頭	052喉頭元	052喉頭転
27			05201	顎	05201顎	05201顎元	05201顎転
28			053	咽頭	053咽頭	053咽頭元	053咽頭転
29			054	食道	054食道	054食道元	054食道転
30			055	胃	055胃	055胃元	055胃転
31			056	小腸	056小腸	056小腸元	056小腸転
32			05601	十二指腸	05601十二指腸	05601十二指腸元	05601十二指腸転
33			057	大腸	057大腸	057大腸元	057大腸転
34			05701	直腸	05701直腸	05701直腸元	05701直腸転
35			05702	結腸	05702結腸	05702結腸元	05702結腸転
36			05703	盲腸	05703盲腸	05703盲腸元	05703盲腸転
37			058	肛門	058肛門	058肛門元	058肛門転
38			05901	唾液腺	05901唾液腺	05901唾液腺元	05901唾液腺転
39			05902	唾液腺	05902唾液腺	05902唾液腺元	05902唾液腺転
40			05903	肝臓	05903肝臓	05903肝臓元	05903肝臓転
41			05904	胆嚢	05904胆嚢	05904胆嚢元	05904胆嚢転
42			05905	膵臓	05905膵臓	05905膵臓元	05905膵臓転
43	43.06	神経系	061	脳	061脳	061脳元	061脳転
44			062	脊髄	062脊髄	062脊髄元	062脊髄転
45			063	神経	063神経	063神経元	063神経転
46	46.07	生殖器	071	乳房	071乳房	071乳房元	071乳房転
47			072	卵巣	072卵巣	072卵巣元	072卵巣転
48			073	子宮	073子宮	073子宮元	073子宮転
49			07301	胎盤	07301胎盤	07301胎盤元	07301胎盤転
50			074	陰核	074陰核	074陰核元	074陰核転
51			075	陰核	075陰核	075陰核元	075陰核転
52			076	陰核	076陰核	076陰核元	076陰核転
53			077	陰核	077陰核	077陰核元	077陰核転
54			07701	精巣	07701精巣	07701精巣元	07701精巣転
55			07702	前立腺	07702前立腺	07702前立腺元	07702前立腺転
56	56.08	内分泌器	081	視床下部	081視床下部	081視床下部元	081視床下部転
57			082	下垂体	082下垂体	082下垂体元	082下垂体転
58			083	松果体	083松果体	083松果体元	083松果体転
59			084	甲状腺	084甲状腺	084甲状腺元	084甲状腺転
60			085	副甲状腺	085副甲状腺	085副甲状腺元	085副甲状腺転
61			086	卵巣	086卵巣	086卵巣元	086卵巣転
62			087	胎盤	087胎盤	087胎盤元	087胎盤転
63			088	精巣	088精巣	088精巣元	088精巣転
64	64.09	泌尿器	091	腎臓	091腎臓	091腎臓元	091腎臓転
65			092	尿管	092尿管	092尿管元	092尿管転
66			093	膀胱	093膀胱	093膀胱元	093膀胱転
67			094	尿道	094尿道	094尿道元	094尿道転

10

20

30

40

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

【0034】

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

【0035】

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

【0036】

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

【0037】

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

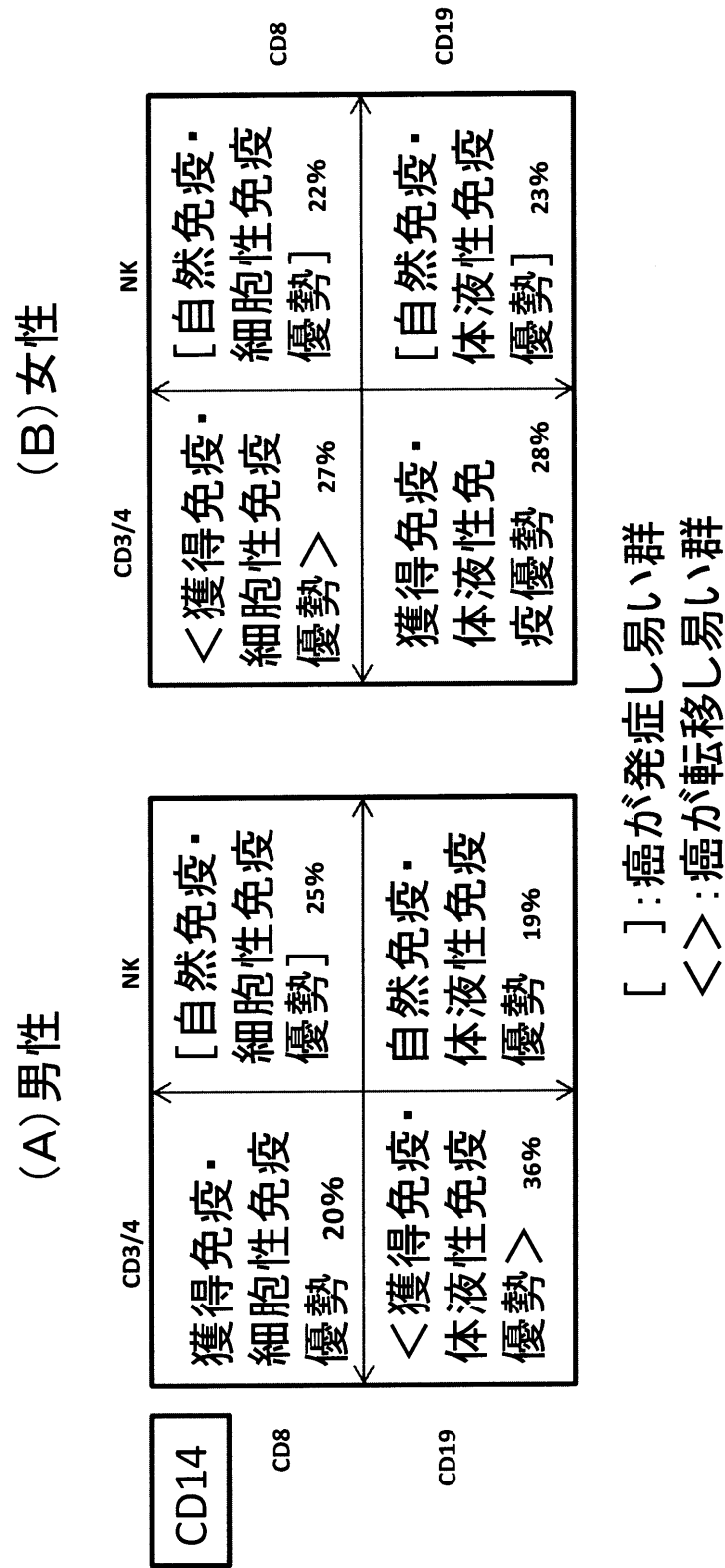
【0038】

10

20

30

【表 7】



【 0 0 3 9 】

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

【 0 0 4 0 】

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

【 0 0 4 1 】

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

【 0 0 4 2 】

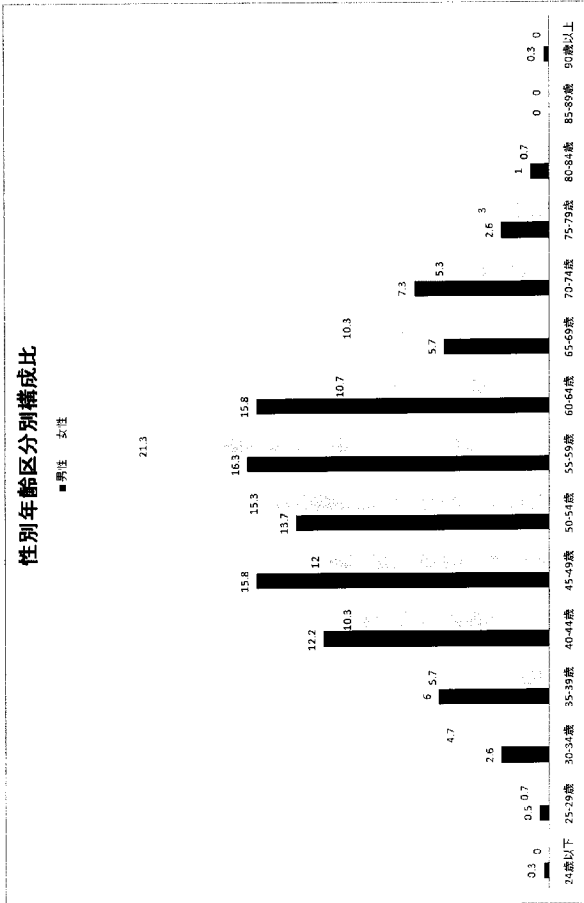
さらに、上記のような手法から、「免疫パターンと高い相関を有する疾患」と「免疫パターンに特異ではない一般的な疾患」を区分することもできる。これは生来の免疫パターン特性に依存する疾患が存在することを意味し、罹患し易い疾患予防を事前に自覚することができる。また、治療に対しても、表 8 に示すような傾向の情報を提示することができ、その傾向に応じた効率的な治療を可能にする。

【 0 0 4 3 】

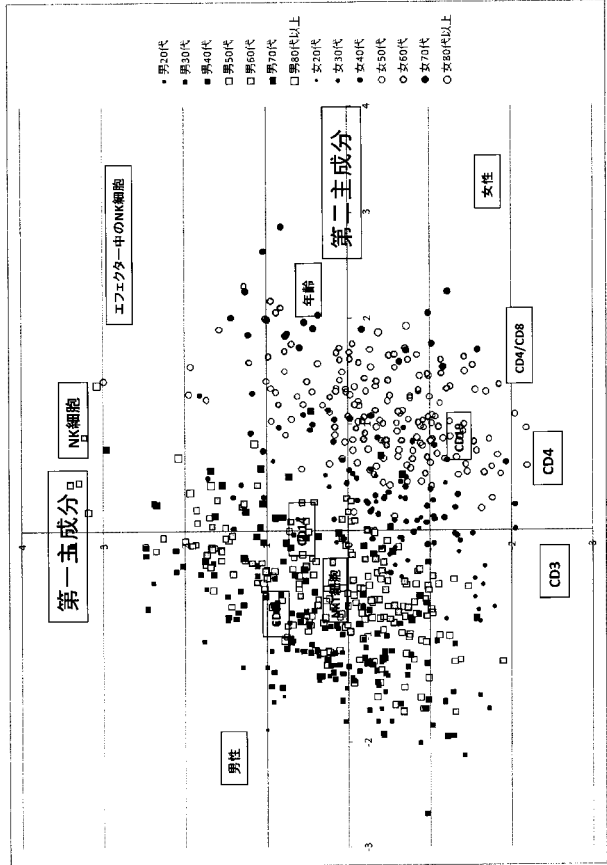
【表 8】

男性では、 ・「CD3/4優勢」では「急性呼吸器系」及び「皮膚系」の疾患が多くなっている。 ・「NK優勢」では、「慢性呼吸器系疾患」「神経系」疾患が多くなっている。 ・「CD8優勢」では、「神経系」及び「皮膚粘膜系」疾患が多くなっている。 ・「CD19優勢」では、「熱傷腐食」「呼吸器系」疾患が多くなっている。	女性では、 ・「CD19優勢」では「急性呼吸器系」及び「皮膚系」の疾患が多くなっている。 ・「CD8優勢」では「生殖器系」が多くなっている。 ・「NK優勢」では、「呼吸器系」及び「皮膚粘膜系」疾患が多くなっている。 ・「CD3/4優勢」では、「良性新生物」「神経系」疾患が多くなっている。	10
		20
		30
		40

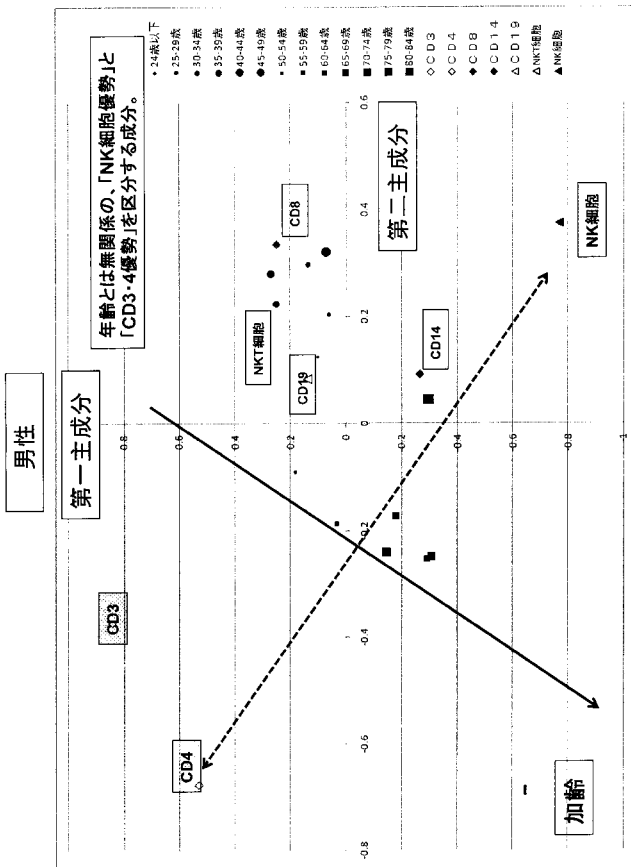
【 図 1 】



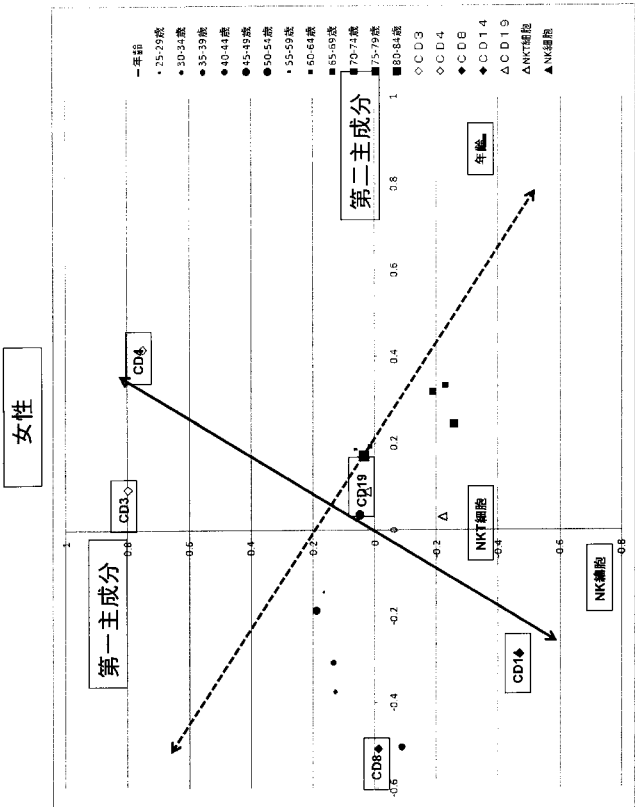
【 図 2 】



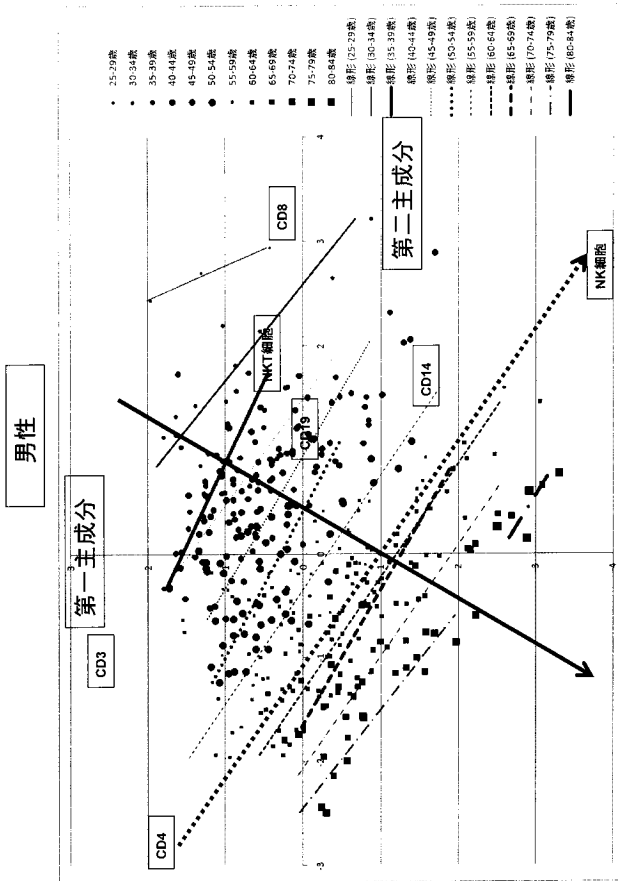
【 図 3 】



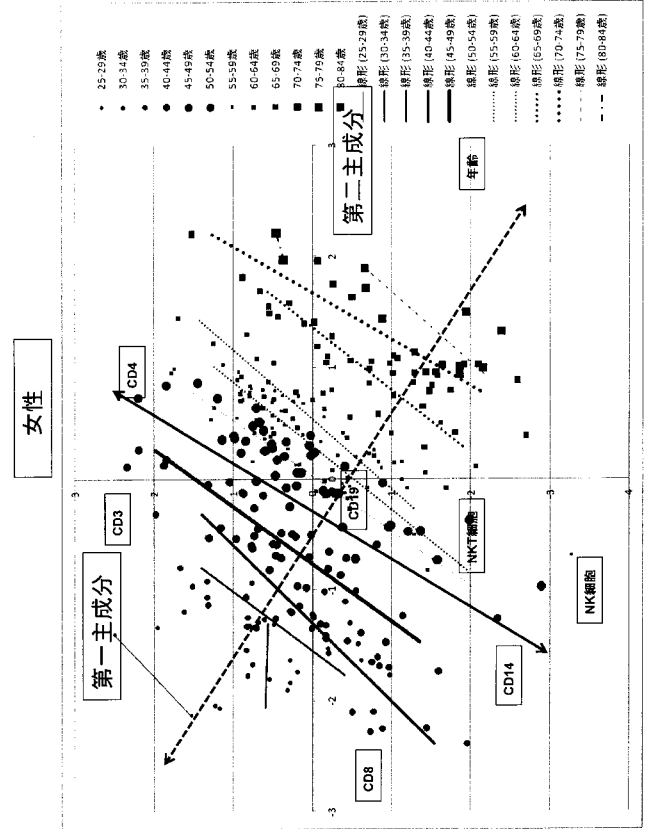
【 図 4 】



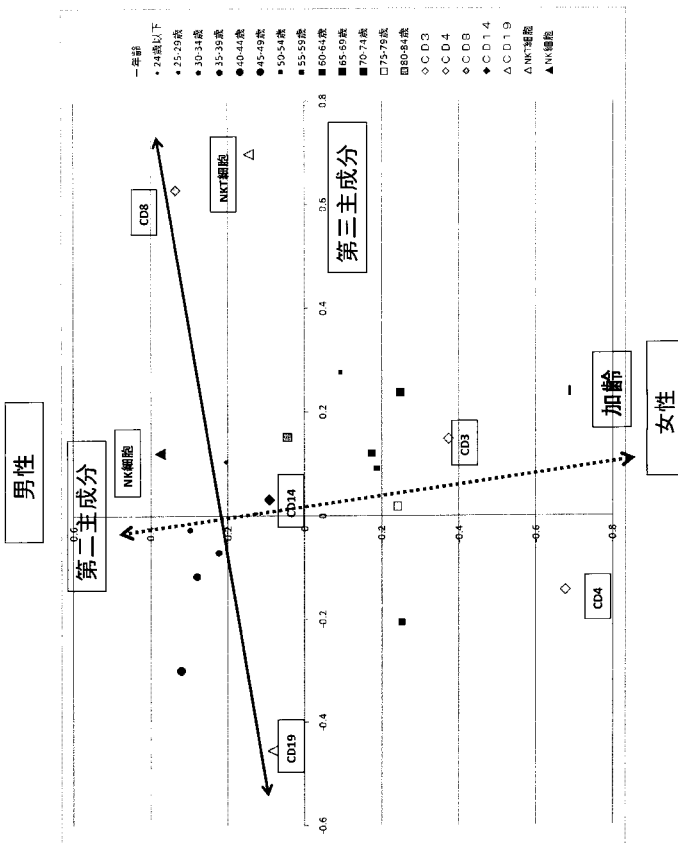
【図 5】



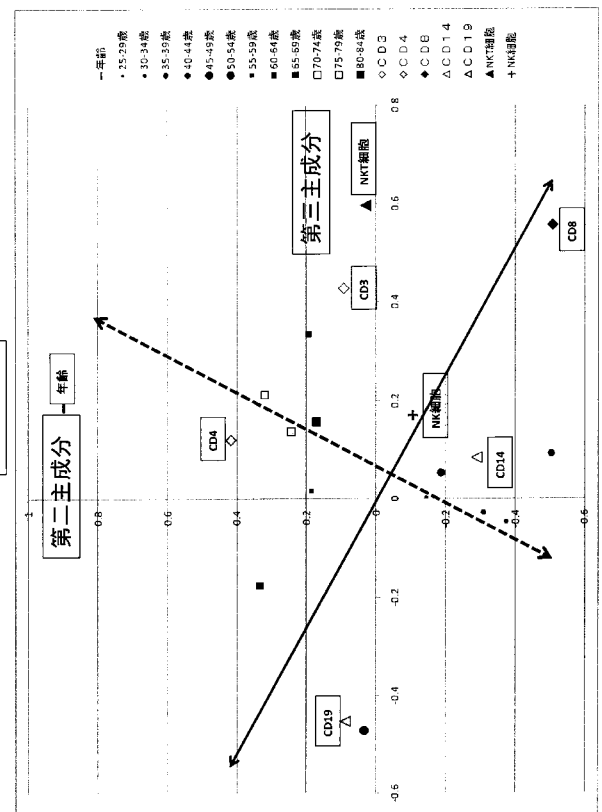
【図 6】



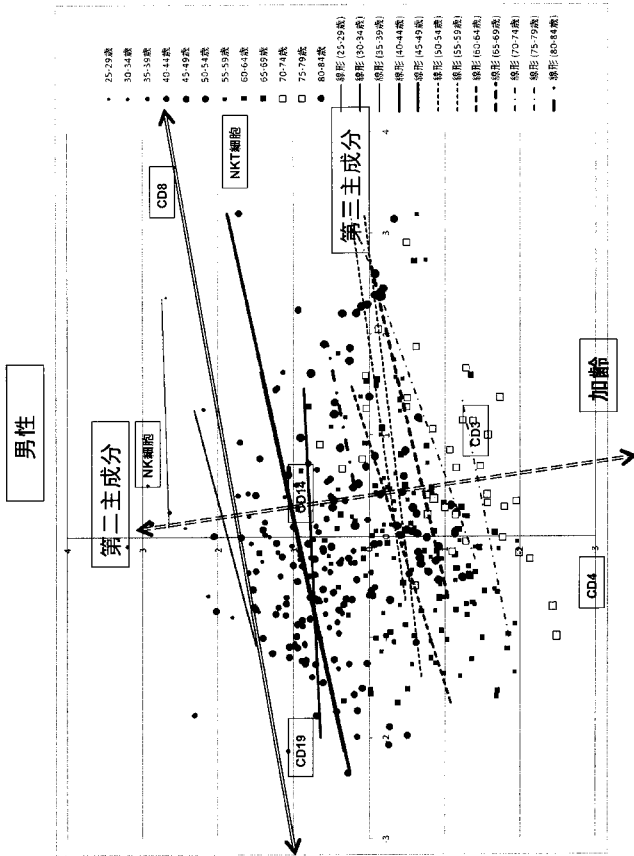
【図 7】



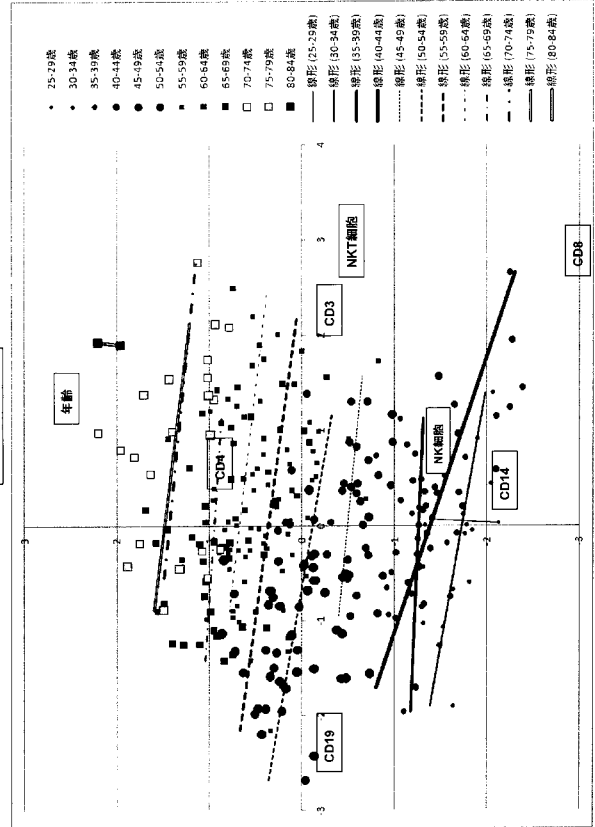
【図 8】



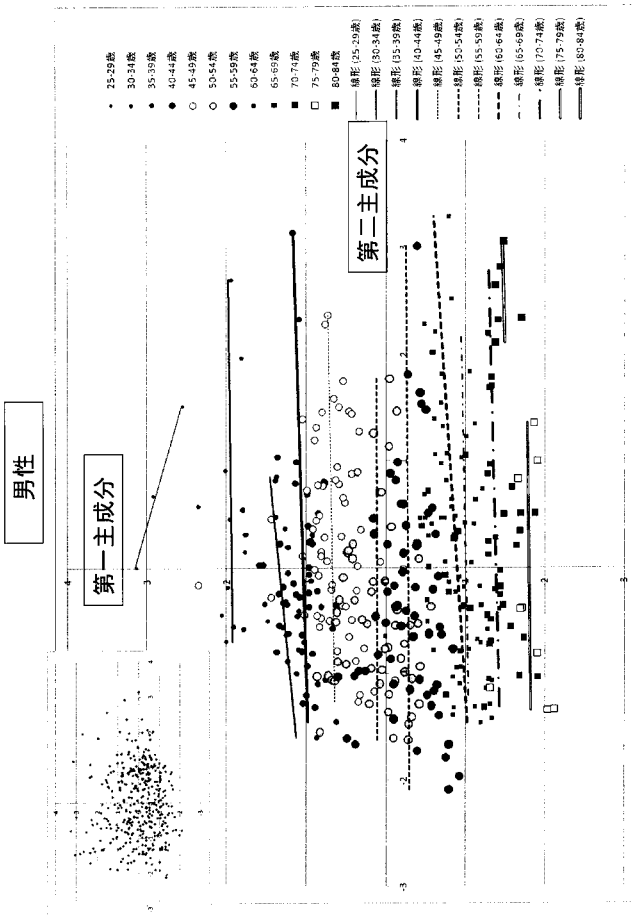
【図 9】



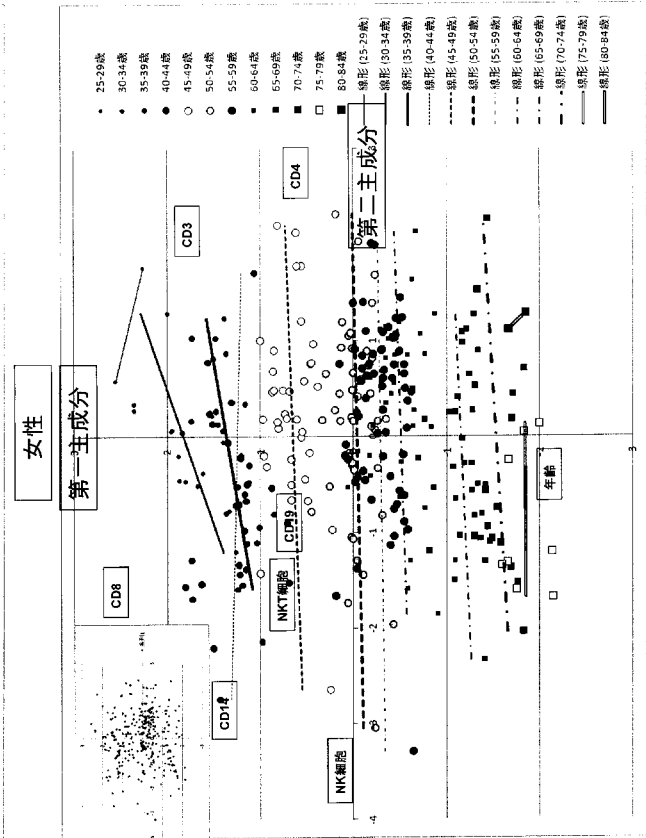
【図 10】



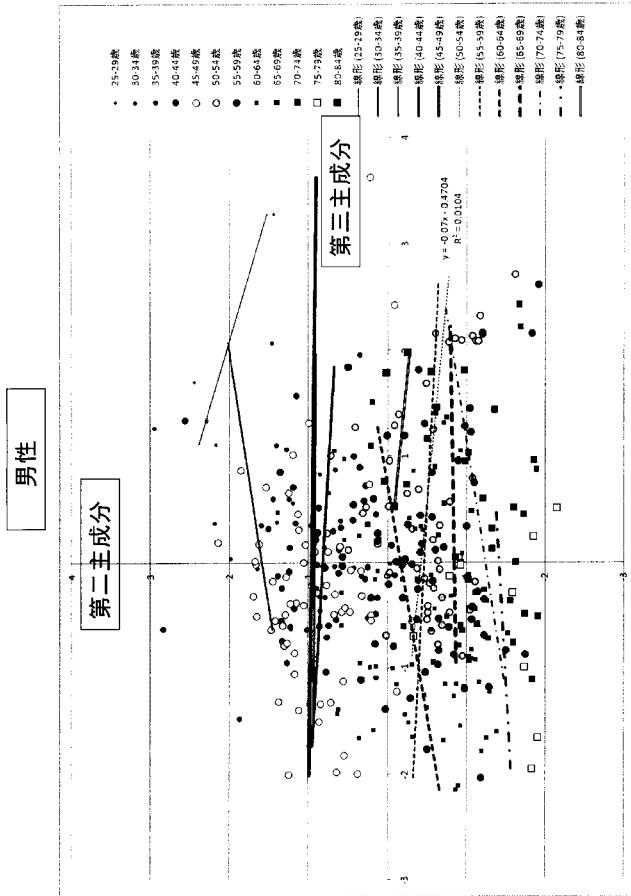
【図 11】



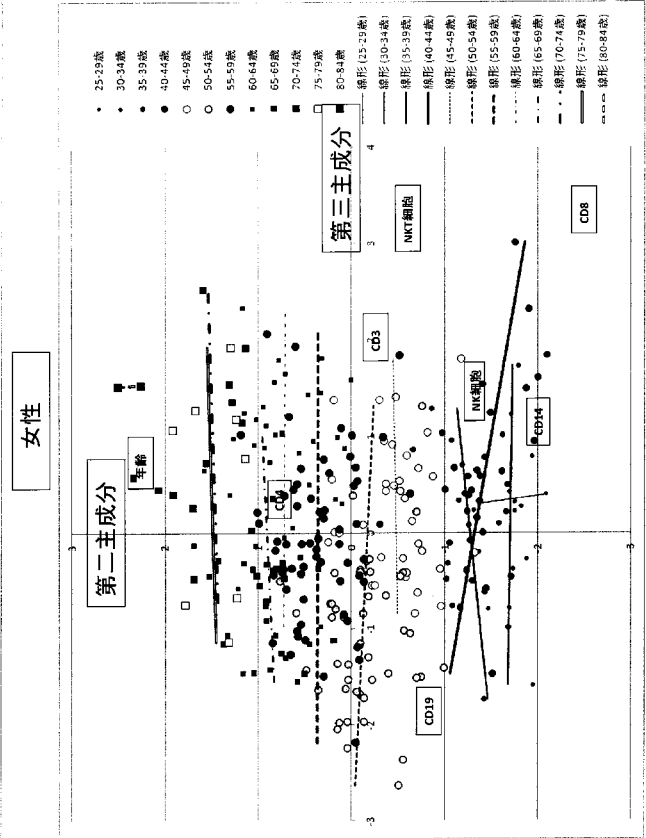
【図 12】



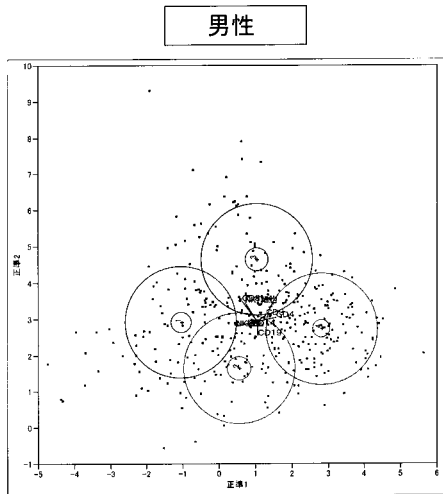
【図 1 3】



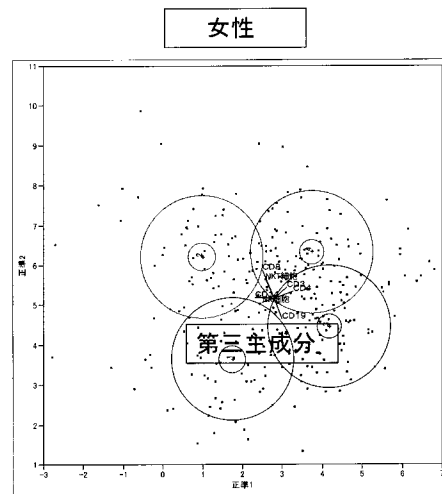
【図 1 4】



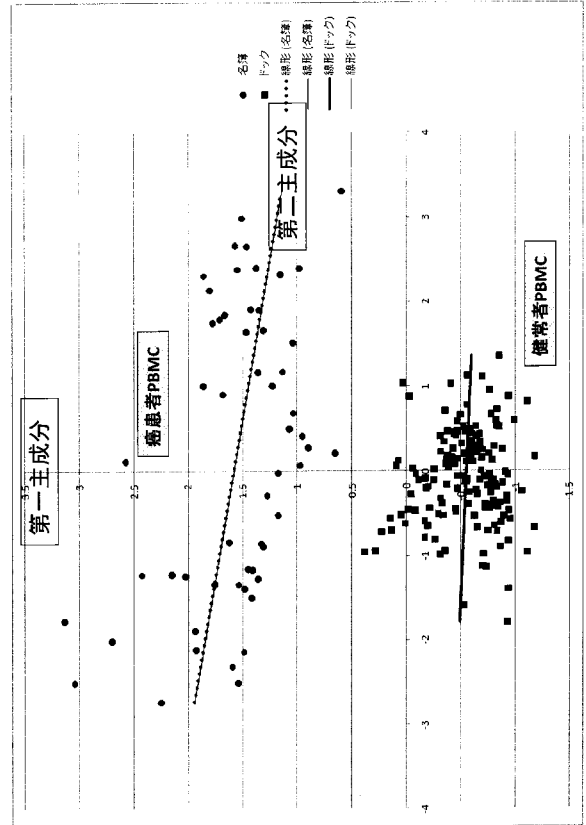
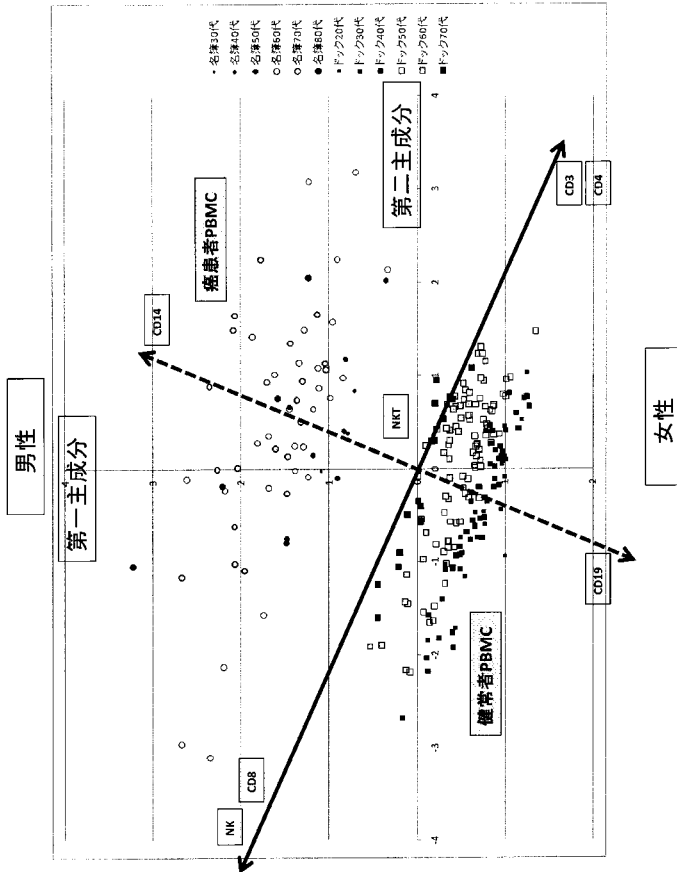
【図 1 5】



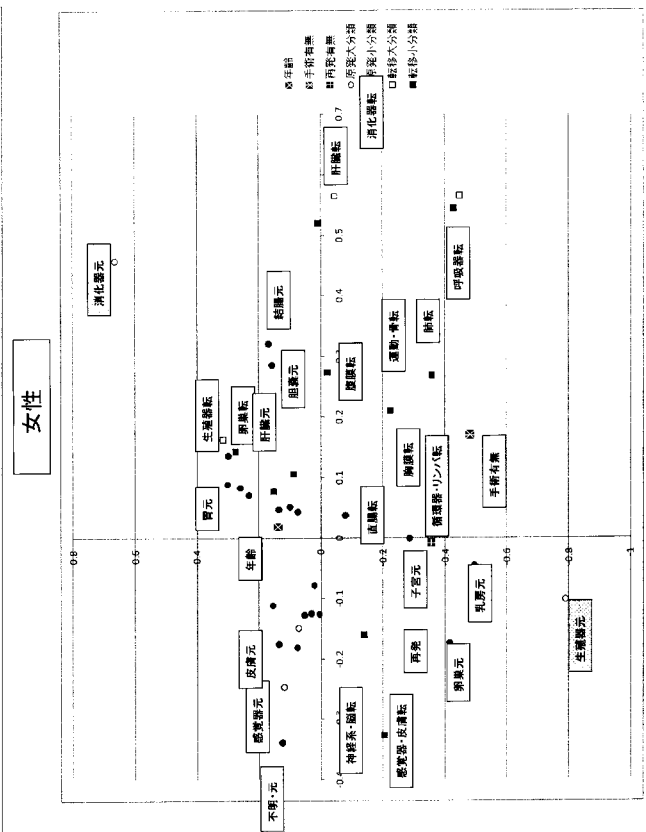
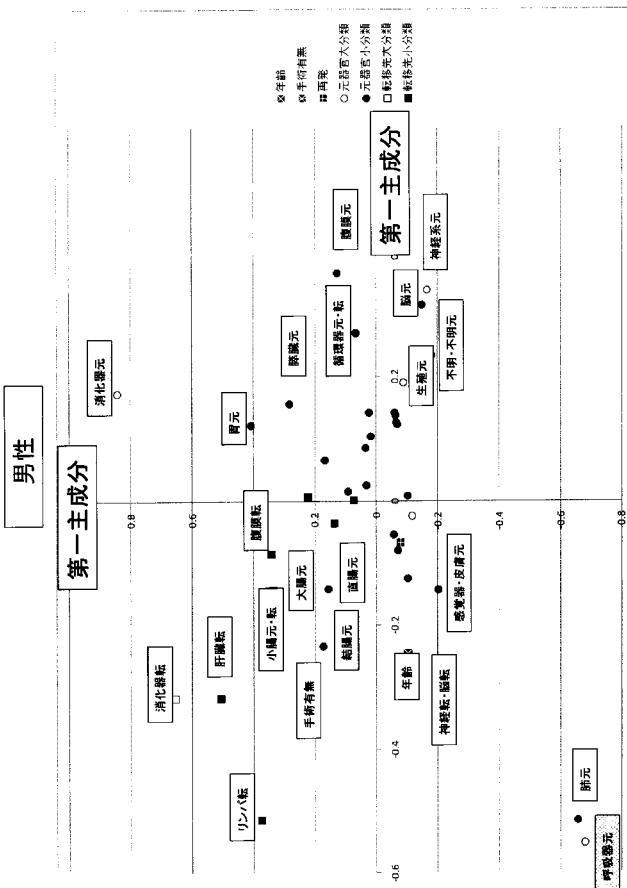
【図 1 6】



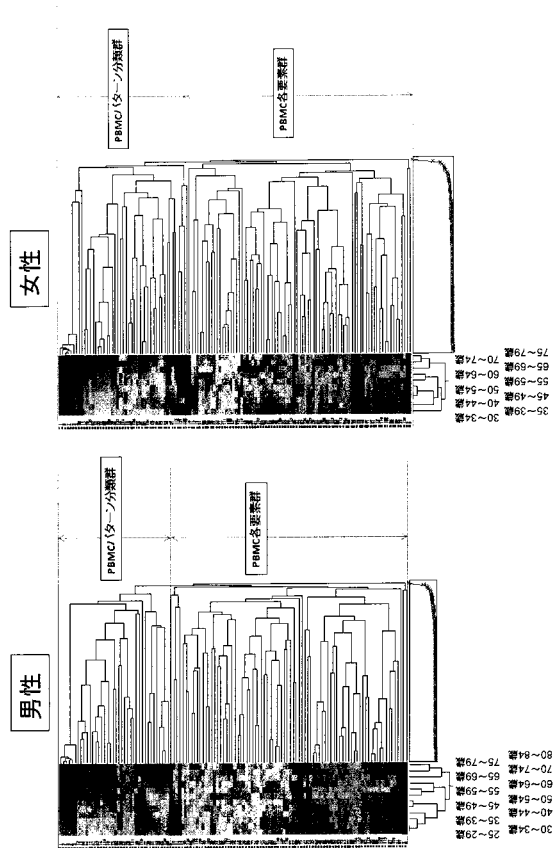
【 図 2 2 】



【 図 2 4 】



【図 29】



专利名称(译)	免疫趋势识别和表达系统		
公开(公告)号	JP2013007704A	公开(公告)日	2013-01-10
申请号	JP2011141851	申请日	2011-06-27
[标]申请(专利权)人(译)	武田隆久 家村 和夫 吉本昌弘		
申请(专利权)人(译)	武田隆久 家村 和夫 吉本昌弘		
[标]发明人	吉本正洋		
发明人	吉本 正洋		
IPC分类号	G01N33/53		
FI分类号	G01N33/53.K		
其他公开文献	JP5791978B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

解决的问题：提供一种以高精度和高定量计算个体的免疫倾向与免疫倾向随癌症发作等变化之间的相关性的方法。 解决方案：白细胞各成分的组成比是从体外采集的血液对外周血单个核细胞的抗体反应中获得的，并将获得的组成比输入免疫分析装置，在免疫分析装置中获得四组。通过对大量健康人的相同4组的每个平均值进行分类和比较，并将其预先记录在免疫分析手段中作为参考数据，自动确定个体的免疫倾向或/和免疫倾向的变化。 寻求，区分和呈现的免疫倾向识别/呈现系统 [选择图]图26

