

明 細 書

発明の名称： がんリスク評価方法及びがんリスク評価システム

技術分野

[0001] 本発明は、がんリスク評価方法及びがんリスク評価システムに関し、さらに言えば、人の血清中に含まれる元素群の濃度バランス（評価用元素群の濃度間の相関関係）を利用して得た指標を用いてがん罹患リスクを評価する、がんリスク評価方法及びがんリスク評価システムに関する。

背景技術

[0002] 癌の診断法としては、直接視たり触ったりする方法（触診、内視鏡検査等）や、体内を映し出した画像で判断する方法（X線撮影、CT検査、MRI検査、PET検査等）、血液や細胞を調べる方法（血液検査、細胞診、生検等）が知られている。

[0003] しかし、直接視たり触ったりする方法は、乳房や直腸、胃、大腸等に対象（患部）が限定されてしまうという難点があり、また、画像で診断する方法は、簡易ではあるが、検出感度が低いだけでなく、被験者の放射線被曝という難点がある。その点、血液や細胞を調べる方法は、患者の負担が少ない上に検出感度が高いため、好ましい。特に、患者から採取した血液を分析することによって診断できれば、患者の負担が小さくてすむし、集団検診で実施することも可能であるから、より好ましい。

[0004] 従来、患者から採取した血液に含まれるアミノ酸の濃度が、癌発症によって変化することが知られている。特許文献1には、この関係を利用して、患者の血中アミノ酸濃度を測定することによって肺癌を診断する方法が開示されている。この診断法は、評価対象から採取した血液から、アミノ酸の濃度値に関するアミノ酸濃度データを取得するステップと、前記評価ステップで取得した前記評価対象の前記アミノ酸データに含まれるLysとHisの前記濃度値に基づいて、前記評価対象につき、肺癌の状態を評価する濃度値基準評価ステップとを実行することを特徴とする肺癌の評価方法である。そ

して、前記濃度値基準評価ステップでは、前記取得ステップで取得した前記評価対象の前記アミノ酸データに含まれるL y sとH i sの前記濃度値に基づいて、前記評価対象につき、前記肺癌または非肺癌であるか否かを判別する濃度値基準判別ステップをさらに含むことがある。この診断法によれば、血液中のアミノ酸濃度のうち肺癌の状態と関連するアミノ酸濃度を利用して、肺癌の状態を精度よく評価することができる、とされている（請求項1及び2、段落0106、図1～図3を参照）。

[0005] 他方、血液に含まれている微量元素の濃度が、癌の発症に関係があることが知られている。例えば、非特許文献1には、乳癌患者の血清中の銅（C u）と亜鉛（Z n）の濃度と、両者の濃度比C u／Z nが、患者の病状の進行度合いと相関関係があることが報告されている。また、非特許文献2には、癌患者の血清中のカドミウム（C d）と鉛（P b）の濃度レベルが健常者のそれより高く、癌患者の亜鉛（Z n）と鉄（F e）とマンガン（M n）の濃度レベルが健常者のそれより低いことが報告されている。

[0006] しかし、上述した特許文献1の診断法では、血液中のアミノ酸が早期に変成してしまうので、血液の採取後にアミノ酸濃度の測定を迅速に行う必要があるという難点がある。また、診断にコストがかかるため、診断サービスが高価になるという難点もある。他方、上述した非特許文献1及び2のような、血清中の微量元素濃度を利用して癌の診断を行う方法では、特許文献1の診断法のような難点はないので、好ましい。

[0007] この点を考慮し、出願人は、癌の発症と人の血清中の元素濃度の相関関係を利用した新規な癌評価方法及び癌評価システムを開発して特許出願し、既に特許を受けている（特許文献2参照）。

[0008] 特許文献2には、癌の発症と人の血清中の元素濃度の相関関係を利用した癌評価方法が開示されている。この方法は、本出願の出願人のうちの一者が開発したものであり、対象者から採取した血清中の評価用元素群の濃度データを、前記対象者が対照群と症例群のいずれに属するかを判別するための判別関数に適用して、前記血清における前記評価用元素群の濃度間の相関関係

を演算する相関関係演算ステップと、前記相関関係演算ステップで演算された前記相関関係に基づいて、前記対象者が何らかの癌を発症しているか否かの指標を得る指標取得ステップとを備えている。そして、前記評価用元素群として、S, P, Mg, Zn, Cu, Ti, Rbの7種の元素の組み合わせ、または、Na, Mg, Al, P, K, Ca, Ti, Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Rb, Ag, Sn, Sの16種の元素の組み合わせが選択される。この方法によれば、高い精度で対象者の癌罹患リスクを推定することができると共に、血液中のアミノ酸濃度を利用する場合のような早期変性や高コストという難点がなく、しかも、集団検診にも容易に適用可能であるという効果が得られる（請求項1及び2、段落0036、段落0057～0061、段落0070～0074、図1及び図14を参照）。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：特許第5470848号公報

特許文献2：特許第6082478号公報

非特許文献

[0010] 非特許文献1：Gupta SK et al., Serum trace elements and Cu/Zn ratio in breast cancer patients, Journal of Surgical Oncology, Mar. 46(3), 178-81, 1991

非特許文献2：Necip Pirincci et al., Levels of Serum Trace Elements in Renal Cell Carcinoma Cases, Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol. 14(1), 499-502, 2013

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] ところで、膀胱がんや子宮体がんについては、従来、スクリーニング用の適切な物質や指標がなかったことから、これらのがんは早期発見・早期治療の対象となる疾患とは考えられていない。これらのがんの発見時には、既に進

行がんになっている場合が多く、その予後が悪いことから、これらは難治がんと呼ばれており、適切なスクリーニング法の開発が強く求められている。

[0012] また、膵がんや子宮体がんの他に、男では前立腺がんや大腸がん、女では乳がんや大腸がんについても、患者数が増加している。このため、これらのがんについても、適切なスクリーニング法が必要である。

[0013] そこで、本発明者らは、特許文献2に記載したような、血清中の微量元素濃度のバランスを利用してがん患者群（症例群）とコントロール群（対照群）を判別する方法を用いて、難治がんと呼ばれる膵がん、子宮体がん、男では前立腺がん、大腸がんを、女では乳がん、大腸がんを加えてなる一群のがんについて、新たなスクリーニング法の開発の可能性を見出し、本発明をするに至ったものである。

[0014] 本発明の目的は、高い精度で対象者のがん罹患リスクを推定することができると共に、血液中のアミノ酸濃度を利用する場合のような早期変性や高コストという難点がなく、しかも、どの部位のがんであるかも推定することが可能な、がんリスク評価方法及びがんリスク評価システムを提供することにある。

[0015] 本発明の他の目的は、集団検診にも容易に適用可能である、がんリスク評価方法及びがんリスク評価システムを提供することにある。

[0016] ここに明記しない本発明の他の目的は、以下の説明及び添付図面から明らかになる。

課題を解決するための手段

[0017] （1）本発明の第1の観点によれば、がんリスク評価方法が提供される。
このがんリスク評価方法は、

対象者から採取した血清中の評価用元素群の濃度データと、前記対象者の年齢データとを、前記対象者が対照群と症例群のいずれに属するかを判別するための判別関数に適用して、前記血清における前記評価用元素群の濃度間の相関関係を演算する相関関係演算ステップと、

前記相関関係演算ステップで演算された前記相関関係に基づいて、前記対

象者が何らかのがんに罹患しているか否かの指標を得る指標取得ステップとを備え、

前記相関関係演算ステップでは、前記評価用元素群としてNa, Mg, P, S, K, Ca, Fe, Cu, Zn, Se, Rb, Sr, As, Mo, Cs, Co, Agの17種の元素の組み合わせが使用され、

前記指標取得ステップでは、前記相関関係演算ステップで使用された前記判別関数に前記濃度データと前記年齢データとを適用して算出された判別得点に基づき、前記指標が生成されることを特徴とするものである。

[0018] 本発明の第1の観点によるがんリスク評価方法では、相関関係演算ステップにおいて、対象者から採取した血清中の評価用元素群の濃度データと、前記対象者の年齢データとを、前記濃度データと前記年齢データを前記対象者が対照群と症例群のいずれに属するかを判別するための判別関数に適用して、前記血清における前記評価用元素群の濃度間の相関関係を演算する。前記評価用元素群としては、上述した17種の元素の組み合わせが使用される。

[0019] そして、前記指標取得ステップでは、前記相関関係演算ステップで得られた前記相関関係に基づいて、前記対象者が何らかのがんに罹患しているか否かの指標が得られるが、その指標は、前記相関関係演算ステップで使用された前記判別関数に前記濃度データと前記年齢データを適用して得た判別得点に基づいて生成される。

[0020] したがって、高い精度で前記対象者のがん罹患リスクを推定することができ、しかも、血液中のアミノ酸濃度を利用する場合のような早期変性や高コストという難点がない。

[0021] また、前記相関関係演算ステップにおいて、前記評価用元素群として使用した17種の前記元素の中のいずれの前記濃度データが判別に有意であるかが判明し、しかも、がんの種類に応じて判別に有意な前記元素が変動するため、どの部位のがんであるかを推定することも可能である。

[0022] さらに、前記対象者から採取した血清中の前記評価用元素群の濃度データと前記年齢データを用いて、コンピュータで自動演算することにより、前記

対象者が対照群と症例群のいずれに属しているかを判別できるから、前記対象者が多数であっても容易且つ迅速に判別することが可能である。よって、集団検診にも容易に適用可能である。

[0023] (2) 本発明の第1の観点によるがんリスク評価方法の好ましい例では、前記相関関係演算ステップで演算された前記相関関係に基づき、前記年齢データと、前記評価用元素群として使用された17種の前記元素の中から選ばれるNa, P, S, Ca, Fe, Cu, Zn, Se, Rbの9元素の前記濃度データとが判別に有意と判断され、しかも、前記対象者が男である場合には、前記対象者に係るがんの種類が膵がんであるとの推測が前記指標に含められる。この例では、前記指標にがんの種類を「膵がん」と特定して前記対象者にがん罹患リスクを通知することができる、という利点がある。

[0024] (3) 本発明の第1の観点によるがんリスク評価方法の他の好ましい例では、前記相関関係演算ステップで演算された前記相関関係に基づき、前記年齢データと、前記評価用元素群として使用された17種の前記元素の中から選ばれるNa, P, S, K, Ca, Fe, As, Sr, Rb, Moの10元素の前記濃度データとが判別に有意と判断され、しかも、前記対象者が男である場合には、前記対象者に係るがんの種類が前立腺がんであるとの推測が前記指標に含められる。この例では、前記指標にがんの種類を「前立腺がん」と特定して前記対象者にがん罹患リスクを通知することができる、という利点がある。

[0025] (4) 本発明の第1の観点によるがんリスク評価方法のさらに他の好ましい例では、前記相関関係演算ステップで演算された前記相関関係に基づき、前記年齢データと、前記評価用元素群として使用された17種の前記元素の中から選ばれるNa, P, S, K, Cu, Zn, Rb, Se, Mo, Coの10元素の前記濃度データとが判別に有意と判断され、しかも、前記対象者が男である場合には、前記対象者に係るがんの種類が大腸がんであるとの推測が前記指標に含められる。この例では、前記指標にがんの種類を「大腸がん」と特定して前記対象者にがん罹患リスクを通知することができる、と

いう利点がある。

[0026] (5) 本発明の第1の観点によるがんリスク評価方法のさらに他の好ましい例では、前記相関関係演算ステップで演算された前記相関関係に基づき、前記年齢データと、前記評価用元素群として使用された17種の前記元素の中から選ばれるMg, S, K, Ca, Fe, Moの6元素の前記濃度データとが判別に有意と判断され、しかも、前記対象者が女である場合には、前記対象者に係るがんの種類が子宮体がんであるとの推測が前記指標に含められる。この例では、前記指標にがんの種類を「子宮体がん」と特定して前記対象者にがん罹患リスクを通知することができる、という利点がある。

[0027] (6) 本発明の第1の観点によるがんリスク評価方法のさらに他の好ましい例では、前記相関関係演算ステップで演算された前記相関関係に基づき、前記年齢データと、前記評価用元素群として使用された17種の前記元素の中から選ばれるMg, P, S, Fe, Zn, Csの6元素の前記濃度データとが判別に有意と判断され、しかも、前記対象者が女である場合には、前記対象者に係るがんの種類が乳がんであるとの推測が前記指標に含められる。この例では、前記指標にがんの種類を「乳がん」と特定して前記対象者にがん罹患リスクを通知することができる、という利点がある。

[0028] (7) 本発明の第1の観点によるがんリスク評価方法のさらに他の好ましい例では、前記相関関係演算ステップで演算された前記相関関係に基づき、前記年齢データと、前記評価用元素群として使用された17種の前記元素の中から選ばれるNa, P, S, Ca, Fe, Cu, Zn, As, Cs, Agの10元素の前記濃度データとが判別に有意と判断され、しかも、前記対象者が女である場合には、前記対象者に係るがんの種類が大腸がんであるとの推測が前記指標に含められる。この例では、前記指標にがんの種類を「大腸がん」と特定して前記対象者にがん罹患リスクを通知することができる、という利点がある。

[0029] (8) 本発明の第2の観点によれば、がんリスク評価システムが提供される。このがんリスク評価システムは、

対象者から採取した血液中の評価用元素群の濃度データと、前記対象者の年齢データとを記憶するデータ記憶部と、

前記対象者が対照群と症例群のいずれに属するかを判別するための判別関数を生成する判別関数生成部と、

前記データ記憶部に記憶された前記対象者の濃度データと前記年齢データとを、前記判別関数生成部で生成された判別関数に適用して、前記血清における前記評価用元素群の濃度間の相関関係を演算し、その相関関係に基づいて前記対象者が何らかのがんに罹患しているか否かの評価結果を出力する評価結果演算部とを備え、

前記評価用元素群としては、Na, Mg, P, S, K, Ca, Fe, Cu, Zn, Se, Rb, Sr, As, Mo, Cs, Co, Agの17種の元素の組み合わせが使用され、

前記評価結果演算部では、前記判別関数生成部で生成された判別関数に、前記データ記憶部に記憶された前記濃度データと前記年齢データとを適用して判別得点が算出され、その判別得点に基づいて前記評価結果が生成されることを特徴とする。

[0030] 本発明の第2の観点によるがんリスク評価システムでは、対象者から採取した血清中の評価用元素群の濃度データと、前記対象者の年齢データとを前記データ記憶部に記憶させると、前記評価結果演算部が、前記データ記憶部に記憶されている前記濃度データと前記対象者の年齢データとを、前記判別関数生成部で生成された前記判別関数に適用して、前記血清における前記評価用元素群の濃度間の相関関係を演算する。前記評価用元素群としては、上述した17種の元素の組み合わせが使用される。

[0031] そして、演算によって得られた前記相関関係に基づいて、前記評価結果演算部が、前記対象者が何らかのがんに罹患しているか否かの評価結果を出力するが、その評価結果は、前記判別関数生成部で生成された前記判別関数に前記濃度データと前記年齢データを適用して得た判別得点に基づいて生成される。

- [0032] したがって、高い精度で前記対象者のがん罹患リスクを推定することができ、しかも、血液中のアミノ酸濃度を利用する場合のような早期変性や高コストという難点がない。
- [0033] また、前記評価結果演算部において、前記評価用元素群として使用した17種の前記元素の中のいずれの前記濃度データが判別に有意であるかが判明し、しかも、がんの種類に応じて判別に有意な前記元素が変動するため、どの部位のがんであるかを推定することも可能である。
- [0034] さらに、前記対象者から採取した血清中の評価用元素群の濃度データと前記年齢データを用いて、コンピュータで自動演算することにより、前記対象者が対照群と症例群のいずれに属しているかを判別できるから、前記対象者が多数であっても容易且つ迅速に判別することが可能である。よって、集団検診にも容易に適用可能である。
- [0035] (9) 本発明の第2の観点によるがんリスク癌評価システムの好ましい例では、前記評価結果演算部で演算された前記相関関係に基づき、前記年齢データと、前記評価用元素群として使用された17種の前記元素の中から選ばれるNa, P, S, Ca, Fe, Cu, Zn, Se, Rbの9元素の前記濃度データとが判別に有意と判断され、しかも、前記対象者が男である場合には、前記対象者に係るがんの種類が膵がんであるとの推測が前記評価結果に含められる。この例では、前記指標にがんの種類を「膵がん」と特定して前記対象者にがん罹患リスクを通知することができる、という利点がある。
- [0036] (10) 本発明の第2の観点によるがんリスク癌評価システムの他の好ましい例では、前記評価結果演算部で演算された前記相関関係に基づき、前記年齢データと、前記評価用元素群として使用された17種の前記元素の中から選ばれるNa, P, S, K, Ca, Fe, As, Sr, Rb, Moの10元素の前記濃度データとが判別に有意と判断され、しかも、前記対象者が男である場合には、前記対象者に係るがんの種類が前立腺がんであるとの推測が前記評価結果に含められる。この例では、前記指標にがんの種類を「前立腺がん」と特定して前記対象者にがん罹患リスクを通知することができる

、という利点がある。

[0037] (11) 本発明の第2の観点によるがんリスク癌評価システムのさらに他の好ましい例では、前記評価結果演算部で演算された前記相関関係に基づき、前記年齢データと、前記評価用元素群として使用された17種の前記元素の中から選ばれるNa, P, S, K, Cu, Zn, Rb, Se, Mo, Coの10元素の前記濃度データとが判別に有意と判断され、しかも、前記対象者が男である場合には、前記対象者に係るがんの種類が大腸がんであるとの推測が前記評価結果に含められる。この例では、前記指標にがんの種類を「大腸がん」と特定して前記対象者にがん罹患リスクを通知することができる、という利点がある。

[0038] (12) 本発明の第2の観点によるがんリスク癌評価システムのさらに他の好ましい例では、前記評価結果演算部で演算された前記相関関係に基づき、前記年齢データと、前記評価用元素群として使用された17種の前記元素の中から選ばれるMg, S, K, Ca, Fe, Moの6元素の前記濃度データとが判別に有意と判断され、しかも、前記対象者が女である場合には、前記対象者に係るがんの種類が子宮体がんであるとの推測が前記評価結果に含められる。この例では、前記指標にがんの種類を「子宮体がん」と特定して前記対象者にがん罹患リスクを通知することができる、という利点がある。

[0039] (13) 本発明の第2の観点によるがんリスク癌評価システムのさらに他の好ましい例では、前記評価結果演算部で演算された前記相関関係に基づき、前記年齢データと、前記評価用元素群として使用された17種の前記元素の中から選ばれるMg, P, S, Fe, Zn, Csの6元素の前記濃度データとが判別に有意と判断され、しかも、前記対象者が女である場合には、前記対象者に係るがんの種類が乳がんであるとの推測が前記評価結果に含められる。この例では、前記指標にがんの種類を「乳がん」と特定して前記対象者にがん罹患リスクを通知することができる、という利点がある。

[0040] (14) 本発明の第2の観点によるがんリスク癌評価システムのさらに

他の好ましい例では、前記評価結果演算部で演算された前記相関関係に基づき、前記年齢データと、前記評価用元素群として使用された17種の前記元素の中から選ばれるNa, P, S, Ca, Fe, Cu, Zn, As, Cs, Agの10元素の前記濃度データとが判別に有意と判断され、しかも、前記対象者が女である場合には、前記対象者に係るがんの種類が大腸がんであるとの推測が前記評価結果に含められる。この例では、前記指標にがんの種類を「大腸がん」と特定して前記対象者にがん罹患リスクを通知することができる、という利点がある。

発明の効果

- [0041] 本発明の第1の観点によるがんリスク評価方法及び第2の観点によるがんリスク評価システムによれば、(a)高い精度で対象者のがん罹患リスクを推定ことができると共に、血液中のアミノ酸濃度を利用する場合のような早期変性や高コストという難点がなく、しかも、どの部位のがんであるかも推定することが可能である、(b)集団検診にも容易に適用可能である、という効果が得られる。

図面の簡単な説明

- [0042] [図1]本発明のがんリスク評価方法の基本原理を示すフローチャートである。
- [図2]本発明のがんリスク評価システムの基本構成を示す機能ブロック図である。
- [図3]本発明のがんリスク評価方法の実施例1～4において血清を提供した全対象者の性別と年齢構成を示す表である。
- [図4]本発明のがんリスク評価方法の実施例1～4において血清を提供した全対象者の内訳（がん患者群とコントロール群）と、がん患者のがんの部位（種類）を示す表である。
- [図5]本発明のがんリスク評価方法の実施例1～4において、使用された17種の評価用元素群の濃度データと年齢データの中で、がんリスクに対して正の相関を持つものと負の相関を持つもの（判別分析とロジスティック回帰分析によって有意と判断されるもの）を示す表である。

[図6]本発明のがんリスク評価方法の実施例1（膵がん・男）において、血清を提供したがん患者群とコントロール群（症例群と対照群）の総数及び割合と、両者（全対象者）の基本統計量を示す表である。

[図7]本発明のがんリスク評価方法の実施例1（膵がん・男）において、使用された判別関数に含まれる変数と、それら変数の判別係数を示す表である。

[図8]本発明のがんリスク評価方法の実施例1（膵がん・男）において、がん患者群（症例群）とコントロール群（対照群）の重心と、判別結果を示す表である。

[図9]本発明のがんリスク評価方法の実施例2（前立腺がん・男）において、血清を提供したがん患者群とコントロール群（症例群と対照群）の総数及び割合と、両者（全対象者）の基本統計量を示す表である。

[図10]本発明のがんリスク評価方法の実施例2（前立腺がん・男）において、使用された判別関数に含まれる変数と、それら変数の判別係数を示す表である。

[図11]本発明のがんリスク評価方法の実施例2（前立腺がん・男）において、がん患者群（症例群）とコントロール群（対照群）の重心と、判別結果を示す表である。

[図12]本発明のがんリスク評価方法の実施例3（大腸がん・男）において、血清を提供したがん患者群とコントロール群（症例群と対照群）の総数及び割合と、両者（全対象者）の基本統計量を示す表である。

[図13]本発明のがんリスク評価方法の実施例3（大腸がん・男）において、使用された判別関数に含まれる変数と、それら変数の判別係数を示す表である。

[図14]本発明のがんリスク評価方法の実施例3（大腸がん・男）において、がん患者群（症例群）とコントロール群（対照群）の重心と、判別結果を示す表である。

[図15]本発明のがんリスク評価方法の実施例4（子宮体がん・男）において、血清を提供したがん患者群とコントロール群（症例群と対照群）の総数及

び割合と、両者（全対象者）の基本統計量を示す表である。

[図16]本発明のがんリスク評価方法の実施例4（子宮体がん・男）において、使用された判別関数に含まれる変数と、それら変数の判別係数を示す表である。

[図17]本発明のがんリスク評価方法の実施例4（子宮体がん・男）において、がん患者群（症例群）とコントロール群（対照群）の重心と、判別結果を示す表である。

[図18]本発明のがんリスク評価方法の実施例5（乳がん・男）において、血清を提供したがん患者群とコントロール群（症例群と対照群）の総数及び割合と、両者（全対象者）の基本統計量を示す表である。

[図19]本発明のがんリスク評価方法の実施例5（乳がん・男）において、使用された判別関数に含まれる変数と、それら変数の判別係数を示す表である。

[図20]本発明のがんリスク評価方法の実施例5（乳がん・男）において、がん患者群（症例群）とコントロール群（対照群）の重心と、判別結果を示す表である。

[図21]本発明のがんリスク評価方法の実施例6（大腸がん・男）において、血清を提供したがん患者群とコントロール群（症例群と対照群）の総数及び割合と、両者（全対象者）の基本統計量を示す表である。

[図22]本発明のがんリスク評価方法の実施例6（大腸がん・男）において、使用された判別関数に含まれる変数と、それら変数の判別係数を示す表である。

[図23]本発明のがんリスク評価方法の実施例6（大腸がん・男）において、がん患者群（症例群）とコントロール群（対照群）の重心と、判別結果を示す表である。

[図24]本発明のがんリスク評価方法の実施例1～3で得られた、膵がん、大腸がん、前立腺がんの患者（男）のROC分析結果を示すグラフである。

[図25]本発明のがんリスク評価方法の実施例4～6で得られた、乳がん、子

宮体がん、大腸がんの患者（女）のROC分析結果を示すグラフである。

[図26]本発明のがんリスク評価方法の実施例1における判別得点とがん確率の関係を示すグラフである。

[図27]本発明のがんリスク評価方法の実施例2における判別得点とがん確率の関係を示すグラフである。

[図28]本発明のがんリスク評価方法の実施例3における判別得点とがん確率の関係を示すグラフである。

[図29]本発明のがんリスク評価方法の実施例4における判別得点とがん確率の関係を示すグラフである。

[図30]本発明のがんリスク評価方法の実施例5における判別得点とがん確率の関係を示すグラフである。

[図31]本発明のがんリスク評価方法の実施例6における判別得点とがん確率の関係を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0043] 以下、本発明の好適な実施の形態について、添付図面を参照して詳細に説明する。

[0044] (本発明のがんリスク評価方法の基本原理)

本発明者らは、対象者の血清中に含まれる元素群の濃度（含有量）を用いた、新たな癌スクリーニング法として、上述した特許文献2に記載しているような、癌の発症と人の血清中の元素濃度の相関関係を利用した癌評価方法を開発した。本発明者らは、上記の癌評価方法の開発過程で得たさらなる知見に基づき、さらに鋭意研究を重ねた結果、本発明をなすに至ったものである。

[0045] 本発明では、まず、がん患者群（症例群）に属する血清群とコントロール群（対照群）に属する血清群とを、性別、年齢階級別、部位別に無作為に2つの組に分け、一方の組を「テスト用血清群」とし、他方の組を「評価用血清群」とする。次に、テスト用血清群を用いて血清中の元素濃度を測定すると共に、測定された元素濃度について統計的解析を行って判別式を得る。そ

の後、得られた判別式に評価用血清群の年齢データと元素濃度データを適用し、対象者が何らかのがんに罹患しているか否かの指標を得る。その指標には、必要に応じて、罹患しているのがどの部位のがんかを示す推測を含める。

[0046] 以下、本発明のがんリスク評価方法を詳細に説明する。

[0047] まず、次のようにして予備処理を行い、血清中に含まれる元素群の濃度測定に最適な測定条件を見出した。

[0048] テスト用血清群（症例群に属する血清群と対照群に属する血清群の双方を含む）に硝酸を混ぜ、金属汚染の少ない密閉圧力容器内で180℃から200℃に加熱してタンパク質やアミノ酸を分解し、元素群の濃度測定に支障のないように前処理を行った後、金属汚染の無い超純水を使用して所定の濃度に希釈した。こうして得た処理液に含まれている75種の元素群の濃度をICP質量分析法を利用して測定した。得られた結果を用いて、テスト用血清群に含まれる元素群の濃度測定に最適な測定条件を見出した。

[0049] 多種の元素の濃度測定を行うには、ICP質量分析法以外に、ICP発光分光分析法（Inductively-Coupled Plasma Optical Emission Spectroscopy, ICP-OES）や、ICP質量分析法（Inductively-Coupled Plasma Mass Spectroscopy, ICP-MS）、原子吸光分析法（Atomic Absorption Spectrometry, AAS）、蛍光X線分析法（X-Ray Fluorescence analysis, XRF）等が使用可能であるが、ICP質量分析法を選択したのは、この分析法が、最も簡便で測定結果の定量性が厳密な手法と認識されているからである。したがって、この条件が変われば、また、より好適な他の分析法が開発されれば、ICP質量分析法以外の分析法を使用しても良いことは言うまでもない。

[0050] 見出された最適な測定条件で、同じテスト用血清群（症例群に属する血清群と対照群に属する血清群の双方を含む）を用いて、ICP質量分析法を利用してそれら血清群に含まれている75種の元素群の含有量を測定した。そして、測定した元素群の濃度データについて、症例群と対象群の間の元素濃度の差異を統計学的に解析した。この解析では、症例群と対照群の差異に関

与する元素を明らかにし且つがん罹患リスク（確率）を求めるために、判別分析と二項ロジスティック回帰分析を用いた。この時、元素同士の組み合わせを考慮し、双方の元素間に最も差が出る組み合わせ、すなわち、症例群と対照群を最も良好に判別できる元素の組み合わせを、コンピュータによって何度も何度も組み合わせを変えて探索した。その結果、「評価用元素群」として、Na, Mg, P, S, K, Ca, Fe, Cu, Zn, Se, Rb, Sr, As, Mo, Cs, Co, Agの17種の元素の組み合わせを用いた場合の判別能が最も高いことが判明した。そこで、本発明では、これら17種の元素の組み合わせを「評価用元素群」として使用することを決定した。

[0051] 以上のようにして「評価用元素群」が決まると、同じテスト用血清群を用いて血清中の元素濃度を測定する。そして、測定された元素濃度について判別分析を行うと、判別式が得られる。こうして判別式が得られれば、その判別式に評価用血清群の年齢データと元素濃度データを適用して判別値を算出することで、対象者が何らかのがんに罹患しているか否かの指標が得られる。さらに、算出された判別値を用いて二項ロジスティック回帰分析を行うことで、対象者のがん罹患リスク（確率）が判明する。しかも、評価用元素群として使用した17種の元素の中のいずれの濃度データが判別に有意であるかを調べることにより、対象者が罹患しているのがどの部位のがんも推測できるようになる。

[0052] 以下、その判別分析と二項ロジスティック回帰分析の詳細について説明する。

[0053] まず、「評価用元素群」として測定対象とした17種の元素群（Na, Mg, P, S, K, Ca, Fe, Cu, Zn, Se, Rb, Sr, As, Mo, Cs, Co, Ag）について、対照群と症例群という2つの群について判別分析を実施した。具体的には、対照群と症例群という2群の母平均値の差の検定（t検定）を実施した。これは、17種の元素群がこれら2つの群識別にどの程度の影響を与えるかを調べるためである。この検定結果では、それぞれの元素単独では両群に差が見られるが、この解析では元素間の関連性

が無視されており、症例のリスク評価に用いるには多くの問題を含んでいる。この問題を解決するためには、元素間の関連性を考慮できる多変量解析、すなわち判別分析を用いて解析をする必要がある。

[0054] そこで、次に、以下のようにして、判別関数を求めた。これは、元素間の濃度バランス（相関関係）を解析するためである。個々の元素の濃度は個人差があって指標とするのが難しいので、元素間の濃度の相関関係を知るためである。

[0055] 判別関数は、次の数式（１）のように表せる。

判別値（D）＝関数（F）（説明変数 1 ～ n、判別係数）

（１）

（ただし、n は 2 以上の整数）

数式（１）は、各説明変数 1 ～ n の重み（判別に及ぼす影響度）を考慮すると、次の数式（２）のように書くことができる。

判別値（D）＝（判別係数 1）×（説明変数 1）＋（判別係数 2）×（説明変数 2）＋

・・・（判別係数 n）×（説明変数 n）＋定数

（２）

そこで、2 群の母平均値の差の検定（t 検定）の結果から選択された 17 種の元素群（Na, Mg, P, S, K, Ca, Fe, Cu, Zn, Se, Rb, Sr, As, Mo, Cs, Co, Ag）の濃度と、対象者の年齢とを説明変数とし、それらの重みとして判別係数を用いると、判別関数が得られる。所望の判別関数は、これら 17 種の元素群の濃度値（濃度データ）と対象者の年齢（年齢データ）とを公知の判別分析法プログラムに読み込ませることで、容易に得ることができる。

[0056] こうして算出された判別値（判別得点）（D）が 0 以下であれば、対象者は症例群に入ると判断され、その判別値（D）が 0 以上であれば、対照群に入ると判断される。

[0057] 次に、対象者が症例群または対照群に入る確率を求めるため、二項ロジス

ティック回帰分析を実行して、発生率を求める。発生率は、上記の判別分析で求めた判別値（D）を用いて、次の数式（3）で与えられる。

$$\text{発生率} = 1 / [1 + \exp(-\text{判別値})]$$

（3）

数式（3）により発生率が得られるので、対象者が症例群に入る確率まで求めることができる。つまり、対象者は、自分の現在のがん罹患リスクを確率で知ることができるのである。

- [0058] 判別分析の結果、上述した17元素（Na, Mg, P, S, K, Ca, Fe, Cu, Zn, Se, Rb, Sr, As, Mo, Cs, Co, Ag）を用いた場合の判別能が最も高いことが分かった。
- [0059] 本発明のがんリスク評価方法は、上述したような予備処理を経て特定された17元素（Na, Mg, P, S, K, Ca, Fe, Cu, Zn, Se, Rb, Sr, As, Mo, Cs, Co, Ag）を評価用元素群として設定し、これら元素群の対象者の血清中の濃度を測定することで、対象者が何らかのがんに罹患しているか否かの指標を得るものである。
- [0060] 本発明の癌評価方法は、図1に示すように、まず、対象者から採取した血清サンプル2を試験管1に入れ、これを分析装置に収容して分析することで、血清中の所定の元素群（評価用元素群）の濃度を測定する（ステップS1）。ここで濃度測定する元素群は、上述した17元素（Na, Mg, P, S, K, Ca, Fe, Cu, Zn, Se, Rb, Sr, As, Mo, Cs, Co, Ag）である。
- [0061] 次に、ステップS1で得られた血清中の評価用元素群の濃度データを、所定の判別関数（上記のように判別分析によって得たもの）に適用して演算する（ステップS2）。
- [0062] 最後に、ステップS2で得られた演算結果に基づいて、血清サンプル2を採取した対象者が何らかのがんに罹患しているか否かの指標を生成する。その結果、がん罹患の有無に関する所望の評価結果が得られる（ステップS3）。

- [0063] このように、本発明の癌評価方法では、相関関係を演算するステップS2において、対象者から採取した血清中の評価用元素群（Na, Mg, P, S, K, Ca, Fe, Cu, Zn, Se, Rb, Sr, As, Mo, Cs, Co, Ag）の濃度データと、同対象者の年齢データとを、濃度データと年齢データを対象者が対照群と症例群のいずれに属するかを判別するための判別関数に適用して、血清における評価用元素群の濃度間の相関関係を演算する。
- [0064] そして、指標を取得するステップS3では、ステップS2で得られた相関関係に基づいて、対象者が何らかのがんに罹患しているか否かの指標を得るが、その指標は、ステップS2で使用された判別関数に濃度データと年齢データを適用して得た判別得点に基づいて生成される。
- [0065] したがって、高い精度で前記対象者のがん罹患リスクを推定することができ、しかも、血液中のアミノ酸濃度を利用する場合のような早期変性や高コストという難点がない。
- [0066] また、相関関係を演算するステップS2において、評価用元素群として使用した17種の元素（Na, Mg, P, S, K, Ca, Fe, Cu, Zn, Se, Rb, Sr, As, Mo, Cs, Co, Ag）の中のいずれの濃度データが判別に有意であるかが判明し、しかも、がんの種類に応じて判別に有意な前記元素が変動するため、どの部位のがんであるかを推定することも可能である。
- [0067] さらに、対象者から採取した血清中の評価用元素群の濃度データと年齢データを用いて、コンピュータで自動演算することにより、対象者が対照群と症例群のいずれに属しているかを判別できるから、対象者が多数であっても容易且つ迅速に判別することが可能である。よって、集団検診にも容易に適用可能である。
- [0068] （本発明のがんリスク評価システムの基本構成）
次に、本発明のがんリスク評価システムについて説明する。
- [0069] 本発明のがんリスク評価システム10の基本構成を図2に示す。本発明の

がんリスク評価システム１０は、上述した本発明のがんリスク評価方法を実施するためのものであり、図２より明らかなように、データ記憶部１１と、判別関数生成部１２と、評価結果演算部１３とを備えている。

[0070] がんリスク評価システム１０の外部には、血清中元素群濃度測定部５が設けられており、対象者から採取した血清サンプル２を試験管１に入れたものを用いて、血清中の評価用元素群（Na, Mg, P, S, K, Ca, Fe, Cu, Zn, Se, Rb, Sr, As, Mo, Cs, Co, Ag）の濃度を測定する。こうして血清中元素群濃度測定部５で得られた血清中の評価用元素群の濃度データが、データ記憶部１１に供給される。対象者のデータ記憶部１１には、年齢データも記憶される。血清中元素群濃度測定部５としては、例えば、公知のＩＣＰ質量分析機装置が使用される。

[0071] データ記憶部１１は、血清中元素群濃度測定部５で得られた前記評価用元素群の濃度データと、前記年齢データとを記憶する部位であり、公知の記憶装置から構成されるのが通常である。

[0072] 判別関数生成部１２は、評価結果演算部１３における演算で使用する判別関数を生成する部位であり、公知のプログラムを含めて構成されるのが通常である。

[0073] 評価結果演算部１３は、所定の方法で演算を行う。評価結果演算部１３が出力する演算結果に基づいて、所望の評価結果、つまり、対象者のがん罹患リスクを評価する。

[0074] 上述した本発明のがんリスク評価方法をがんリスク評価システム１０で実施する際には、例えば、血清中の評価用元素群の濃度のパターン分析で発癌のリスクを計算し、そのリスクに基づいてがんの可能性を確率的に表現した結果を提出する。具体的に言うと、医療機関あるいは検診機関で健康診断時に採血した血清（例えば０．５ｃｃ）を収集し、検査機関にて特定の評価用元素群（Na, Mg, P, S, K, Ca, Fe, Cu, Zn, Se, Rb, Sr, As, Mo, Cs, Co, Ag）の濃度測定を実施する。そして、検査機関で測定された評価用元素群の濃度データと、対象者の年齢データとに

基づいて、例えばリスク評価センター（仮称）のような機関にてがん罹患リスクの計算を実施する。そのがん罹患リスクの計算結果を採血実施機関に送付し、その採血実施機関から受診者に渡す。がんが疑われる場合には、当該採血実施機関より「現行のがん検診」の受診を勧奨する。個人情報に関しては、採血実施機関において暗号化するか、連番を付し、検査機関やリスク評価センターには個人情報は届かないシステムとする。

- [0075] 以下に述べる実施例 1～6 の結果より、血清中の 17 元素の濃度データと年齢データとを用いて、男では膵がん、前立腺がん、大腸がん、女では子宮体がん、乳がん、大腸がんの罹患リスクを計算することができることが示された。一度の採血により計測された判別値によって異なるがん部位の罹患リスクを算定することが可能となるのは、図 5 に示したように、性別、がん部位別に判別に有意な関連性を有する元素が異なっているからである。これらのがんに共通な項目は年齢とイオウ（S）であり、加齢とともにいずれのがん罹患リスクも高くなること、血中イオウ濃度が少ないとがん罹患リスクが高くなることが示されている。しかし、他の血清中の 16 元素については、がん部位によってその影響が大きく異なっていることが明らかである。この相違が複数のがん部位の罹患リスク推定を可能にしていると推測される。

実施例

- [0076] 以下、実施例に基づき、本発明をより詳細に説明する。以下の各実施例においてがん罹患リスクを推測する対象者の数は、図 4 に示すように、男の症例群（男のがん患者）は、膵がん 144 人、前立腺がん 94 人、大腸がん 174 人であり、合計 412 人であった。また、男の対照群（コントロール）は 364 人であった。他方、女の症例群（女のがん患者）は、子宮体がん 155 人、乳がん 157 人、大腸がん 150 人であり、合計 462 人であった。また、女の対照群（コントロール）は 248 人であった。
- [0077] さらに、図 4 の男女の症例群及び対照群に属する対象者は、年齢毎に、図 3 に示すように、20～29 歳、30～39 歳、40～49 歳、50～59 歳、60～69 歳、70～79 歳、80～89 歳という 7 個の年齢階級に分

けられた。

[0078] がんリスク評価に影響を与える項目は、図5に示すようになった。すなわち、男の膵がん患者については、年齢データと、評価用元素群として使用された17種の元素の中のNa, P, S, Ca, Fe, Cu, Zn, Se, Rbの9元素の濃度データとが、判別に有意と判断された。男の前立腺がん患者については、年齢データと、Na, P, S, K, Ca, Fe, As, Sr, Rb, Moの10元素の濃度データとが、判別に有意と判断された。男の大腸がん患者については、年齢データと、Na, P, S, K, Cu, Zn, Rb, Se, Mo, Coの10元素の濃度データとが、判別に有意と判断された。女の子宮体がん患者については、年齢データと、Mg, S, K, Ca, Fe, Moの6元素の前記濃度データとが判別に有意と判断された。女の乳がん患者については、年齢データと、Mg, P, S, Fe, Zn, Csの6元素の前記濃度データとが判別に有意と判断された。女の大腸がん患者については、年齢データと、Na, P, S, Ca, Fe, Cu, Zn, As, Cs, Agの10元素の前記濃度データとが判別に有意と判断された。

実施例 1

[0079] 実施例1では、男の膵がんについてのがん罹患リスクを推測した。本実施例でがん罹患リスクを推測する対象者は、図6の表1に示すように、症例群（男の膵がん患者）は144人、男の対照群（コントロール）は364人であり、彼らの血清を評価対象として使用した。評価に用いたデータは、対象者の年齢データと、評価用元素群として使用された17種の元素（Na, Mg, P, S, K, Ca, Fe, Cu, Zn, Se, Rb, Sr, As, Mo, Cs, Co, Ag）の濃度データとした。

[0080] 図6の表2に、各項目の平均値、標準偏差、最大値、最小値を症例群（膵がん患者）、対照群（コントロール）別に示した。判別分析の結果、図7の表3に示すように、年齢データと、Na, P, S, Ca, Fe, Cu, Zn, Rb, Seの9元素の濃度データが判別に有意であることが分かった。判別分析に使用した判別式の判別係数と定数項は、図7の表4に示したとおり

である。判別係数の符号は、図8の表5に示すように、症例群（男の膵がん患者）と対照群（コントロール）の重心の値から、判別係数が+の元素は対照群との関連性が強く、判別係数が-の符号を有する元素は症例群（膵がんの罹患）との関連性が強いと結論付けることができる。

[0081] 図8の表6に判別結果を示した。これによると、症例群の144例の中で113例が的中しており（感度＝78.5%）、対照群では364件中、329件が的中している（特異度＝90.4%）。したがって、正診率は87.0%であり、高い値を示した。

[0082] 判別分析から得られたROC曲線下面積（AUC）を求めると、図24に示すように、0.928という高い値が得られた。

[0083] これらの結果より、血清中の17種の微量元素（評価用元素群）（Na, Mg, P, S, K, Ca, Fe, Cu, Zn, Se, Rb, Sr, As, Mo, Cs, Co, Ag）の濃度データと、対象者の年齢データとを、上記判別式に投入することによって判別得点を算出し、その判別得点を用いて膵がんの罹患リスク（確率）を計算した。その結果を図26に示す。

[0084] 図26から分かるように、男の膵がんの場合、判別得点が負の値を大きくとるほどリスクが高くなり、判別得点がおおよそ-1.8以下であれば、95%以上の確率で膵がんの罹患が推定できると解釈することが可能である。

実施例 2

[0085] 実施例2では、男の前立腺がんについてのがん罹患リスクを推測した。本実施例でがん罹患リスクを推測する対象者は、図9の表11に示すように、症例群（男の前立腺がん患者）は94人、男の対照群（コントロール）は実施例1と同じ364人であり、彼らの血清を評価対象として使用した。評価に用いたデータは、対象者の年齢データと、実施例1において評価用元素群として使用された17種の元素の濃度データとした。

[0086] 図9の表12に、各項目の平均値、標準偏差、最大値、最小値を症例群（前立腺がん患者）、対照群（コントロール）別に示した。判別分析の結果、図10の表13に示すように、年齢データと、Na, P, S, K, Ca, F

e, As, Sr, Rb, Moの10元素の濃度データが判別に有意であることが分かった。判別分析に使用した判別式の判別係数と定数項は、図10の表14に示したとおりである。判別係数の符号は、図11の表15に示すように、症例群（男の前立腺がん患者）と対照群（コントロール）の重心の値から、判別係数が+の元素は症例群（前立腺がんの罹患）との関連性が強く、判別係数が-の符号を有する元素は対照群（コントロール）との関連性が強いと結論付けることができる。

[0087] 図11の表16に判別結果を示した。これによると、症例群の94例の中で81例が的中しており（感度＝86.2%）、対照群では364件中、330件が的中している（特異度＝90.7%）。したがって、正診率は89.7%であり、高い値を示した。

[0088] 判別分析から得られたROC曲線下面積（AUC）を求めると、図24に示すように、0.955という高い値が得られた。

[0089] これらの結果より、実施例1と同様に、血清中の17種の微量元素（評価用元素群）の濃度データと、対象者の年齢データとを、上記判別式に投入することによって判別得点を算出し、その判別得点を用いて前立腺がんの罹患リスク（確率）を計算した。その結果を図27に示す。

[0090] 図27から分かるように、男の前立腺がんの場合、判別得点が正の値を大きくとるほどリスクが高くなり、判別得点がおおよそ2.3以上であれば、95%以上の確率で前立腺がんの罹患が推定できると解釈することが可能である。

実施例 3

[0091] 実施例3では、男の大腸がんについてのがん罹患リスクを推測した。本実施例でがん罹患リスクを推測する対象者は、図12の表21に示すように、症例群（男の大腸がん患者）は174人、男の対照群（コントロール）は実施例1と同じ364人であり、彼らの血清を評価対象として使用した。評価に用いたデータは、対象者の年齢データと、実施例1において評価用元素群として使用された17種の元素の濃度データとした。

[0092] 図12の表22に、各項目の平均値、標準偏差、最大値、最小値を症例群（大腸がん患者）、対照群（コントロール）別に示した。判別分析の結果、図13の表23に示すように、年齢データと、Na, P, S, K, Cu, Zn, Rb, Se, Mo, Coの10元素の濃度データが判別に有意であることが分かった。判別分析に使用した判別式の判別係数と定数項は、図13の表24に示したとおりである。判別係数の符号は、図14の表25に示すように、症例群（男の大腸がん患者）と対照群（コントロール）の重心の値から、判別係数が+の元素は症例群（大腸がんの罹患）との関連性が強く、判別係数が-の符号を有する元素は対照群（コントロール）との関連性が強いと結論付けることができる。

[0093] 図14の表26に判別結果を示した。これによると、症例群の174例の中で152例が的中しており（感度＝87.4%）、対照群では364件中、338件が的中している（特異度＝92.9%）。したがって、正診率は87.0%であり、高い値を示した。

[0094] 判別分析から得られたROC曲線下面積（AUC）を求めると、図24に示すように、0.915という高い値が得られた。

[0095] これらの結果より、実施例1と同様に、血清中の17種の微量元素（評価用元素群）の濃度データと、対象者の年齢データとを、上記判別式に投入することによって判別得点を算出し、その判別得点を用いて大腸がんの罹患リスク（確率）を計算した。その結果を図28に示す。

[0096] 図28から分かるように、男の大腸がんの場合、判別得点が正の値を大きくとるほどリスクが高くなり、判別得点がおおよそ2.3以上であれば、95%以上の確率で大腸がんの罹患が推定できると解釈することが可能である。

実施例 4

[0097] 実施例4では、女の子宮体がんについてのがん罹患リスクを推測した。本実施例でがん罹患リスクを推測する対象者は、図15の表31に示すように、症例群（女の子宮体がん患者）は155人、女の対照群（コントロール）

は248人であり、彼女らの血清を評価対象として使用した。評価に用いたデータは、対象者の年齢データと、実施例1において評価用元素群として使用された17種の元素の濃度データとした。

[0098] 図15の表32に、各項目の平均値、標準偏差、最大値、最小値を症例群（子宮体がん患者）、対照群（コントロール）別に示した。判別分析の結果、図16の表33に示すように、年齢データと、Mg, S, K, Ca, Fe, Moの6元素の濃度データが判別に有意であることが分かった。判別分析に使用した判別式の判別係数と定数項は、図16の表34に示したとおりである。判別係数の符号は、図17の表35に示すように、症例群（女の子宮体がん患者）と対照群（コントロール）の重心の値から、判別係数が+の元素は対照群（コントロール）との関連性が強く、判別係数が-の符号を有する元素は症例群（子宮体がんの罹患）との関連性が強いと結論付けることができる。

[0099] 図17の表36に判別結果を示した。これによると、症例群の155例の中で141例が的中しており（感度＝91.0%）、対照群では248件中、222件が的中している（特異度＝89.5%）。したがって、正診率は90.1%であり、高い値を示した。

[0100] 判別分析から得られたROC曲線下面積（AUC）を求めると、図25に示すように、0.954という高い値が得られた。

[0101] これらの結果より、実施例1と同様に、血清中の17種の微量元素（評価用元素群）の濃度データと、対象者の年齢データとを、上記判別式に投入することによって判別得点を算出し、その判別得点を用いて子宮体がんの罹患リスク（確率）を計算した。その結果を図29に示す。

[0102] 図29から分かるように、女の子宮体がんの場合、判別得点が負の値を大きくとるほどリスクが高くなり、判別得点がおおよそ-1.8以下であれば、95%以上の確率で子宮体がんの罹患が推定できると解釈することが可能である。

実施例 5

- [0103] 実施例5では、女の乳がんについてのがん罹患リスクを推測した。本実施例でがん罹患リスクを推測する対象者は、図18の表41に示すように、症例群（女の乳がん患者）は157人、女の対照群（コントロール）は実施例4と同じ248人であり、彼女らの血清を評価対象として使用した。評価に用いたデータは、対象者の年齢データと、実施例1において評価用元素群として使用された17種の元素の濃度データとした。
- [0104] 図18の表42に、各項目の平均値、標準偏差、最大値、最小値を症例群（乳がん患者）、対照群（コントロール）別に示した。判別分析の結果、図19の表43に示すように、年齢データと、Mg, P, S, Fe, Zn, Csの6元素の濃度データが判別に有意であることが分かった。判別分析に使用した判別式の判別係数と定数項は、図19の表44に示したとおりである。判別係数の符号は、図20の表45に示すように、症例群（女の乳がん患者）と対照群（コントロール）の重心の値から、判別係数が+の元素は対照群（コントロール）との関連性が強く、判別係数が-の符号を有する元素は症例群（乳がんの罹患）との関連性が強いと結論付けることができる。
- [0105] 図20の表46に判別結果を示した。これによると、症例群の157例の中で136例が的中しており（感度＝86.6%）、対照群では248件中、207件が的中している（特異度＝83.5%）。したがって、正診率は84.7%であり、高い値を示した。
- [0106] 判別分析から得られたROC曲線下面積（AUC）を求めると、図25に示すように、0.932という高い値が得られた。
- [0107] これらの結果より、実施例1と同様に、血清中の17種の微量元素（評価用元素群）の濃度データと、対象者の年齢データとを、上記判別式に投入することによって判別得点を算出し、その判別得点を用いて乳がんの罹患リスク（確率）を計算した。その結果を図30に示す。
- [0108] 図30から分かるように、女の乳がんの場合、判別得点が負の値を大きくとるほどリスクが高くなり、判別得点がおおよそ-1.9以下であれば、95%以上の確率で乳がんの罹患が推定できると解釈することが可能である。

実施例 6

- [0109] 実施例 6 では、女の大腸がんについてのがん罹患リスクを推測した。本実施例でがん罹患リスクを推測する対象者は、図 2 1 の表 5 1 に示すように、症例群（女の大腸がん患者）は 1 5 0 人、女の対照群（コントロール）は実施例 4 と同じ 2 4 8 人であり、彼女らの血清を評価対象として使用した。評価に用いたデータは、対象者の年齢データと、実施例 1 において評価用元素群として使用された 1 7 種の元素の濃度データとした。
- [0110] 図 2 1 の表 5 2 に、各項目の平均値、標準偏差、最大値、最小値を症例群（大腸がん患者）、対照群（コントロール）別に示した。判別分析の結果、図 2 2 の表 5 3 に示すように、年齢データと、Na, P, S, Ca, Fe, Cu, Zn, As, Cs, Ag の 1 0 元素の濃度データが判別に有意であることが分かった。判別分析に使用した判別式の判別係数と定数項は、図 2 2 の表 5 4 に示したとおりである。判別係数の符号は、図 2 3 の表 5 5 に示すように、症例群（女の大腸がん患者）と対照群（コントロール）の重心の値から、判別係数が+の元素は症例群（大腸がんの罹患）との関連性が強く、判別係数が-の符号を有する元素は対照群（コントロール）との関連性が強いと結論付けることができる。
- [0111] 図 2 3 の表 5 6 に判別結果を示した。これによると、症例群の 1 5 0 例の中で 1 2 9 例が的中しており（感度＝86.0%）、対照群では 2 4 8 件中、2 1 2 件が的中している（特異度＝85.5%）。したがって、正診率は 85.7%であり、高い値を示した。
- [0112] 判別分析から得られたROC曲線下面積（AUC）を求めると、図 2 5 に示すように、0.930という高い値が得られた。
- [0113] これらの結果より、実施例 1 と同様に、血清中の 1 7 種の微量元素（評価用元素群）の濃度データと、対象者の年齢データとを、上記判別式に投入することによって判別得点を算出し、その判別得点を用いて大腸がんの罹患リスク（確率）を計算した。その結果を図 3 1 に示す。
- [0114] 図 3 1 から分かるように、女の大腸がんの場合、判別得点が正の値を大き

くとるほどリスクが高くなり、判別得点がおおよそ2.0以上であれば、95%以上の確率で乳がんの罹患が推定できると解釈することが可能である。

産業上の利用可能性

[0115] 本発明は、人（または動物）のがん罹患の有無を迅速かつ簡便に推測することが望まれる分野に広く適用可能である。

符号の説明

- [0116]
- 1 試験管
 - 2 血清サンプル
 - 5 血清中元素群濃度測定部
 - 10 癌評価システム
 - 11 データ記憶部
 - 12 判別関数生成部
 - 13 評価結果演算部

請求の範囲

- [請求項1] 対象者から採取した血清中の評価用元素群の濃度データと、前記対象者の年齢データとを、前記対象者が対照群と症例群のいずれに属するかを判別するための判別関数に適用して、前記血清における前記評価用元素群の濃度間の相関関係を演算する相関関係演算ステップと、
前記相関関係演算ステップで演算された前記相関関係に基づいて、前記対象者が何らかのがんに罹患しているか否かの指標を得る指標取得ステップとを備え、
前記相関関係演算ステップでは、前記評価用元素群としてNa, Mg, P, S, K, Ca, Fe, Cu, Zn, Se, Rb, Sr, As, Mo, Cs, Co, Agの17種の元素の組み合わせが使用され、
前記指標取得ステップでは、前記相関関係演算ステップで使用された前記判別関数に前記濃度データと前記年齢データとを適用して算出された判別得点に基づき、前記指標が生成されることを特徴とするがんリスク評価方法。
- [請求項2] 前記相関関係演算ステップで演算された前記相関関係に基づき、前記年齢データと、前記評価用元素群として使用された17種の前記元素の中から選ばれるNa, P, S, Ca, Fe, Cu, Zn, Se, Rbの9元素の前記濃度データとが判別に有意と判断され、前記対象者が男である場合には、前記対象者に係るがんの種類が膵がんであるとの推測が前記指標に含められる請求項1に記載のがんリスク評価方法。
- [請求項3] 前記相関関係演算ステップで演算された前記相関関係に基づき、前記年齢データと、前記評価用元素群として使用された17種の前記元素の中から選ばれるNa, P, S, K, Ca, Fe, As, Sr, Rb, Moの10元素の前記濃度データとが判別に有意と判断され、前記対象者が男である場合には、前記対象者に係るがんの種類が前立腺がんであるとの推測が前記指標に含められる請求項1に記載のがんリ

スク評価方法。

- [請求項4] 前記相関関係演算ステップで演算された前記相関関係に基づき、前記年齢データと、前記評価用元素群として使用された17種の前記元素の中から選ばれるNa, P, S, K, Cu, Zn, Rb, Se, Mo, Coの10元素の前記濃度データとが判別に有意と判断され、前記対象者が男である場合には、前記対象者に係るがんの種類が大腸がんであるとの推測が前記指標に含められる請求項1に記載のがんリスク評価方法。
- [請求項5] 前記相関関係演算ステップで演算された前記相関関係に基づき、前記年齢データと、前記評価用元素群として使用された17種の前記元素の中から選ばれるMg, S, K, Ca, Fe, Moの6元素の前記濃度データとが判別に有意と判断され、前記対象者が女である場合には、前記対象者に係るがんの種類が子宮体がんであるとの推測が前記指標に含められる請求項1に記載のがんリスク評価方法。
- [請求項6] 前記相関関係演算ステップで演算された前記相関関係に基づき、前記年齢データと、前記評価用元素群として使用された17種の前記元素の中から選ばれるMg, P, S, Fe, Zn, Csの6元素の前記濃度データとが判別に有意と判断され、前記対象者が女である場合には、前記対象者に係るがんの種類が乳がんであるとの推測が前記指標に含められる請求項1に記載のがんリスク評価方法。
- [請求項7] 前記相関関係演算ステップで演算された前記相関関係に基づき、前記年齢データと、前記評価用元素群として使用された17種の前記元素の中から選ばれるNa, P, S, Ca, Fe, Cu, Zn, As, Cs, Agの10元素の前記濃度データとが判別に有意と判断され、前記対象者が女である場合には、前記対象者に係るがんの種類が大腸がんであるとの推測が前記指標に含められる請求項1に記載のがんリスク評価方法。
- [請求項8] 対象者から採取した血液中の評価用元素群の濃度データと、前記

対象者の年齢データとを記憶するデータ記憶部と、

前記対象者が対照群と症例群のいずれに属するかを判別するための判別関数を生成する判別関数生成部と、

前記データ記憶部に記憶された前記対象者の濃度データと前記年齢データとを、前記判別関数生成部で生成された判別関数に適用して、前記血清における前記評価用元素群の濃度間の相関関係を演算し、その相関関係に基づいて前記対象者が何らかのがんに罹患しているか否かの評価結果を出力する評価結果演算部とを備え、

前記評価用元素群としては、Na, Mg, P, S, K, Ca, Fe, Cu, Zn, Se, Rb, Sr, As, Mo, Cs, Co, Agの17種の元素の組み合わせが使用され、

前記評価結果演算部では、前記判別関数生成部で生成された判別関数に、前記データ記憶部に記憶された前記濃度データと前記年齢データとを適用して判別得点が算出され、その判別得点に基づいて前記評価結果が生成されることを特徴とするがんリスク評価システム。

[請求項9]

前記評価結果演算部で演算された前記相関関係に基づき、前記年齢データと、前記評価用元素群として使用された17種の前記元素の中から選ばれるNa, P, S, Ca, Fe, Cu, Zn, Se, Rbの9元素の前記濃度データとが判別に有意と判断され、前記対象者が男である場合には、前記対象者に係るがんの種類が膵がんであるとの推測が前記評価結果に含められる請求項8に記載のがんリスク評価システム。

[請求項10]

前記評価結果演算部で演算された前記相関関係に基づき、前記年齢データと、前記評価用元素群として使用された17種の前記元素の中から選ばれるNa, P, S, K, Ca, Fe, As, Sr, Rb, Moの10元素の前記濃度データとが判別に有意と判断され、前記対象者が男である場合には、前記対象者に係るがんの種類が前立腺がんであるとの推測が前記評価結果に含められる請求項8に記載のがんリス

ク評価システム。

[請求項11] 前記評価結果演算部で演算された前記相関関係に基づき、前記年齢データと、前記評価用元素群として使用された17種の前記元素の中から選ばれるNa, P, S, K, Cu, Zn, Rb, Se, Mo, Coの10元素の前記濃度データとが判別に有意と判断され、前記対象者が男である場合には、前記対象者に係るがんの種類が大腸がんであるとの推測が前記評価結果に含まれる請求項8に記載のがんリスク評価システム。

[請求項12] 前記評価結果演算部で演算された前記相関関係に基づき、前記年齢データと、前記評価用元素群として使用された17種の前記元素の中から選ばれるMg, S, K, Ca, Fe, Moの6元素の前記濃度データとが判別に有意と判断され、前記対象者が女である場合には、前記対象者に係るがんの種類が子宮体がんであるとの推測が前記評価結果に含まれる請求項8に記載のがんリスク評価システム。

[請求項13] 前記評価結果演算部で演算された前記相関関係に基づき、前記年齢データと、前記評価用元素群として使用された17種の前記元素の中から選ばれるMg, P, S, Fe, Zn, Csの6元素の前記濃度データとが判別に有意と判断され、前記対象者が女である場合には、前記対象者に係るがんの種類が乳がんであるとの推測が前記評価結果に含まれる請求項8に記載のがんリスク評価システム。

[請求項14] 前記評価結果演算部で演算された前記相関関係に基づき、前記年齢データと、前記評価用元素群として使用された17種の前記元素の中から選ばれるNa, P, S, Ca, Fe, Cu, Zn, As, Cs, Agの10元素の前記濃度データとが判別に有意と判断され、前記対象者が女である場合には、前記対象者に係るがんの種類が大腸がんであるとの推測が前記評価結果に含まれる請求項8に記載のがんリスク評価システム。