

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6827464号  
(P6827464)

(45) 発行日 令和3年2月17日(2021.2.17)

(24) 登録日 令和3年1月21日(2021.1.21)

(51) Int.Cl. F 1  
**A 6 1 B 5/055 (2006.01)** A 6 1 B 5/055 3 8 2

請求項の数 15 (全 35 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2018-503831 (P2018-503831)                  (86) (22) 出願日 平成28年4月7日(2016.4.7)                  (65) 公表番号 特表2018-511457 (P2018-511457A)                  (43) 公表日 平成30年4月26日(2018.4.26)                  (86) 国際出願番号 PCT/GB2016/050982                  (87) 国際公開番号 W02016/162682                  (87) 国際公開日 平成28年10月13日(2016.10.13)                  審査請求日 平成31年3月25日(2019.3.25)                  (31) 優先権主張番号 1505940.5                  (32) 優先日 平成27年4月8日(2015.4.8)                  (33) 優先権主張国・地域又は機関                  英国 (GB)</p>	<p>(73) 特許権者 517352500                  オックスフォード ユニヴァーシティ イ                  ノヴェーション リミテッド                  英国 オーエックス2 オージェイビー、                  オックスフォードシャー、 オックスフォ                  ード、 ウェスト ウエイ 3、 バクス                  トン コート                  (74) 代理人 100100181                  弁理士 阿部 正博</p>
---	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医用画像

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被験者における特定の認知障害の存在の徴候または前記障害の形質を取得するコンピュータ実装方法であって、

( a ) 前記被験者の脳の 1 つ以上の領域からの 1 つ以上のミニカラムに基づくパラメータまたはそれから導出した値を、

( b ) 被験者における特定の認知障害の存在と、  
 相互に関連付け、

それにより、前記被験者における特定の認知障害の前記存在の徴候または前記障害の形質を取得するステップを含み、

前記ミニカラムに基づくパラメータは、ミニカラム幅、ミニカラム間隔、軸索線維束幅、軸索線維束間隔、樹状繊維束幅、樹状繊維束間隔、ミニカラムコア幅、およびミニカラム末梢神経網空間から成る群から選択された、1 つ以上のパラメータであり、及び

前記ミニカラムに基づくパラメータは、拡散MRIによって前記被験者の脳から以前に取得されたものである、

前記方法。

【請求項 2】

被験者における特定の認知障害の存在の徴候または前記障害の形質を取得するコンピュータ実装方法であって、

( i ) 前記被験者の脳の 1 つ以上の領域からの 1 つ以上のミニカラムに基づくパラメータ

またはそれから導出した値を、

(ii) 特定の認知障害のある対照被験者の脳の対応する領域からのミニカラムに基づくパラメータまたはそれから導出した値の参照セットと比較し、

それにより、前記被験者における特定の認知障害の存在の徴候または前記障害の形質を取得するステップを含み、

前記ミニカラムに基づくパラメータは、ミニカラム幅、ミニカラム間隔、軸索線維束幅、軸索線維束間隔、樹状繊維束幅、樹状繊維束間隔、ミニカラムコア幅、およびミニカラム末梢神経網空間から成る群から選択された、1つ以上のパラメータであり、及び

前記ミニカラムに基づくパラメータは、拡散MRIによって前記被験者の脳から以前に取得されたものである、

10

前記方法。

【請求項3】

被験者における認知障害の存在の徴候または前記障害の形質を取得するコンピュータ実装方法であって、

(a) 前記被験者の脳から以前に取得したミニカラムに基づくパラメータの1つ以上の拡散MRI測定値、またはそれから導出した値から、前記被験者における認知障害の存在の徴候または前記障害の形質を判断するステップを含み、

前記拡散MRI測定値は、垂直拡散率、平均ミニカラム拡散率、放射状拡散率、ミニカラム幅、異方性度、灰白質密度、またはカラム状偏位の角度であり、

前記の判断するステップは、前記被験者の脳から以前に取得したミニカラムに基づくパラメータ(複数可)の前記拡散MRI測定値(複数可)、またはそれから導出した前記値を、明確にされた認知障害をもつ1人以上の対照被験者から以前に取得した対応する前記拡散MRI測定値またはそれから導出した前記値と比較し、それにより前記被験者における認知障害の存在の徴候を取得することを含む、

20

前記方法。

【請求項4】

被験者における認知障害の存在の徴候または前記認知障害の形質を取得するコンピュータ実装方法であって、

(a) 前記被験者の脳から以前に取得したミニカラムに基づくパラメータの1つ以上の拡散MRI測定値、またはそれから導出した値を

30

(b) 認知障害のない対照被験者から以前に取得した対応する前記拡散MRI測定値(複数可)または前記値(複数可)と比較するステップ

を含み、

前記拡散MRI測定値は、垂直拡散率、平均ミニカラム拡散率、放射状拡散率、ミニカラム幅、異方性度、灰白質密度、またはカラム状偏位の角度であり、

ステップ(a)で取得した前記拡散MRI測定値または前記値が、前記被験者が前記認知障害もしくは前記認知障害の形質をもつ可能性に正に相関するか、または正比例するものである場合、ステップ(b)での対応する前記拡散MRI測定値もしくは前記値と比べてステップ(a)で取得した前記拡散MRI測定値もしくは前記値の増加は、前記被験者が前記認知障害もしくは前記認知障害の形質をもつことを示し、

40

かつ、

ステップ(a)で取得した前記拡散MRI測定値または前記値が、前記被験者が前記認知障害もしくは前記認知障害の形質をもつ可能性に負に相関するか、または反比例するものである場合、ステップ(b)での対応する前記拡散MRI測定値もしくは前記値と比べて、ステップ(a)で取得した前記拡散MRI測定値もしくは前記値の減少は、前記被験者が前記認知障害もしくは前記認知障害の形質をもつことを示す、

前記方法。

【請求項5】

認知障害または前記障害の形質のある被験者の予後の徴候を取得するコンピュータ実装方法であって、

50

( a ) 前記被験者の脳から以前に取得したミニカラムに基づくパラメータの1つ以上の拡散MRI測定値、またはそれから導出した値を

( b ) 前記被験者の脳からより以前に取得した、対応する前記拡散MRI測定値、またはそれから導出した対応する前記値と、

比較するステップを含み、

前記拡散MRI測定値は、垂直拡散率、平均ミニカラム拡散率、放射状拡散率、ミニカラム幅、異方性度、灰白質密度、またはカラム状偏位の角度であり、

ステップ( b )で取得した対応する前記測定値もしくは前記値と比べてステップ( a )で取得した前記測定値もしくは前記値における変化は、前記被験者の前記予後における変化を示す、

10

前記方法。

【請求項6】

被験者において認知障害を治療するために使用されている薬剤の有効性の徴候を取得するコンピュータ実装方法であって、

( a ) 前記被験者の脳から以前に取得したミニカラムに基づくパラメータの第1および第2の拡散MRI測定値、またはそれから導出した値を比較することであって、

前記薬剤は、前記第1と第2のMRI測定値を取得する合間であって、以前に前記被験者に投与されている、比較するステップ

を含み、

前記拡散MRI測定値は、垂直拡散率、平均ミニカラム拡散率、放射状拡散率、ミニカラム幅、異方性度、灰白質密度、またはカラム状偏位の角度であり、

20

ステップ( a )で取得した前記測定値または値が、前記認知障害もしくは前記障害の形質の重症度に正に相関するか、または比例するものである場合、前記第1の測定値もしくは値と比べて、ステップ( a )で取得した前記第2の測定値もしくは値の増加は、前記薬剤の有効性がないことを示し、また、

前記第1の測定値もしくは値と比べて、ステップ( a )で取得した前記第2の測定値もしくは値の減少は、前記薬剤の前記有効性を示し、かつ

ステップ( a )で取得した前記測定値もしくは値が、前記認知障害もしくは前記障害の形質の前記重症度に負に相関するか、または反比例するものである場合、前記第1の測定値もしくは値と比べて、ステップ( a )で取得した前記第2の測定値もしくは値の増加は、

30

前記第1の測定値もしくは値と比べて、ステップ( a )で取得した前記第2の測定値もしくは値の減少は、前記薬剤の前記有効性がないことを示す、

前記方法。

【請求項7】

被験者の脳の領域内のミニカラムに基づくパラメータの測定値を取得するコンピュータ実装方法であって、

( a ) 前記被験者の前記脳の前記領域から以前に取得した1つ以上の拡散MRI測定値、またはそれから導出した値を

( b ) 明確にされたミニカラムに基づくパラメータをもつ対照被験者の脳の対応する領域から以前に取得した拡散MRI測定値またはそれから導出した値の参照セットと比較し、前記拡散MRI測定値は、垂直拡散率、平均ミニカラム拡散率、放射状拡散率、ミニカラム幅、異方性度、灰白質密度、またはカラム状偏位の角度であり、

40

それにより、前記被験者の前記脳の前記領域内の前記ミニカラムに基づくパラメータの測定値を取得するステップ

を含む、前記方法。

【請求項8】

前記認知障害は、学習、記憶、認知、および/または問題解決に影響を及ぼす、精神的健康障害であるか、又は、前記認知障害は、認知症の1つの型である、請求項1～請求項6のいずれか1項に記載の方法。

50

## 【請求項 9】

前記認知障害は、アルツハイマー病（AD）、脳血管性認知症（CVD）、軽度認知障害（MCI）、前頭側頭型認知症（FTD）、レビー小体型認知症（DLB）、自閉症、自閉症スペクトラム障害、多発性硬化症（MS）、てんかん、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病、統合失調症、双極性障害、失読症、ダウン症候群、ハンチントン舞蹈病、プリオン病、抑うつ、強迫性障害、および注意欠陥多動障害（ADHD）から成る群から選択される、請求項 1～請求項 6 又は請求項 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記ミニカラムに基づくパラメータ測定値は：

(A) 前記脳の 1 つ以上、2 以上、3 以上、4 以上、5 以上、6 以上、7 以上、もしくは 8 以上の異なる領域、若しくは前記脳の全脳から取得されるか、

(B) 前記脳の皮質の、表層 3、表層 5、または表層 4～6 から取得されるか、又は、

(C) 海馬傍回（PHG）、紡錘状回（Fusiform）、背外側前頭前野 9 野（dIPFC）、ヘシュル回（HG）、側頭平面（PT）、下頭頂小葉（IPL）、中側頭回（MTG）一次視覚野（V1；17 野）、眼窩前頭皮質、および一次運動皮質から成る群から選択された 1 つ以上の脳領域から、または前記全脳から、取得されるか、または導出される、請求項 1～請求項 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 11】

前記認知障害は、アルツハイマー病（AD）であり、前記ミニカラムに基づくパラメータ測定値は、

(i) 左手皮質の上側頭溝、嗅内、帯状回峡、外後頭回、外側眼窩前頭、中側頭、海馬傍回、三角部、鳥距溝または後帯状回領域のバンク；および

(ii) 右手皮質の上側頭溝、楔部、嗅内、中側頭、海馬傍回、中心傍または後帯状回領域のバンク、

から成る群から選択された 1 つ以上の脳領域から取得されるか、または導出される、

請求項 1～請求項 6、請求項 8 又は請求項 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 12】

前記認知障害は、アルツハイマー病（AD）であり、前記ミニカラムに基づくパラメータ測定値は、前記脳の全脳から取得されるか、または導出される、請求項 1～請求項 6、請求項 8 又は請求項 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 13】

前記ミニカラムに基づくパラメータ測定値は脳の皮質灰白質から取得される、請求項 1～請求項 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 14】

請求項 1～請求項 13 のいずれか 1 項に記載の方法の前記ステップを実行するように構成された少なくとも 1 つの処理手段を含む、システムまたは装置。

## 【請求項 15】

請求項 1～請求項 13 のいずれか 1 項に記載の方法の前記ステップを実行するためにプロセッサを構成するための命令を含むソフトウェアを担持する記録媒体。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、脳の領域内の微細構造変化を解析することにより、認知障害の存在の徴候を評価または取得する方法に関する。本発明は、特に、脳の皮質領域内のミニカラムにおける変化を解析することにより、あるタイプの認知症、例えば、アルツハイマー病の存在の徴候を評価または取得する方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

認知症の診断および治療は、高齢化する人口を考えると、深刻化する問題である。現在

10

20

30

40

50

、認知症は、英国において830,000人以上が発症している。しかし、これらの疾患の正確な診断が困難であることを考えると、これらの疾患を発症している実際の人口の割合は、はるかに大きい可能性がある。

【0003】

認知症には多くの認められた形がある。これらには、アルツハイマー病（AD）、脳血管疾患（CVD）、前頭側頭型認知症（FTD）およびレビー小体型認知症（DLB）を含む。軽度認知障害（MCI）は、認知症の前兆と考えられている。

【0004】

現在の診断方法は、通常、認知力検査の形での臨床スクリーニングツールおよび行動上に現れる症状の評価に依存する。現在のところ、海馬体積における質的な（すなわち、視覚的に明白な）縮小、脳室の拡大、および大脳皮質の肥大した溝の折畳みの出現のエビデンスを探すために、多くの場合、標準的な脳構造MRIが要求され得る。この評価は、主観的で、非特異的であり、従って、追加のエビデンスを提供するが、それ自体は診断ではない。ADのCVDからの鑑別診断は、通常、疾病経過の臨床的評価に依存し、ADの症例では、進行する認知機能低下が、「段階的」（急低下が相対的安定性の「プラトー」によって中断される）であるのとは対照的に、ゆっくりである。明らかに、これも主観的で、様々な解釈が可能である。

【0005】

現在の認知力検査は通常、MMSE（ミニメンタルステート検査）であり、これに対して「健常」は、多くの場合、スコア>24、MCIは21~24、および認知症は20以下と考えられている。しかし、これらの境界は、変わりやすく、これも様々な解釈が可能である。30未満のスコアがMCIに対応すると考える人もいる。追加的検査、MoCA（Montreal cognitive assessment）は、最近、MMSEによって見逃され得るCVDタイプの認知変化に敏感であることが分かってきた。しかし、それは、鑑別診断を提供しない。

【0006】

現在のところ、アルツハイマー病および他のタイプの認知症は、死後の組織診断によってのみ最終的に診断できる。厳格な生化学的プロセスが、死後検査に対する正確な代替手段である方法を提供すると十分に理解されていない。加えて、認知症におけるほとんどの既存の神経病理測定は、プラーク、濃縮体または各細胞、およびシナプスの評価に依存し、それらは顕微鏡レベルであり、従って従来の非侵襲的な脳撮像を使用して検出できない。

【0007】

認知症で生じる神経病理的变化は、症状の出現よりかなり早く生じ始めると考えられているので、これらの状態の初期診断は、疾病の悪化を止めるか、または遅らせる有効な臨床的介入にとって特に重要である。

【0008】

この医療分野における更なる問題は、何らかの共有リスク因子に関わらず、例えば、ADおよびCVDなど、異なるタイプの認知症の間で、臨床経過および可能な治療方針が異なることである。認知力検査によって、精神機能における低下の徴候が与えられるが、現在利用可能なツールでは、異なるタイプの認知症を区別することは困難である。従って、臨床的観点から、適切な一連の処置および治療を取ることができるよう、異なるタイプの認知症を区別できることは特に重要である。

【0009】

現在のところ、バイオマーカー検出は、i) CSFまたは血液に対する侵襲的な方法（患者に対するリスクを伴う）；ii) 脳内の分子マーカー撮像のための侵襲的な方法（患者に対するリスクを伴うので、多くの場合繰り返すことができない）；またはiii) 標準的な容積測定MRIもしくはもっと最近の構造MRI（例えば、T1またはT2など）の組織分析を使用した人口サンプルの統計的な複雑な計算に基づく非侵襲的な脳撮像方法、に依存する。

10

20

30

40

50

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0010】

本発明は、皮質内の微細構造変化を評価することにより、認知症を含む、認知障害の存在および/または重症度を評価する非侵襲的で正確な方法に対するこの必要性に対処する。

## 【0011】

ミニカラム超小型回路は、脳皮質の組織および機能における基本単位と考えられている。ヒトの連合野内の細胞のミニカラム間隔が正常老化で減少する(すなわち、ミニカラム菲薄化)ことが報告されている(Chance S. A.; Casanova M. F.; Switala A. E.; Crow T. J.; Esiri M. M. Minicolumn thinning in temporal lobe association cortex but not primary auditory cortex in normal human ageing. *Acta Neuropathologica* 111(5): 459-64 (2006))が、ほとんどの微小解剖測定は、加齢およびアルツハイマー病(AD)、特に、MCIなどの発生の初期段階において、認知測定と確実には相関関係がない。最近、Chanceら(Chance S. A.; Clover L.; Cousijn H.; Currah L.; Pettigill R.; Esiri M. M. Micro-anatomical correlates of cognitive ability and decline: normal ageing, MCI and Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex* 21(8): 1870-8 (2011))は、皮質の2つの領域(側頭平面内の連合野(BA22)および一次聴覚野(BA41))におけるミニカラム変化が、MCIおよびAD脳の両方において死ぬ前の認知スコア(ミニメンタルステート検査および発話流ちょう性)と相関関係があったことを報告した。しかし、連合野は、認知機能との強い相関関係を示したが、一次聴覚野では、この関係は、全脳の萎縮の付帯徴候であった。従って、認知症などの、認知障害のある患者の脳における特定の変化のパターンがあるかどうかは分かっていない。特に、特徴的な変化のパターンが、異なるタイプの認知症で生じるかどうかは分かっていない。

## 【0012】

本発明人は、神経病理学的状態と関連付けられた脳のある領域内での微小解剖変化のサインパターンが本当に存在して、認知能力および認知機能低下と相関関係があることを発見した。これらのサインパターンは、本発明で説明するように、生体における認知障害の存在のバイオマーカーまたは予測因子、および重症度/段階分けとしても使用できる。本発明の明白な利点は、本明細書で説明する、脳の特徴的なパターン「サイン(signature)」が、生存中に、現在は侵襲的な方法に基づく他の可能な検出方法よりもはるかに安全な、既存の非侵襲的な技法で、検出可能なことである。

## 【0013】

これらのパターンの微細構造変化は、脳の特定の領域内で生じ、脳の異なる領域内で認められる変化のパターンは、特定の認知障害に特有である。これらのパターンは、従って、被検者が特定の認知障害であるかどうかの可能性を評価するためのバイオマーカーとして使用でき、かかる障害の存在が示される場合、本発明の方法は、認知障害の重症度を評価するためにも使用できる。

## 【0014】

これらのサインパターンが特定の認知障害に特有であると仮定すると、これらの方法は、現在利用可能な診断ツールを使用して区別するのが困難であり得る異なるタイプの認知障害を区別するためにも使用され得る。

## 【0015】

これらのサインパターンは、拡散テンソル撮像法(DTI)、Fine Structure Analysis (fine SA (商標)、<http://www.acuitasmedical.com/te>

10

20

30

40

50

chnology.phpを参照)および他のMRI取得方法を含むが、それらに制限されず、異なるMRI方法を使用して、被験者の脳に適用されたMRI走査および撮像法から得られたデータを使用して非侵襲的に定量化できる。これらの画像解析から得られたデータは、次いで、かかる状態の診断が確認されている患者から判断された変化の予測されるパターンと比較できる。対象の被験者から得られたデータを、診断が確認された患者から得られたモデル化データと比較すると、初期段階の認知症を含め、生体における異なるタイプの認知症または他の認知障害の評価および診断に役立つであろう。

【0016】

本発明人は、拡散MRI測定、特にDTIが、脳内のミニカラム構造を評価するために使用できることも発見した。白質内のDTI測定は、ADにおける変化を示す他の研究で実施されているが、これらの研究では脳の白質のみを評価してきた。DTIは、脳内の白質の解析として標準であり、例えば、軸索線維束に関する情報を提供する。それに対して、皮質灰白質内のDTI測定の解析は、(ミニカラムが白質内には存在しないので)異なる解釈で、全く異なる。従って、本発明は、脳内のミニカラム構造を評価する新しい方法も提供し、それは、臨床状況における認知疾患の評価に有用であり得る。

10

【0017】

本発明の更なる利点は、標的、すなわち、ミニカラム(軸索束および樹状突起を含む)は、新規の、高分解能撮像法(DTI、Fine Structure Analysisまたは他のMRI取得法)を使用して、信号として検出できるスケールで、周期性、方向性構造を有する「メソスコピック」構造として特有であることであり、従来の非侵襲的な脳撮像方法を使用して観察できない顕微鏡レベルでのプラーク、濃縮体または各細胞の評価に依存する、認知症における神経病理の既存の顕微測定とは対照的である。

20

【0018】

本発明は、微細構造脳変化のサインパターンを使用してアルツハイマー病および他の認知症を診断または段階分けするための方法の提供に特に有用であり得る。

【0019】

本発明は、脳内に構造的変化がある他の認知障害または神経学的疾患にも適用され得る。かかる認知障害には、自閉症、統合失調症、双極性障害、てんかん、失読症、ダウン症候群、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン舞蹈病、多発性硬化症、プリオン病、抑うつ、強迫性障害、および注意欠陥多動障害(ADHD)を含む。

30

【0020】

従って、脳内の領域における微細構造変化を解析することにより、被験者における認知障害の存在の徴候を評価または取得する方法を提供することは本発明の目標である。

【0021】

脳の皮質領域における微細構造変化を解析することにより、あるタイプの認知症、例えば、アルツハイマー病、の存在の徴候を評価または取得する方法を提供することは、本発明の別の目標である。

【課題を解決するための手段】

【0022】

一実施形態では、本発明は、被験者における認知障害の存在の徴候を取得する方法を提供し、本方法は、

40

(a)被験者の脳から取得したミニカラムに基づくパラメータの1つ以上の拡散MRI測定値、またはそれから導出した値；と

(b)被験者における認知障害の有無

を相互に関連付け、それにより、被験者における認知障害の存在の徴候の取得するステップを含む。

【0023】

本発明は、被験者における認知障害の存在の徴候を取得する方法も提供し、本方法は、(a)被験者の脳から取得したミニカラムに基づくパラメータの1つ以上の拡散MRI測定値、またはそれから導出した値から、被験者における認知障害の存在の徴候を判断する

50

ステップを含む。

【0024】

好ましくは、判断するステップは、被験者の脳から取得したミニカラムに基づくパラメータ（複数可）の拡散MRI測定値（複数可）、またはそれから導出した値を、明確にされた認知障害をもつ1人以上の対照被験者からの対応する拡散MRI測定値またはそれから導出した値と比較し、それにより被験者における認知障害の存在の徴候を取得することを含む。

【0025】

本発明は、被験者における認知障害の存在の徴候を取得する方法も提供し、本方法は、（a）被験者の脳から取得したミニカラムに基づくパラメータの1つ以上の拡散MRI測定値、またはそれから導出した値；を

（b）認知障害のない対照被験者から取得した対応する測定値（複数可）または値（複数可）、と比較するステップを含み、

ステップ（a）で取得した測定値または値が、認知障害のある被験者の可能性に正に相関するか、または正比例するものである場合、ステップ（b）での対応する測定値もしくは値と比べてステップ（a）で取得した測定値もしくは値の増加は、認知障害のある被験者を示し；また、ステップ（a）で取得した測定値または値が、認知障害のある被験者の可能性に負に相関するか、または反比例するものである場合、ステップ（b）での対応する測定値もしくは値と比べてステップ（a）で取得した測定値もしくは値の減少は、認知障害のある被験者を示す。

【0026】

本発明は、認知障害のある被験者の予後の徴候を取得する方法も提供し、本方法は、

（a）被験者の脳から取得したミニカラムに基づくパラメータの1つ以上の拡散MRI測定値、またはそれから導出した値；を

（b）被験者の脳から取得した、対応する以前に取得した拡散MRI測定値、またはそれから導出した対応する値と、比較するステップを含み、

ステップ（b）で取得した対応する測定値もしくは値と比べてステップ（a）で取得した測定値もしくは値における変化は、被験者の予後における変化を示す。

【0027】

ステップ（a）で取得した測定値または値が、認知障害の重症度に正に相関するか、または正比例するものである場合、ステップ（b）における対応する測定値もしくは値と比べて、ステップ（a）で取得した測定値もしくは値の増加は、被験者の予後における減退を示し、また、ステップ（b）における対応する測定値もしくは値と比べて、ステップ（a）で取得した測定値もしくは値の減少は、被験者の予後における改善を示す。

【0028】

ステップ（a）で取得した測定値もしくは値が、認知障害の重症度に負に相関するか、または反比例するものである場合、ステップ（b）における対応する測定値もしくは値と比べて、ステップ（a）で取得した測定値もしくは値の減少は、被験者の予後における減退を示し、また、ステップ（b）における対応する測定値もしくは値と比べて、ステップ（a）で取得した測定値もしくは値の増加は、被験者の予後における改善を示す。

【0029】

本発明は、被験者の認知障害を治療するために使用されている薬剤の有効性の徴候を取得する方法も提供し、本方法は、

（a）被験者の脳から取得したミニカラムに基づくパラメータの第1および第2の拡散MRI測定値、またはそれから導出した値を比較することであって、薬剤が、第1と第2のMRI測定値を取得する合間に、被験者に投与されている、ステップを含み、

ステップ（a）で取得した測定値または値が、認知障害の重症度に正に相関するか、または比例するものである場合、第1の測定値もしくは値と比べて、ステップ（a）で取得した第2の測定値もしくは値の増加は、薬剤の有効性がないことを示し、また、第1の測定

10

20

30

40

50



値もしくは値と比べて、ステップ ( a ) で取得した第 2 の測定値もしくは値の減少は、薬剤の有効性を示す。

【 0 0 3 0 】

ステップ ( a ) で取得した測定値または値が、認知障害の重症度に負に相関するか、または反比例するものである場合、第 1 の測定値もしくは値と比べて、ステップ ( a ) で取得した第 2 の測定値もしくは値の増加は、薬剤の有効性を示し；また、第 1 の測定値もしくは値と比べて、ステップ ( a ) で取得した第 2 の測定値もしくは値の減少は、薬剤の有効性がないことを示す。

【 0 0 3 1 】

更に別の実施形態では、本発明は、被験者における特定の認知障害の存在の徴候を取得する方法を提供し、本方法は、

( a ) 被験者の脳の 1 つ以上の領域からの 1 つ以上のミニカラムに基づくパラメータまたはそれから導出した値を、

( b ) 被験者における特定の認知障害の存在、と相互に関連付け、

それにより、被験者における特定の認知障害の存在の徴候を取得する、ステップを含む。

【 0 0 3 2 】

本発明は、被験者における特定の認知障害の存在の徴候を取得する方法も提供し、本方法は、

( a ) 被験者の脳の 1 つ以上の領域からの 1 つ以上のミニカラムに基づくパラメータまたはそれから導出した値から、被験者における特定の認知障害の存在の徴候を判断する、ステップを含む。

【 0 0 3 3 】

好ましくは、判断するステップは、被験者の脳の 1 つ以上の領域からの 1 つ以上のミニカラムに基づくパラメータまたはそれから導出した値を、明確にされた認知障害のある 1 人以上の対照被験者の脳の 1 つ以上の領域からの対応するミニカラムに基づくパラメータまたはそれから導出した値と比較し、それにより、被験者における特定の認知障害の存在の徴候を取得することを含む。

【 0 0 3 4 】

本発明は、被験者における特定の認知障害の存在の徴候を取得する方法も提供し、本方法は、

( i ) 被験者の脳の 1 つ以上の領域からの 1 つ以上のミニカラムに基づくパラメータまたはそれから導出した値を、

( ii ) 特定の認知障害のある対照被験者の脳の対応する領域からのミニカラムに基づくパラメータまたはそれから導出した値の参照セットと比較し、

それにより、被験者における特定の認知障害の存在の徴候を取得する、ステップを含む。

【 0 0 3 5 】

本発明は、被験者における特定の認知障害の存在の徴候を取得する方法をさらに提供し、本方法は、

( i ) 被験者の脳の 1 つ以上の領域からの 1 つ以上のミニカラムに基づくパラメータまたはそれから導出した値から得たサインパターンを、

( ii ) 特定の認知障害のある対照被験者の脳の 1 つ以上の領域からのミニカラムに基づくパラメータまたはそれから導出した値から得た参照サインパターンと比較し、

それにより、被験者における特定の認知障害の存在の徴候を取得する、ステップを含む。

【 0 0 3 6 】

本発明は、被験者の脳の領域内のミニカラムに基づくパラメータの測定値を取得するコンピュータ実装方法も提供し、本方法は、

( a ) 被験者の脳の領域から取得した 1 つ以上の拡散 M R I 測定値、またはそれから導出した値、を

( b ) 定義されたミニカラムに基づくパラメータをもつ対照被験者の脳の対応する領域からの拡散 M R I 測定値またはそれから導出した値の参照セットと、比較し、

10

20

30

40

50

それにより、被験者の脳の領域内のミニカラムに基づくパラメータの測定値を取得する、ステップを含む。

【0037】

本発明は、被験者の脳の領域内の1つ以上のミニカラムに基づくパラメータからサインパターンを導出するコンピュータ実装方法も提供し、本方法は、

(a) 被験者の脳の領域から取得した1つ以上の拡散MRI測定値、またはそれから導出した値を、定義されたミニカラムに基づくパラメータをもつ対照被験者の脳の対応する領域からの拡散MRI測定値またはそれから導出した値の参照セットと比較し、それにより、被験者の脳の領域内の1つ以上のミニカラムに基づくパラメータの測定値を取得すること、および

10

(b) 被験者の脳の領域内の1つ以上のミニカラムに基づくパラメータの測定値からサインパターンを導出すること

のステップを含む。

【0038】

本発明の方法の特に好ましい実施形態では、1つ以上のミニカラムに基づくパラメータは拡散MRIによって取得される。

【0039】

本明細書では、用語「認知障害」は、学習、記憶、認知、および/または問題解決に影響を及ぼす、任意の精神的健康障害を指す。

【0040】

20

本発明の好ましい実施形態では、認知障害は任意の型の認知症であり得る。

【0041】

好ましくは、認知障害は、(i)アルツハイマー病(AD)、(ii)脳血管性認知症(CVD)、(iii)軽度認知障害(MCI)、(iv)前頭側頭型認知症(FTD)、および(v)レビー小体型認知症(DLB)、から成る群から選択される。

【0042】

他の実施形態では、認知障害は、正常脳構造における変化と関連付けられた神経障害であり得、好ましくは、神経障害は、(i)自閉症、(ii)多発性硬化症(MS)、(iii)てんかん、(iv)筋萎縮性側索硬化症(ALS)、および(v)パーキンソン病、から成る群から選択される。

30

【0043】

他の実施形態では、認知障害は、好ましくは、神経精神疾患であり、最も好ましくは、統合失調症、双極性障害、失読症、ダウン症候群、ハンチントン舞踏病、プリオン病、抑うつ、強迫性障害、および注意欠陥多動障害(ADHD)、から成る群から選択される。いくつかの好ましい実施形態では、認知障害は、自閉症スペクトラム障害である。

【0044】

本明細書では、用語「拡散MRI」は、生物組織内の分子、好ましくは、水分子の拡散過程を測定する任意の磁気共鳴断層撮影(MRI)法を指す。拡散MRIは、拡散テンソル撮像法(DTI)とも呼ばれ得る。

【0045】

40

好ましくは、拡散MRI測定値は、垂直拡散率、平均ミニカラム拡散率、放射状拡散率、ミニカラム幅、平均拡散率、異方性度、灰白質密度、およびカラム状偏位(columnar deviation)の角度、から選択されるか、またはそれから導出した値である。

【0046】

垂直拡散率は、皮質にわたる半径方向と垂直な、原理拡散方向で生じる拡散の成分である。これは、主要な固有ベクトル( $V_1$ )にその対応する固有値( $L_1$ )の値を掛け、次いでこれをその成分に分解することによって測定できる。皮質にわたる半径方向と垂直な成分の値が、垂直拡散率である。

【0047】

50

ミニカラム拡散率は、皮質にわたる半径方向と垂直な複数の拡散方向にわたる拡散の成分の組合せである。これは、平均値を作成するために、3つ全部の固有ベクトルから固有値を取り、皮質にわたる半径方向と垂直な固有値の成分を組み合わせることによって測定できる。

【0048】

平均拡散率は、ボクセル内で生じる総拡散の測定である。それは、3つの固有値の平均を見つけることによって計算される（すなわち、 $(L_1 + L_2 + L_3) / 3$ ）。本明細書で提示する解析に対して、これらの各々の値は、各ボクセルに対して個別に計算される。各皮質の特性に沿った値の加重平均が、次いで計算されて、平均拡散率を与える。

【0049】

放射状拡散率は、皮質にわたる半径方向と平行な、原理拡散方向で生じる拡散の成分である。これは、主要な固有ベクトル（ $V_1$ ）にその対応する固有値（ $L_1$ ）の値を掛け、次いでこれをその成分に分解することによって測定できる。皮質にわたる半径方向と平行な成分の値が、放射状拡散率である。疑いを避けるために、用語「放射状拡散率」は、多くの場合、白質に適用される用語にもなっていて、主要な拡散方向と垂直な拡散量（任意のボクセル内の固有の拡散信号に依存する定義）を指すことに留意すべきである。しかし、それは、本明細書で使用する測定値とは同じでなく、大脳皮質にわたる解剖学的な半径方向（解剖学的構造に関連した定義、具体的には、ミニカラムの予期される半径方向）を具体的に指す。

【0050】

異方性度（ $FA$ ）は、過程の、異方性の度合い、または方向依存性の測定値であり、ここで、ゼロは、等方、または無制限の拡散を表し、1は、1つの軸にのみ沿って生じる拡散を表し、他の軸に沿った全てを制限する。

【0051】

本明細書では、用語「カラム状偏位の角度」は、用語、偏位角度、 $V_1$ \_\_角度と $V_1$ \_\_角度の偏位、と区別しないで使用される。それは、皮質にわたる半径方向の推定されるカラム方向と、主要な固有ベクトル（ $V_1$ ）の方向との間の差として定義され、角度として表現される。皮質にわたる推定半径方向に対する他の固有ベクトル（ $V_2$  ,  $V_3$ ）の角度も使用され得る。

【0052】

個々の構造MRIスキャンが、グループ平均テンプレートに登録でき、次いで、平滑化される前に白質と灰白質密度に分割できる。これは、各ボクセルが、周囲のボクセルにわたって計算された平均灰白質密度を含む、画像をもたらす。

【0053】

拡散MRI測定値は、ミニカラム幅およびミニカラム間隔と相関する。特定のタイプの拡散MRI測定値、またはそれから導出した値は、ミニカラム幅およびミニカラム間隔と正比例（正に相関）または反比例（負に相関）し得る。

【0054】

垂直拡散および平均拡散率は、各々、ミニカラム幅およびミニカラム間隔と反比例する。ミニカラム幅およびミニカラム間隔は、認知障害のある被験者内で相関性がある。従って、垂直拡散および平均拡散率は、ADなどの認知障害のある被験者では、前記認知障害のない健常対照被験者と比較した場合、増加する。垂直拡散および平均拡散率は、認知障害の重症度が増大するにつれても、増加する。

【0055】

それに対して、放射状拡散率、異方性度および灰白質密度は、各々、ミニカラム幅およびミニカラム間隔に比例する。ミニカラム幅およびミニカラム間隔は、認知障害と相関関係がある。従って、放射状拡散率、異方性度および灰白質密度は、ADなどの認知障害のある被験者では、前記認知障害のない健常対照被験者と比較した場合、減少する。放射状拡散率、異方性度および灰白質密度は、認知障害の重症度が増大するにつれても、減少する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 6 】

拡散MRI測定値またはそれから導出した値が対照被験者から以前に取得したか、または導出された実施形態では、測定値またはそれから導出される値は、グラフ、ルックアップテーブル、データベースもしくは数学的方程式、または同様のものから取得され得る。

## 【 0 0 5 7 】

認知障害のある被験者の可能性または認知障害の重症度と正に相関しているか、または正比例する拡散MRI測定値の例には：垂直拡散率、および平均ミニカラム拡散率を含む。

## 【 0 0 5 8 】

認知障害のある被験者の可能性または認知障害の重症度と負に相関しているか、または反比例する拡散MRI測定値の例には：放射状拡散率、異方性度および灰白質密度を含む。

10

## 【 0 0 5 9 】

本明細書では、用語「サインパターン」は、特定の認知障害の特徴である、1つ以上のミニカラムに基づくパラメータのパターン、特性、またはフィンガープリントを指す。このサインパターンは、特定の認知障害を区別するのに支援するために使用できる。その最も単純な形において、サインパターンは、単一のパラメータ、例えば、ミニカラム幅またはミニカラム間隔であり得る。

## 【 0 0 6 0 】

他の実施形態では、サインパターンは、1つ以上のミニカラムに基づくパラメータおよび任意選択で、1つ以上のミニカラムに基づかないパラメータを包含する数式または等式またはマルチパラメータ関数であり得る。式または等式または関数は、線形または非線形であり得、パラメータの二乗またはより高い累乗を含み得る。

20

## 【 0 0 6 1 】

ミニカラムに基づかないパラメータには、脳内、もしくはある脳領域内の特定のタンパク質濃度、または定義された生理学的構造に基づくパラメータ、例えば、ブランクレベルもしくはタンパク質濃縮体を含み得る。

## 【 0 0 6 2 】

他のミニカラムに基づかないパラメータには、本明細書でMRI拡散測定値またはそれから導出した値で定義されたようなものを含む。

30

## 【 0 0 6 3 】

いくつかの実施形態では、本発明は、被験者における特定の認知障害の有無の徴候を取得する方法を提供し、本方法は、

(i) 被験者の脳の1つ以上の領域からの1つ以上のミニカラムに基づくパラメータまたはそれから導出した値を、

(ii) 対照被験者の脳の対応する領域からのミニカラムに基づくパラメータまたはそれから導出した値の1つ以上の参照セットであって、異なる特定の認知障害があるか、または特定の認知障害のない、対照被験者から取得される、1つ以上の参照セットと、比較するステップを含み、

被験者から取得したミニカラムに基づくパラメータまたはそれから導出した値が、特定の認知障害のある対照被験者の脳の対応する領域からの測定値またはそれから導出した値の参照セットの範囲内である場合、これは、被験者におけるその特定の認知障害の存在の徴候を提供し；また、被験者から取得したミニカラムに基づくパラメータまたはそれから導出した値が、特定の認知障害のない対照被験者の脳の対応する領域からの測定値またはそれから導出した値の参照セットの範囲内である場合、これは、被験者にその特定の認知障害がないことの徴候を提供する。

40

## 【 0 0 6 4 】

いくつかの実施形態では、発病していない対照群と比べて、前頭前野および海馬傍回におけるミニカラム幅の減少は、CVDのある被験者を示す。

## 【 0 0 6 5 】

50

他の実施形態では、発病していない対照群と比べて、d l P F C (背外側前頭前野)、P H G (海馬傍回)、P T (側頭平面)、H G (ヘシュル回 - 一次聴覚野)、およびF u s i (紡錘状回)の全てにおけるミニカラム幅の減少は、アルツハイマー病をもつ被験者を示す。

【0066】

本発明の実施形態では、被験者の脳から取得されるミニカラムに基づくパラメータは、神経撮像法によって取得される。

【0067】

本発明の好ましい実施形態では、ミニカラムに基づくパラメータは、脳の磁気共鳴断層撮影(M R I)を使用して測定される。

10

【0068】

ミニカラムに基づくパラメータは、被験者の脳のM R I スキャンから、または被験者の脳から以前に取得されたM R I データから、直接、測定され得る。

【0069】

いくつかの実施形態では、M R I 測定値は、数式、アルゴリズム、データベースおよび/またはルックアップテーブルを使用して、個々の脳M R I 測定値から導出される値であり得る。

【0070】

好ましい実施形態では、値は、脳から取得されたM R I 測定値から、または脳の画像から、導出される。

20

【0071】

本発明のいくつかの実施形態では、ミニカラム測定値は、拡散M R I から取得される。

【0072】

他の実施形態では、ミニカラムに基づくパラメータは、T 1 もしくはT 2 もしくはT 2 \* マッピングを使用して取得されるか、またはM R I 測定値は、脳に限局したT 1、T 2 もしくはT 2 \* の分光計測値であり得る。

【0073】

いくつかの実施形態では、1つ以上の測定値は、好ましくは、W O 2 0 1 3 / 0 4 0 0 8 6 に記載した撮像方法(その内容が参照により本明細書に組み込まれる)またはF i n e S t r u c t u r e A n a l y s i s (商標)(f i n e S A (商標); A c u i t a s M e d i c a l)または他のM R I 取得方法を使用して取得される。

30

【0074】

本発明のいくつかの実施形態では、対照(それに対して被験者において取得された測定値が比較される)として使用されるミニカラムに基づくパラメータは、組織学的に取得され得る。

【0075】

本発明の他の実施形態では、対照として使用されるミニカラムに基づくパラメータは、被験者から取得されるミニカラムに基づくパラメータと同じ方法で取得される。

【0076】

本明細書では、用語「ミニカラム」は、脳の表層を通る垂直円柱である。ミニカラムは、皮質ミニカラム、微小カラムまたは皮質微小カラムとも、区別しないで、呼ばれ得る。

40

【0077】

用語「ミニカラム」は、細胞の高密度コアおよびそれを囲む細胞が疎な末梢神経網空間の組合せ、または、いくつかの状況では、細胞の高密度コア(細胞体によって定義される)だけのいずれかと理解され得る。通常、それは、コアおよび末梢に関連する。

【0078】

ミニカラムに基づくパラメータは、ミニカラムの直接測定可能な特徴、好ましくは、ミニカラムの微細構造または細胞構築上の特徴であり得る。

【0079】

直接測定可能なミニカラムに基づくパラメータの例には、ミニカラム幅、ミニカラム間

50

隔、軸索線維束幅、軸索線維束間隔、樹状繊維束幅、樹状繊維束間隔、ミニカラムコア幅、およびミニカラム末梢神経網空間を含む。

【0080】

好ましくは、ミニカラムに基づくパラメータは、ミニカラム幅またはミニカラム間隔である。

【0081】

ミニカラムに基づくパラメータは、間接的に測定されるもの、または導出された特徴でもあり得る。かかる特徴は、ミニカラムの直接測定可能な特徴と相関しているか、または比例し得、従って、ミニカラムの直接測定された特徴の徴候またはバイオマーカーを提供し得る。間接的に測定されるか、または導出されるミニカラムに基づくパラメータの例には、上で定義したように、垂直拡散、平均拡散率または放射状拡散率、異方性度または灰白質密度を含む。前述のように、これらのパラメータは、ミニカラム幅などのパラメータと相関しているか、または比例し、従って、ミニカラム幅の徴候またはバイオマーカーを提供する。

【0082】

ミニカラム幅は、ミニカラムコア（以下を参照）およびその両側上の末梢神経網空間の半分（以下を参照）の幅として定義される。平均ミニカラム幅は、好ましくは、定義された脳領域と併せて使用され得る。

【0083】

ミニカラム幅は、以下のように組織学的に測定され得る。画像は通常、解剖した大脳皮質の染色した（通常は、クレシルバイオレットなどの標準的なニッスル染色を使用）顕微鏡切片から取得される。画像は、ニューロンを選択するように自動的に分割されて、カラム状分布の周期性を判断するためにクラスタリングの最短距離測定値が適用される。分割は、細胞同定のための自動形状およびサイズ閾値を用いた、デジタル化顕微鏡写真画像のグレーレベルの強度に基づく。カラム状構成が細胞重心に基づくユークリッド距離最小全域木を使用して計算される。これらの方法は、Chance S. A.; Casanova M. F.; Switala A. E.; Crow T. J.; Esiri M. M. *Minicolumn thinning in temporal lobe association cortex but not primary auditory cortex in normal human ageing. Acta Neuropathologica* 111(5):459-64(2006)および[Chance S. A.; Clover L.; Cousijn H.; Currah L.; Pettingill R.; Esiri M. M. *Micror-anatomical correlates of cognitive ability and decline: normal ageing, MCI and Alzheimer's disease. Cerebral Cortex* 21(8):1870-8(2011)]に記載されている。

【0084】

ミニカラム間隔は、ミニカラムの中心間の間隔として定義され、従って、ニューロンの細胞体と神経網空間の両方を含む。大脳皮質の断片内の複数のミニカラムにわたる平均ミニカラムコアおよび平均末梢神経網空間に基づく場合、平均の中心間の間隔は、事実上、平均ミニカラム幅と同じである。

【0085】

ミニカラム間隔は、以下のように組織学的に測定され得る。画像は通常、解剖した大脳皮質の染色した（通常は、クレシルバイオレットなどの標準的なニッスル染色を使用）顕微鏡切片から取得される。画像は、ニューロンを選択するように自動的に分割されて、カラム状分布の周期性を判断するためにクラスタリングの最短距離測定値が適用される。分割は、細胞同定のための自動形状およびサイズ閾値を用いた、デジタル化顕微鏡写真画像のグレーレベルの強度に基づく。カラム状構成が細胞重心に基づくユークリッド距離最小全域木を使用して計算される。

10

20

30

40

50

## 【0086】

ミニカラムコア幅は、細胞体の90%を含むカラムの一部として定義される。ミニカラムコア幅は、以下のように測定され得る。神経細胞体を同定しているため、コンピュータプログラムは、細胞分布に基づき細胞の高密度コアの垂直中心を同定して、神経細胞体の90%を含む領域の幅を測定することが可能である。

## 【0087】

ミニカラム末梢神経網空間は、大部分の神経突起（主に樹状突起および軸索）を含み、細胞体がほとんどない、周囲の神経網を指し、ミニカラムコアと共に、ミニカラムを構成する。ミニカラム末梢神経網空間は、ミニカラムコアの測定をミニカラム幅の値から減算することにより計算できる。

## 【0088】

ミニカラムは、関連した軸索および樹状突起と共に、ニューロンの垂直ストリング（vertical string）から構成される。複数の個々の軸索がまとまって、ミニカラムのコア内で、またはそれに近接して、層IIIからVIへ下降するにつれて束を形成する。従って、軸索束間隔は、ミニカラム幅の測定によって提供されるものに類似した、皮質のカラム状構成の測定を提供すると考えられる。

## 【0089】

軸索束の中心間隔の測定は、線形測定ツールを使用して、画像解析ソフトウェア内で手動で行われる。測定する束を同定するために、標準的な長さのサンプルラインが、デジタル顕微鏡写真の中心を通過して、束の方向と垂直に引かれる。このラインと交差する束だけが測定され、ラインの上または下を区分する平面の範囲から出たものは含まれない。ラインと交差する単一の軸索または一対の軸索は、この解析の目的では、軸索束を構成するとは考えられない。束（>2軸索）が同定されて、それらの中心が標識される（典型的な軸索繊維、またはスタンブラックもしくはパルムグレンの銀染色などの髄鞘染色を使用）。次いで、このラインと交差する全ての束に対して、このように標識された各束の中心から隣接する束の中心まで、束間隔測定が行われる。

## 【0090】

水平断面に基づく一種の技法（樹状突起束に関して以下で記述するものと類似）が、Di Rosa E.; Crow T. J.; Chance S. A. Axon bundle spacing in anterior cingulate cortex in the human brain. Journal of Clinical Neuroscience 15(12):1389-1392(2008)で与えられている。軸索束幅は、各ミニカラムと関連した軸索束の幅を指す。

## 【0091】

軸索束間隔の測定について記述したとおり、軸索束の同定後、軸索束の幅が、任意の適切な画像解析ソフトウェア内で標準的な線形測定ツールを使用して行われる。束の縁が、それらが水平線と交差する点で標識されて、束幅が、これら2つの点の間の距離として判断される。軸索束の縁が染色の強度の変化によって、背景と区別され、背景は、さらに暗く染色された軸索束の始まりを同定する（典型的な軸索繊維、またはスタンブラックもしくはパルムグレンの銀染色などの髄鞘染色を使用）。

## 【0092】

樹状突起束は、大脳皮質を通過して（ミニカラムの方向に）垂直に延在する樹状突起の束である。それらは、軸索束の樹状相当物である。

## 【0093】

それらは、軸索束と類似の方法で測定できるが、多くの場合、樹状突起を横切する大脳皮質の水平断面を使用して、異なって測定されてきた。従って、個々の樹状突起は、染色断面上の個々の点として見られ、束は、2次元断面内でのそれらの分布に基づいて、これらの点の「クラスタ」として測定される。これらの束の間隔は、その結果、「クラスタ間距離」に基づく。この間隔は、隣接クラスタの境界線間の平均距離、またはクラスタの幾何学的重心間の平均距離のいずれかとして定義され得る。かかる技法の更なる詳細は、G

10

20

30

40

50

abbott, P. L. および Stewart, M. G. (2012). Visual deprivation alters dendritic bundle architecture in layer 4 of rat visual cortex. *Neuroscience*, 207 pp. 65 - 77 に提供されている。

【0094】

樹状突起束幅は、大脳皮質を通過して（ミニカラムの方向に）垂直に延在する樹状突起の束の幅である。これは、軸索束幅の樹状相当物であり、軸索束と類似の方法で測定され得るが、多くの場合、水平断面（上で、樹状突起束間隔に関して説明したように）を使用して、異なって測定されてきた。この場合、樹状突起「クラスタ」は、樹状突起束幅を構成する平均直径を有する。

10

【0095】

本発明の好ましい実施形態では、ミニカラムに基づくパラメータ測定値は、脳の1つ以上の異なる領域、好ましくは、脳の2以上、3以上、4以上、5以上、6以上、7以上、または8以上の異なる領域、最も好ましくは、脳の5以上の異なる領域から取得される。用語「脳の1つ以上の領域」は、全脳を含む。

【0096】

本発明の好ましい実施形態では、ミニカラムに基づくパラメータは、脳の皮質の1つ以上の領域もしくは層から取得されるか、または導出される。

【0097】

好ましい実施形態では、ミニカラムに基づくパラメータは、皮質の1つ以上の特定の層、好ましくは、表層3、表層5、または表層3～6から取得される。

20

【0098】

更に好ましい実施形態では、表層3～6も、DTI信号解析に有用であり得る軸索束を含むので、パラメータは、表層3～6から取得される。

【0099】

好ましくは、脳領域は、海馬傍回（PHG）、紡錘状回（Fusi）、背外側前頭前野9野（dlPFC）、ヘシュル回（HG）、側頭平面（PT）、下頭頂小葉（IPL）、中側頭回（MTG）および一次視覚野（V1；17野）、から成る群から選択される。

【0100】

本発明のいくつかの実施形態では、脳領域は、好ましくは、皮質灰白質である。

30

【0101】

いくつかの好ましい実施形態では、ミニカラムに基づくパラメータは、前述の領域の1、2、3、4、5、6、7もしくは8から取得されるか、または導出される。

【0102】

本方法がADとCVDを区別するために使用される本発明の好ましい実施形態では、ミニカラムに基づくパラメータは、海馬傍回（PHG）、紡錘状回（Fusi）、背外側前頭前野9野（dlPFC）、ヘシュル回（HG）および側頭平面（PT）から成る群から選択された1つ以上の領域から取得されるか、または導出される。本方法がADとCVDを区別するために使用される本発明のいくつかの好ましい実施形態では、ミニカラムに基づくパラメータは、これらの領域の全部から取得される。本発明の方法で、これらの領域の5つ全部から取得されたか、または導出されたパラメータを使用すると、ADをCVDと区別するために、94%を上回る予測精度を実現する。

40

【0103】

本方法が軽度認知障害（MCI）の存在の徴候を取得するために使用される本発明の好ましい実施形態では、ミニカラムに基づくパラメータは、脳の皮質の1つ以上の領域から、好ましくは、海馬傍回（PHG）、紡錘状回（Fusi；37野）、背外側前頭前野9野（dlPFC）、ヘシュル回（HG）、側頭平面（PT）、下頭頂小葉（IPL）、中側頭回（MTG）および一次視覚野（V1；17野）、から成る群から選択された1つ以上の領域から取得されるか、または導出される。本方法が軽度認知障害の存在の徴候を取得するために使用される本発明のいくつかの好ましい実施形態では、ミニカラムに基づく

50



パラメータは、これらの領域の全部から取得される。

【0104】

本方法がFTDと他の認知症を区別するために使用される本発明の好ましい実施形態では、ミニカラムに基づくパラメータは、脳の皮質の1つ以上の領域から、好ましくは、海馬傍回(PHG)、紡錘状回(Fusi)、背外側前頭前野9野(dLPFC)、ヘシュル回(HG)、側頭平面(PT)、下頭頂小葉(IPL)、中側頭回(MTG)およびV1、から成る群から選択された1つ以上の領域から、取得されるか、または導出される。本方法がFTDと他の認知症を区別するために使用される本発明の最も好ましい実施形態では、ミニカラムに基づくパラメータは、これらの領域の全部から取得される。

【0105】

いくつかの好ましい実施形態では、認知障害は、アルツハイマー病(AD)であり、ミニカラムに基づくパラメータ測定値は、

(i)左手皮質の上側頭溝、嗅内、帯状回峡、外後頭回、外側眼窩前頭、中側頭、海馬傍回、三角部、鳥距溝(pericalcarine)または後帯状回領域のバンク;および

(ii)右手皮質の上側頭溝、楔部、嗅内、中側頭、海馬傍回、中心傍または後帯状回領域のバンク、

から成る群から選択された1つ以上の脳領域から取得されるか、または導出される。

【0106】

他の好ましい実施形態では、認知障害は、アルツハイマー病(AD)であり、ミニカラムに基づくパラメータ測定値は、全脳から取得されるか、または導出される。

【0107】

本明細書で定義される脳の領域は、好ましくは、Brodmannのヒトの皮質の細胞構築学的構成上で定義される(Brodmann, 1909)。等価物が、Von EconomoおよびKoskinas(Von Economo C, Koskinas GN(1925)Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des Erwachsenen Menschen. Springer, Berlin(Germany)(Dr Lee Seldon訳))にもみられ得る。

【0108】

本発明の方法は、以下で定義するように、他の認知障害または神経精神疾患を区別するためにも使用され得る。本発明の方法が以下に列挙する障害を区別するために使用される場合、解析される脳領域は、以下に列挙する対応する脳領域の1つ以上、より好ましくは、全部を含むべきである。

自閉症: 紡錘状皮質、上側頭溝、眼窩前頭皮質、dLPFC、下頭頂皮質、一次視覚野、一次聴覚皮質

統合失調症: dLPFC、背内側PFC、帯状回、上側頭回、PHG

双極性障害: PHG、膝下PFC、dLPFC、帯状

てんかん: 嗅内皮質、PHG

失読症: 下頭頂皮質、上側頭回

ダウン症候群: 上側頭回、PHG、dLPFC

パーキンソン病: 嗅内皮質、帯状回

筋萎縮性側索硬化症: 運動皮質

ハンチントン舞踏病: 運動皮質、帯状回

多発性硬化症: 運動皮質、MRIスキャンで同定されたMS病変を含む皮質領

プリオン病: 一次視覚野、識別可能な縮みのない皮質領と対比して体積収縮を示す皮質領

抑うつ: dLPFC、背内側PFC、帯状回

強迫性障害: 帯状回、dLPFC、背内側PFC

ADHD: 眼窩前頭皮質、dLPFC、帯状

【0109】

10

20

30

40

50

被験者は、動物、好ましくは、哺乳類、最も好ましくは、ヒトであり得る。いくつかの実施形態では、被験者は、認知障害のあるもの、好ましくは、認知症のあるものであり得る。

【0110】

いくつかの実施形態では、被験者は、(i)アルツハイマー病(AD)、(ii)脳血管性認知症(CVD)、(iii)軽度認知障害(MCI)、(iv)前頭側頭型認知症(FTD)、または(v)レビー小体型認知症(DLB)のある被験者である。好ましくは、被験者は、アルツハイマー病、FTD、CVD、またはMCIをもつ。

【0111】

他の実施形態では、被験者は、正常脳構造における変化と関連付けられた神経障害のある被験者であり得る。

10

【0112】

いくつかの実施形態では、被験者は、自閉症、多発性硬化症(MS)、てんかん、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、パーキンソン病、統合失調症、双極性障害、失読症、ダウン症候群、ハンチントン舞蹈病、プリオン病、抑うつ、強迫性障害、または注意欠陥多動障害(ADHD)のある被験者である。

【0113】

いくつかの実施形態では、被験者は、1、5、10、20、30、40、50、60、70、80または90歳よりも上である。他の実施形態では、被験者は、5~100、10~100、20~100、30~100、40~100、50~100、60~100、70~100、80~100または90~100歳である。他の実施形態では、被験者は、1~5、5~10、10~20、20~30、30~40、40~50、50~60、60~70、70~80、80~90または90~100歳である。

20

【0114】

いくつかの実施形態では、被験者は、胎児ではない。対照被験者は、健常被験者または非健常被験者であり得る。

【0115】

いくつかの実施形態では、対照は、非疾患の対照、認知障害のない対照、典型的に発育した対照または健常な高齢対照として定義され得る。対照被験者は、代替として、「参照」被験者と呼ばれ得る。

30

【0116】

本明細書では、用語「対応するミニカラムに基づくパラメータまたはそれから導出した値」は、比較されているものと同じ脳の領域について行われ、好ましくは同じ条件下で取得された、パラメータまたは値を指す。

【0117】

例えば、「対応するミニカラムに基づくパラメータ」は、比較されているものと同じ脳の部分に関して行われる拡散MRI測定を指し得る。

【0118】

好ましくは、増加または減少は、有意な増加または減少(例えば、一変量ANOVA,  $P < 0.05$ )である。

40

【0119】

好ましい実施形態では、本発明の方法は、コンピュータ実装方法である。例えば、本方法は、ソフトウェアを使用して実装され得る。

【0120】

更なる実施形態では、本発明は、本発明の方法のステップを実行するように構成された少なくとも1つの処理手段を含む、システムまたは装置を提供する。

【0121】

処理手段は、例えば、1つ以上コンピューティング装置および1つ以上のコンピューティング装置で実行可能な少なくとも1つのアプリケーションであり得る。少なくとも1つのアプリケーションは、本発明の方法のステップを実行するための論理を含み得る。

50

## 【 0 1 2 2 】

更なる実施形態では、本発明は、本発明の方法のステップを実行するためにプロセッサを構成するための命令を含むソフトウェアを担持する記録媒体を提供する。

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 1 2 3 】

【 図 1 】 対照群 ( C T R L )、 A D、 および F T D 患者に対する異なる領域内のミニカラム幅 (  $\mu m$  ) を示す。 d l P F C および P H G の両方で、 C T R L グループは、 A D および F T D グループと有意に異なる。 P T では、 C T R L グループは、 A D グループと有意に異なる。

10

【 図 2 】 C V D、 A D、 および F T D 患者に対する異なる領域内のミニカラム幅 (  $\mu m$  ) を示す。 C V D は d l P F C においてのみ、 F T D と有意に異なる。

【 図 3 】 C T R L および C V D グループに対する異なる領域内のミニカラム幅 (  $\mu m$  ) を示す。 C T R L グループは、 d l P F C および P H G の両方に対して C V D グループと有意に異なる。

【 図 4 】 C T R L、 M C I、 A D および C V D グループに対する異なる領域 ( d l P F C、 P H G、 P T、 H G および F u s i ) 内のミニカラム幅 (  $\mu m$  ) を示す。

【 図 5 】 異なるグループに対する M M S E スコアを示す。

【 図 6 】 異なるグループに対する N A R T スコアを示す。

【 図 7 】 対照群、 C V D および A D を比較するために 5 つの脳領域 : P F C、 H G、 P T、 P H G、 および F u s i からのミニカラム幅を使用して実施された判別分析から結果として生じた、予測グループ重心およびテリトリをもつマップを示す。

20

【 図 8 A 】 より幅の広いミニカラムはより低い垂直拡散測定と関連していることを示している死後の非認知症脳 ( 対照群、 M S および自閉症を含む ) からのデータのグラフを示す。

【 図 8 B 】 試験的な死後画像診断で、認知症における垂直拡散測定の増加は、ミニカラム菲薄化 (  $p = 0 . 0 5$ 、  $n = 4$  A D 対 4 対照 ) と一致することが明らかになることを示す。

【 図 8 C 】 D T I バイオマーカーは、 A D 病理の度合いを反映する値が A D 病理の重症度に伴い増加する - 段階的な効果を有することを示す ( データは、 4 人の対照被験者に対する平均値および 4 人の可能性が高い A D 脳からの個々の小領域値であり - 小領域 P H G、 H G、 および P T は異なる特徴的なパターンを示す ) 。

30

【 図 9 】 6 人の被験者からの試験的な生体内での皮質拡散データ ( 平均拡散率 ) を示す。各グラフは、単一の被験者からの 5 つの領域に対する皮質拡散率 ( M D ) を示す。上欄 : 2 人の対照被験者からのグラフ、中欄 : 2 人の M C I 被験者からのグラフ、下欄 : 2 人の A D 被験者。パターンにおける P H G 特徴 ( オレンジの対比 ) は対照群を M C I と区別し、 F u s i 特徴 ( 黄色の対比 ) は A D を M C I と区別する。

【 図 1 0 】 認知症および他の脳障害の初期および鑑別診断のためのアルゴリズムを例示する流れ図を示す。

【 図 1 1 】 単一の対照および単一の A D 症例からの皮質拡散データの多領域解析の例を脳領域のリストと共に示す。診断を識別するためのいくつかの対象の領域例が丸で囲まれている。

40

【 図 1 2 】 ミニカラム状偏位の角度と全脳に対して集約された体積分割データの組合せを示す 1 8 の A D および 1 8 の対照被験者の生体内での比較からのデータを示す。グループの明確な分離が例示され、破線で描かれた大きな分離ゾーン内に単一の異常な対照症例だけが見られる。

【 図 1 3 】 ミニカラムの偏位角度に関連した新しい D T I 測定の 1 つを使用して自閉症および対照群に関する生体内データの比較を示す。

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 1 2 4 】

50

例

本発明は、以下の例でさらに説明し、例中、特に明記しない限り、部分および割合は重量により、度は摂氏である。これらの例は、本発明の好ましい実施形態を示しているが、実例として与えられているだけであることを理解すべきである。前述の説明およびこれらの例から、当業者は、本発明の本質的な特質を確かめることができ、その精神および範囲から逸脱することなく、本発明を様々な利用および状況に適應させるために、本発明の様々な変更および修正を行うことができる。従って、当業者には、前述の説明から、本明細書で示して説明するものに加えて、本発明の様々な修正が明らかであろう。かかる修正も、添付のクレームの範囲に含まれることを意図する。

【0125】

本明細書に記載する各参照の開示は、参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【0126】

例1：死後の脳組織の微細構造解析

方法

【表1】

表1

人口統計学的要約ヒト被験者（平均および標準偏差）

診断グループ	MMSEスコア	NARTスコア	死亡年齢(歳)	固定(月数)	死後間隔(時間)
CTRL, N=20	28	118	81	-	-
CVD, N=18	25	116	81	-	-
AD, N=20	15	100	74	-	-
FTD, N=12	16	97	71	-	-

【0127】

被験者：

ホルマリン固定脳組織を、59歳～101歳の年齢で死亡した58人の成人（20人の健常対照群、18人のMCI被験者、および20人の確認されたAD患者）から採取した（次の段落に記述するように、もっと若い対照被験者の追加の集合も調査した）。健常対照群には、神経性疾患も精神疾患もなかった。脳は、OPTIMAコホート-加齢および認知機能低下のプロスペクティブな長期臨床病理学的調査-から引き出された、Thomas Willis Oxford Brain Collectionの一部であった。被験者は、存命中にいくつかの時点において認知力検査を受けた。MMSEおよび全国成人読解テスト（NART）からの結果を本研究で使用した。MCI被験者は、存命中の臨床的評価により、そのようなものとして同定されて、死亡時にはADの基準を満足しなかった。AD患者は、死後、Braak病期のV/V Iと確認された。症例を、もっと大規模なThomas Willisコレクションから選択し、ペアの照合はできなかったが、できるだけ比較可能なグループ平均固定時間および死亡年齢を得た。グループごとの人口統計学的情報は、表1で見られる。アルコールまたは違法薬物乱用の併存疾患は、我々の標本の記録では検出されなかった。最も一般的な死因は、気管支肺炎および心不全であった。このプロジェクトは、英国研究倫理サービスの承認、研究コード07/H0605/69、を得て実施し、全ての被験者および家族の代理人からインフォームドコンセントを得た。脳を二分し、第三者によってランダムなコードを割り当てて、測定値が診断に対して見えないようにした。左大脳半球だけが研究に利用でき、これを10%ホルマリン中に固定した。Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Diseases (CERAD)の基準および割り当てたBraakスコアに従った診断の確証のために、異なる脳領域からの標本を採取した

10

20

30

40

50

。クロイツフェルト ヤコブ病、パーキンソン病、レビー小体病、ハンチントン舞蹈病、脳血管疾患、および脳腫瘍を含む、他の病理の実質的な徴候が示された脳を除外した。

【0128】

OPTIMAコホートからのCVD症例を、小血管疾患、微小梗塞、粥状動脈硬化（大血管梗塞のエビデンスがあった2つの症例において）、ならびに前頭、側頭および頭頂葉神経病理学的標本中に老人斑がないか、またはごく疎らにしか存在しないBraak NFT病期のI/II以下の組合せを含む脳血管疾患と関連付けられた認知症があるとして定義した。FTD症例では、わずかなAD病理（ほとんどの症例にはAD病理がなく、3つの症例では、軽症のAD病理があり（Braak病期I/II、プラークなし）、1つの症例には注目すべきAD病理（Braak病期V/VI、疎らなプラーク）があった）がある、確かなTDP-43であることを実証した。これらの症例には、大血管梗塞、微小梗塞のエビデンスがなく、かつ：粥状動脈硬化、小血管疾患、およびアミロイド血管症がないか、または軽度であることを含め、注目すべき脳血管疾患のエビデンスもなかった。被験者は、前頭側頭葉認知症の診断、または3つの症例では、運動ニューロン疾患型を含む（パーキンソン病は除外した）前頭葉認知症の診断を受け取っていた。AD、MCIおよび対照被験者は、以前の研究で報告したのと同じであった（Chanceら、Van Veluwら）。

10

【0129】

神経心理学：

被験者は、存命中に定期神経心理学的検査を受けた（通常、6か月ごと）。本研究では、解剖学的相関を探るために3つの神経心理学的検査のスコアを使用した。一般に臨床で用いられているMMSEスコアを、全体的な記憶および認知機能低下に対する標準的な評価として使用した。NARTスコアは、信頼性のある発病前のIQ推定であることが示されている（McGurnら 2004）ので、使用した。別の包括的な認知機能低下試験、Cambridge cognitive examination（CAMCOG）スコアも考慮したが、それは全ての点に関してMMSEスコアと非常に良く似ていて（Pearsonの $r = 0.98$ ； $p < 0.01$ ）、解析に対して更に何も追加しなかったため、更なる解析には含めなかった。

20

【0130】

組織のサンプリングおよび処理：

対象領域（ROI）に5つの脳領域を含めた。これらには、ミニカラム組織と認知スコアとの間の相関関係が、以前、AD（Van Veluwら）、背外側前頭前野ブロードマン9野（dlPFC, BA9）および側頭平面（PT）において報告されている2つの領域を含めた。ヘシュル回（HG）内の一次聴覚野からのデータも含め、それは、ADに対して以前に報告されている（Chanceら）。追加として、腹側/内側側頭葉領域：海馬傍回（PHG）および、症例のサブセットに対して、紡錘状回（Fusi）からデータを収集した。

30

【0131】

プラークおよび濃縮体病理に対する総合的な臨床神経病理学的レーティングをBraak病期スケールに関して提供した。追加として、本研究で調査中の3つの広範な領域を代表する3つの領域：内側側頭葉領域、上側頭葉、および前頭前野、における濃縮体密度およびプラーク負荷をさらに正確に推定するために、定量組織学的評価を実施した。

40

【0132】

上前頭回を含む組織のブロックを左半球の中央から採取することによりdlPFCをサンプリングした。dlPFC ROIの前方限界および後方限界を、半球の内側面上の標識を参照して定義した - 後方限界は、脳梁の膝節の先端から引いた鉛直線によって形成し、前方限界は、傍帯状溝の前尖から垂直であった。5 - mmの厚い標本ブロックを、これらの範囲内の背側脳表面から、上前頭回の限界の側方に下向きに、切り裂いた。PHGを、別の場所で定義するとおり（McDonaldら 2000）ROI内でサンプリングした。要約すれば、ROIの限界が、海馬の最後部として定義された、後側境界、海馬が

50

扁桃体と融合する点として定義された前側境界によって与えられ、上方境界は海馬と海馬台の間の融合であった。両方のROIの前方限界および後方限界に関して、無作為化位置からブロックを採取した。切片を作るために、ブロックを30%のショ糖溶液に4週間液浸して生体組織の凍害を防ぎ、その間、溶液は定期的に新しくした。その後、それらを凍結させて、-80℃で保管した。クライオトーム(cryotome)を使用して、スライドに乗せるための30-1mm厚さの切片をカットした。ニューロンを可視化するために(ミニカラム幅を測定するため)、切片をクレシルバイオレットでニッスル染色した。各ROIを、2つの非連続なスライド上で解析した(スライドは、ROI内で5mmまでの単位で分離した)。ミニカラム切片間の連続切片も、メタンアミン銀染色およびAT8免疫組織化学的検査を使用して、プラークおよび濃縮体の範囲を定量化するために取得した。

10

## 【0133】

組織染色および免疫組織化学的検査：

高齢被験者(若年対照グループを除外する)のd1PFCおよびPHGでの老人斑を実証するために、メタナミン銀染色を30-1mm厚さの切片に適用し、乾燥器内で60-90分間、溶液中で加熱した。対比染色のために、クレシルバイオレット(0.1%)を使用した。d1PFCおよびPHGの両方で濃縮体病理を評価するために、30-1mm厚さの切片を、Innogeneticsから取得したリン酸化依存性の抗タウ単クローンマウス抗体AT8と反応させた。1:1,500の一次抗体濃度を室温で60分間、温置した。HRPウサギ/マウス二次抗体を45分間適用し、ニッケル増強ジアミノベンジジンをヘマトキシリン対比染色と共に使用して、染色を可視化した。

20

## 【0134】

画像解析

以前の研究(Chanceら 2011)に関して記述したように、プラーク負荷を評価して、濃縮体をカウントした。要するに、標準化された検索パターンを使用して、ROIの4つのデジタル顕微鏡写真上でグリッド点をカウントすることにより、プラークによって覆われた無傷組織の割合を取得して、プラーク負荷を計算した。濃縮体は、代替検索パターンを使用して、生(live)のコンピュータ化顕微鏡画像上で640x940x0.1mm集計フレームの複数設置を使用して、カウントした。濃縮体密度は、結合した錐体細胞層IIIおよびVからmm<sup>2</sup>当たりで計算した。ミニカラム幅は、半自動画像解析を使用して定量化した。この方法およびその検証も、以前に詳細に記述されている(CasanovaおよびSwitala 2005; Buxhoevedenら 2000)。要約すると、ミニカラム幅は、高密度コア領域とコアの周囲の関連した末梢神経網空間の結合された幅から計算される。ミニカラムはコアの両方の周囲から構成されると解釈される。ミニカラムは、コアとその末梢の両方から構成されると解釈される。我々が以前に報告した(例えば、Chanceら 2006a, 2011; Di Rosaら 2009)ように、測定は、実際上、ミニカラムの中心間の間隔の推定であることは、注目に値する。ある研究では、幅はコアの幅だけとして、また間隔はコア間の空間だけとして定義されるが、これらの境界の指定は、中心間からの周期性よりも明白ではない傾向があり、中心間は、より広い文献に最も容易に関連する測定である(Peters 2010)。測定値に関して、サンプリングのために、各ROIからの2つの切片を使用した。各ROIにおいて各被験者に対して4枚の写真を撮り、各顕微鏡写真は、範囲内の約1mm<sup>2</sup>の領域を含む。視野は、溝の基底(fundi of sulci)または回の尖部などの高皮質湾曲の領域を除外した[しかし、ミニカラムは依然として明確に確認でき、高湾曲は細胞分布に影響を及ぼす(Chanceら 2004)]ランダム検索パターンによって選択した。ミニカラムは、層IIIで最もはっきりとしており、そのため、ミニカラム検出はその層を中心とした。写真は、Olympus BX40顕微鏡を用いて、49対物レンズを通して取得した(図1)[更なる詳細については、Di Rosaら(2009)およびChanceら(2004)に見られる]。

30

40

## 【0135】

統計的解析：

50

統計的解析は、SPSSソフトウェア(バージョン17.0)を使用して実施した。One-way ANOVAを使用して、dLPFCおよびPHGブランクおよび濃縮体、dLPFCおよびPHGミニカラム幅に対する主効果、ならびに標本グループ内の神経心理学的スコアを比較した。分散の均一性のLevene検定を使用して、分散の平等を評価した。主効果が見られたところで、独自の標本t検定を使用して、グループ間の平均の差に注目した。事後検定として、Fisherの最小有意差(LSD)、またはデータの不均質分布の事例ではDunnettのT3検定を使用した。ペア標本t検定を使用して、各診断グループ内で病理(ブランクおよび濃縮体)を比較し、反復測定ANOVAを使用して、t検定で明らかになった知見を確認した。さらに、Pearsonの相関解析を使用して、IQとMMSEスコアとの間の関係を比較した。ミニカラム幅に関する年齢の影響も、正常老化被験者におけるPearsonの相関によって評価した。グループを高IQスコアおよび低IQスコアで分割した際に、独自の標本t検定を使用して、AD患者における病理学的な差異を探求した。潜在的な共分散を、死亡年齢、固定時間、死後間隔、および脳総重量として同定した。これらのうち、脳重量( $F = 8.23$ ;  $df = 2, 55$ ;  $p < 0.01$ )および死亡年齢( $F = 7.62$ ;  $df = 2, 55$ ;  $p < 0.01$ )がグループ間で異なっていた。従って、これら2つの共分散の影響は、それらをANOVAに取り込むことにより常に検査した。

10

## 【0136】

年齢は、ADまたはFTDグループのいずれと比較しても、CTRLおよびCVDグループの両方に対して、有意に異なる。

20

## 【0137】

## 結果

## 脳血管疾患

## 人口統計:

脳重量は、診断グループ間で有意に異なり(一変数ANOVA;  $F = 6.1$ ,  $df = 3, 72$ ,  $P < 0.01$ ); 脳は、対照群においてMCIおよびCVDより重く、全てのグループは、AD症例よりも重かった。死亡年齢は、主に、AD症例は他のグループでの症例よりも若い年齢で死亡しているために、診断グループ間で有意に異なっていた(一変数ANOVA;  $F = 6.3$ ,  $df = 3, 75$ ,  $P < 0.01$ )。

死後間隔はグループ間で異なっておらず( $F = 1.4$ ,  $df = 3, 70$ ,  $P = 0.24$ )、固定時間はグループ間で異なっていなかった( $F = 0.8$ ,  $df = 3, 75$ ,  $P = 0.53$ ); 従って、これらは後のANOVAにおいて共分散として含めなかった。

30

## 【0138】

## ミニカラム測定:

ミニカラム測定は、正規分布に対するKolmogorov-Smirnov検定にパスした; 従って、反復測定ANOVAをこれらのデータに適用した。分散の均一性に対する低いBoxのM検定の結果( $P < 0.05$ ) (これはクリティカルな $P = 0.001$ レベルを下回っていないが)のために、Pillaiのトレース基準をこれらの検定内で使用した。ミニカラム幅の測定に対して、診断の有意な主効果(Pillaiのトレース、 $F = 4.0$ ,  $df = 3, 60$ ,  $P = 0.01$ )および診断と脳領域との間の有意な相互作用(Pillaiのトレース、 $F = 3.7$ ,  $df = 12, 177$ ,  $P < 0.01$ )があった。事後t検定で効果を明確にした: ADでは、対照群と比較して、全脳領域においてミニカラム幅が減少した(全ての皮質領域に対して $P < 0.05$ )。CVDでは、ミニカラム幅は、対照群と比較して、2つの脳領域: 前頭前野( $t = 2.3$ ,  $df = 35$ ,  $P < 0.05$ )および海馬傍回( $t = 3.6$ ,  $df = 32$ ,  $P < 0.01$ )で減少した。CVDをADと区別する場合、ミニカラム幅は、CVDでは、紡錘状皮質内で保たれており(ADより有意に広い;  $t = 5.4$ ,  $df = 32$ ,  $P < 0.01$ )、CVDでは側頭平面内でミニカラム幅が保たれる傾向があった(ADより広い;  $t = 1.7$ ,  $df = 34$ ,  $P < 0.1$ )。別々の脳領域のこれらの事後検定では、MCI症例は、対照群と比較して、いずれの領域に対しても有意に減少したミニカラム幅はなかった(しかし、組み合わせた統計的

40

50

検定を、PT、PHGおよびPFCを含む、複数の領域に適用する場合、これらのMCI症例で全体的な減少が検出されることが以前に示されている(Van Veluwら 2012)。MCIと比較して、AD症例では、PFC( $t = 4.3$ ,  $df = 36$ ,  $P < 0.01$ )、紡錘状( $t = 5.0$ ,  $df = 33$ ,  $P < 0.01$ )でミニラム幅の減少、ヘシユル回( $t = 1.6$ ,  $df = 36$ ,  $P = 0.06$ )で境界減少があり、他方、ミニラムは、PHGおよびPTで十分に薄く、これらの領域に対して、MCI症例はADと有意には異なっていなかった。

脳重量は有意な共分散だった( $F = 7.8$ ,  $df = 1, 60$ ,  $P < 0.01$ )ので、MANOVAに含めた(しかし、他の有意な相互作用は示さなかった)。年齢は有意な共分散ではなく( $F = 0.08$ ,  $df = 1, 59$ ,  $P = 0.78$ )、他のデータ相互作用に有意な影響を及ぼさなかったため、メインMANOVAに含めなかった。

#### 【0139】

神経病理学的マーカー：

本研究での、対照、MCIおよびAD被験者におけるプラークおよび濃縮体の測定値は、調査した3つの脳領域に対して、以前に報告している。しかし、本明細書では、2つの新しいグループの症例：CVDおよび(以下を参照)FTDとの比較のために、更なる解析を報告する。プラークおよび濃縮体の測定値は、多くの被験者が、ADを除く全ての診断グループで、ゼロに近い値を有した床効果のために、正規分布に対するKolmogorov-Smirnov検定に失敗した(ADグループは、3つの全ての脳領域からのデータに対してこの検定をパスした)。従って、グループ比較のために、ノンパラメトリック検定を使用した。

#### 【0140】

老人斑

プラークで覆われた%皮質領(本明細書では「%プラーク領域」と記述)が、上側頭葉、内側側頭葉領域および前頭前野の各々に対して診断グループ間で有意に異なった(全領域に対する独自の標本Kruskal-Wallis検定 $P < 0.01$ )。事後のMann-Whitney検定で、AD被験者は、対照群およびCVD症例と比較して、3つ全部の脳領域でより大きな%プラーク領域を有することを確認した。MCIは、これらのグループの間で中程度で、内側側頭葉領域において対照群( $U = 34.0$ ,  $Z = -4.2$ ,  $P < 0.01$ )およびCVD( $U = 2.0$ ,  $Z = -4.8$ ,  $P < 0.01$ )の両方よりもプラーク負荷が高かったが、前頭前野または上側頭葉領域では、対照群またはCVDと違いがなかった。

#### 【0141】

全体として、ADは、全ての領域でプラーク負荷が増加したが、CVDは、対照群と同様に、プラーク負荷が比較的低かった。MCIは、内側側頭葉領域では、ADと同様にプラーク負荷が増加していたが、他の領域では、CVDおよび対照群と同様にプラーク負荷が低くて、中程度に見えた。

#### 【0142】

神経原線維濃縮体

上側頭葉、内側側頭葉領域および前頭前野の各々に対して、濃縮体数/ $\text{mm}^2$ が診断グループ間で有意に異なった(全領域に対する独自の標本Kruskal-Wallis検定 $P < 0.01$ )。事後のMann-Whitney検定で、AD症例は、対照群、MCIおよびCVDと比較して、3つ全部の脳領域でより大きな濃縮体密度を有したことが示された(全部 $P < 0.01$ )。CVD症例は、また、対照群と比較して、3つ全部の領域内により多くの濃縮体があった(全領域 $P < 0.05$ )が、MCIは、対照群と比較して、1つの領域：PHGにだけより多くの濃縮体があった( $U = 74.5$ ,  $Z = -3.2$ ,  $P < 0.01$ )。MCIにおけるPHGの選択的脆弱性も、この領域に対して、濃縮体密度が、CVD症例におけるよりも同様に大きい( $U = 101.0$ ,  $Z = -1.9$ ,  $P = 0.05$ )が、他の2つの領域に対しては、濃縮体密度は、CVDにおけるよりもわずかに大きいだけ(統計的には有意ではないが)であったために、注目に値した。



## 【0143】

## 前頭側頭型認知症

残念ながら、大部分のFTD症例でのミニカラム解析で、腹側および内側側頭葉組織標本が利用できなかった。従って、PFC、PTおよびHG領域だけをFTDミニカラムの解析に含めた。ミニカラムデータは、正規分布に対するKolmogorov-Smirnov検定および分散の均一性に対するBoxのM検定結果にパスし、従って、mANOVAを適用した。

## 【0144】

## FTDを含む人口統計：

脳重量は、診断グループ間で有意に異なり（一変量ANOVA； $F = 12.0$ ， $df = 4, 85$ ， $P < 0.01$ ）；脳は、対照群において、全てのグループと比較して重く、AD症例およびFTD症例は、対照群、MCIおよびCVDよりも軽く、FTD症例は他の全てのグループより軽かった。死亡年齢は、ADおよびFTD症例では他のグループの被験者よりも若い年齢で死亡しているために、診断グループ間で有意に異なっていた（一変量ANOVA； $F = 7.7$ ， $df = 4, 87$ ， $P < 0.01$ ）。固定時間はグループ間で異なっておらず（ $F = 1.4$ ， $df = 4, 87$ ， $P = 0.24$ ）、従って、メインmANOVAにおける共分散として含めなかった。死後間隔もグループ間で異なっていなかった（ $F = 2.1$ ， $df = 4, 79$ ， $P = 0.09$ ）が、これは弱い傾向（すなわち、 $P < 0.1$ ）であったので、共分散として有意性に対して検査された。PMIは、有意な共分散ではなく（ $F = 2.4$ ， $df = 1, 64$ ， $P = 0.13$ ）、他のデータ相互作用の有意性に著しく影響を及ぼさなかったため、それは、メインmANOVAには含めなかった。年齢も有意な共分散ではなかった（ $F = 0.6$ ， $df = 1, 72$ ， $P = 0.43$ ）。しかし、FTD被験者は、ADを除き、他のグループよりも有意に若い年齢で死亡したので、mANOVAにおけるその効果が調査され、その包含は、他のデータ相互作用に影響した（以下を参照）。脳重量は、有意な共分散（ $F = 5.7$ ， $df = 1, 73$ ， $P < 0.05$ ）であり、そのためmANOVAに含めた（しかし、他の有意な相互作用は示さなかった）。

## 【0145】

## ミニカラム測定：

ミニカラム幅の測定に対して、診断と脳領域との間の有意な相互作用（ $F = 4.1$ ， $df = 4, 73$ ， $P < 0.01$ ）、および診断の主効果の傾向（ $F = 2.2$ ， $df = 4, 73$ ， $P = 0.08$ ）があった。Pillaiのトレース基準も脳領域間の全体的な差異の傾向を明らかにした。しかし、共分散として年齢を含めると、有意な共分散ではないが（以下を参照）、この傾向の喪失という結果となった（ $F = 0.7$ ， $df = 2, 71$ ， $P = 0.52$ ）が、診断と脳領域との間の相互作用は残った（ $F = 2.4$ ， $df = 8, 144$ ， $P < 0.05$ ）。

## 【0146】

事後検定で、FTDを、ADを除く他のグループと区別する対比パターンを確認した。対照群と比較して、ミニカラム菲薄化が、前頭前野（ $t = 3.7$ ， $df = 28$ ， $p < 0.01$ ）および側頭葉連合野（ $t = 2.2$ ， $df = 30$ ， $p < 0.05$ ）にはあったが、一次聴覚野HGにはなかった。MCIおよびCVDと比較して、FTDにおける菲薄化は、前頭前野に対してだけ顕著であった（MCI対FTD： $t = 4.7$ ， $df = 26$ ， $p < 0.01$ ；CVD対FTD： $t = 2.4$ ， $df = 25$ ， $p < 0.05$ ）。ADと比較すると、これら3つの脳領域におけるミニカラム幅は、FTD症例と異なっていなかったが、HG皮質ではADにおいてより大規模な菲薄化の傾向があった（ $t = 1.7$ ， $df = 27$ ， $p < 0.09$ ）。

## 【0147】

## 神経病理学：

脳血管疾患でのグループ比較に対して既に確認したように、%プラーク領域および濃縮体数/mm<sup>2</sup>も、FTDデータを含めて、診断間で異なった（全ての測定 $P < 0.01$ ）

。事後検定で、FTDは、CVD症例と同じレベルのこれらの病理マーカーを有し、(しかし、より高い濃縮体数/mm<sup>2</sup>の傾向があり; Mann-Whitney  $U = 74.5$ ,  $Z = -1.7$ ,  $p = 0.09$ ) 全てのマーカーは、FTDに対しては、ADに対してより低かった(全ての測定  $P < 0.01$ ) ことを確認した。FTD症例は、PHG内でMCI症例よりも低いレベルの神経病理学的マーカー(ブランク領域、 $U = 2.0$ ,  $Z = -4.4$ ,  $p < 0.01$ 、および濃縮体密度、 $U = 42.5$ ,  $Z = -2.6$ ,  $p < 0.01$ 、の両方)およびPT内で低いブランク領域( $U = 50.0$ ,  $Z = -2.5$ ,  $p < 0.05$ )を有した。対照群と比較して、ブランクおよび濃縮体は、PHGを除き、FTDにおいて異なっておらず、PHGでは、%ブランク領域は対照群で大きかった( $U = 59.0$ ,  $Z = -2.2$ ,  $p < 0.05$ )。

10

## 【0148】

## 相関解析

全ての被験者にわたって全体的な相関を検査した後、事後検定を続けて、診断グループ内の関係性の程度を判断した。

## 【0149】

## 年齢:

ミニカラム幅に対して、前頭前野だけが、全ての症例にわたって年齢との相関を示した( $r = 0.31$ ,  $p < 0.01$ ) (より高齢で死亡した被験者は、ミニカラム幅がより広かった)。他のどの領域もこの効果を示さなかった。しかし、診断グループ内で、CVD症例は、年齢と、紡錘状ミニカラム幅( $r = -0.68$ ,  $p < 0.01$ )およびPHGミニカラム幅( $r = -0.53$ ,  $p = 0.05$ )の両方との間に負の相関関係があるという点で他と異なった(高齢でのミニカラム菲薄化)。

20

## 【0150】

全ての症例にわたる神経病理学的マーカーに対して、年齢だけがSTGにおける濃縮体密度と負の相関関係があった( $r = -0.34$ ,  $p < 0.01$ )。更なる事後調査で、年齢だけが、STG( $r = -0.65$ ,  $p < 0.01$ )およびPHG( $r = -0.64$ ,  $p < 0.01$ )で、AD症例(より高齢の被験者は濃縮体密度がより低かった)における濃縮体密度と相関関係があったことを確認した。

## 【0151】

より高齢で死亡したドナーも、より高いMMSE( $r = 0.55$ ,  $p < 0.01$ )およびIQ( $r = 0.36$ ,  $p < 0.01$ )スコアを有していた。診断グループ内で、IQスコアとの関係性は、対照( $r = 0.50$ ,  $p < 0.05$ )およびAD( $r = 0.48$ ,  $p < 0.05$ )グループの両方に対して正であった。

30

## 【0152】

## 脳重量:

データセット全体にわたり、全脳領域に対して、重たい脳は幅広いミニカラムと関連していた。対照群内で、HGは、この関係性が真( $r = 0.54$ ,  $p < 0.05$ )であった唯一の脳領域であり、紡錘状皮質または他の連合脳領域に対して関係性は見つからなかった。CVD症例は、PTミニカラム幅と脳重量( $r = 0.53$ ,  $p < 0.05$ )およびHGミニカラム幅と脳重量( $r = 0.55$ ,  $p = 0.05$ )との間に正の関係性を示しているという点において、MCIおよびAD症例と異なっており、他方、MCIは、紡錘状ミニカラム幅と脳重量( $r = 0.55$ ,  $p < 0.05$ )との間に正の関係性を示し、ADは同様の傾向( $r = 0.050$ ,  $p = 0.06$ )を示していた。

40

## 【0153】

全ての症例にわたる神経病理学的マーカーに対して、より重たい脳重量は、PHG( $r = -0.30$ ,  $p < 0.01$ )およびPFC( $r = -0.23$ ,  $p < 0.05$ )でのより少ない神経原線維濃縮体と関連があった。他の相関関係は見つからなかった。診断グループ内での更なる事後解析では、脳重量と任意の病理マーカーとの間に相関関係は見つからなかった。

全ての症例にわたり、より大きな脳のドナーは、より高いMMSE( $r = 0.56$ ,  $p <$

50

0.01) および IQ ( $r = 0.40$ ,  $p < 0.01$ ) スコアを有していた。診断グループ内での事後調査で、この関係は AD グループにおいてのみ一致したことが分かった (MMSE:  $r = 0.57$ ,  $p < 0.01$ ; IQ:  $r = 0.52$ ,  $p < 0.02$ )。

#### 【0154】

ミニカラムおよび AD 病理:

全ての被験者にわたり、各脳領域内で、% プラーク領域および濃縮体密度は相互に正に相関した。診断グループ内で、STG 内の % プラーク領域は、PFC 内の % プラーク領域と相関関係があった。これは、STG 濃縮体密度と PFC 濃縮体密度との間 ( $r = 0.70$ ,  $p < 0.01$ ) にも相関関係があった CVD 症例 ( $r = 0.65$ ,  $p < 0.01$ ) に当てはまった。MTL における病理の程度は、他の変数とあまり一貫して相関せず、CVD 10  
では関係性を示さなかったが、他方、FTD では、PFC プラークおよび濃縮体は相互に ( $r = 0.95$ ,  $p < 0.01$ )、および MTL % プラーク領域と (PFC プラーク:  $r = 0.92$ ,  $p < 0.01$ ; PFC 濃縮体:  $r = 0.98$ ,  $p < 0.01$ ) 高度に相関関係があった。前頭前野では、より幅の広いミニカラムはより低い % プラーク領域と関連があった (以前に報告したとおり; Van Veluwら 2012)。ミニカラム幅と病理との間に同様の関連を示した他の領域は、より狭いミニカラム幅が、内側側頭葉および他の領域 (MTL および PFC) 内でのプラークおよび濃縮体の増加と関連を示した、紡錘状皮質であった。診断グループ内で、これらの効果は、増加した % プラーク領域が、PHG ( $r = -0.47$ ,  $p < 0.05$ ) および PFC ( $r = -0.47$ ,  $p < 0.05$ ) 15  
の両方における減少したミニカラム幅と関連を示した、AD において主に見られた。1 つの注目すべき対照的な関係は、PFC におけるミニカラム幅と病理との間の関係が、プラーク ( $r = 0.70$ ,  $p < 0.05$ ) および濃縮体 ( $r = 0.68$ ,  $p < 0.05$ ) の両方に対して反対方向 (正) であった、FTD グループにおいて見られた。20

#### 【0155】

すべての症例にわたり、PFC および PT におけるミニカラム幅は、相互に相関した ( $r = 0.48$ ,  $p < 0.01$ )。診断グループ内で、これは、MCI、AD および CVD だけでなく、対照群 ( $r = 0.54$ ,  $p < 0.05$ ) においても見られた。それと対照的に、PHG および紡錘状におけるミニカラム幅も、全ての症例 ( $r = 0.37$ ,  $p < 0.01$ ) にわたり、相互に相関が認められたが、これは、認知症グループ (CVD:  $r = 0.66$ ,  $p < 0.05$ ; AD:  $r = 0.80$ ,  $p < 0.01$ ) における相関関係によるもので、対照群 ( $r = 0.04$ ,  $p = 0.89$ ) または MCI ( $r = 0.39$ ,  $p = 0.13$ ) 25  
では見られなかった。

#### 【0156】

神経心理学および神経病理学:

PFC、PHG、および PF (参照) に対して以前に報告したように、全ての被験者にわたり、紡錘状皮質内のより幅の広いミニカラム幅は、より高い認知スコア; MMSE ( $r = 0.46$ ,  $p < 0.01$ ) および IQ ( $r = 0.28$ ,  $p < 0.05$ )、と相関関係があった。診断グループ内で、この効果は主に、紡錘状皮質内のミニカラム菲薄化がより低い MMSE ( $r = 0.47$ ,  $p < 0.05$ ) およびより低い IQ スコア ( $r = 0.6$ ,  $p < 0.01$ ) と関係性があった AD において見られた。それと対照的に、CVD では、この関係性は、適用されず、錘状皮質内および他の全ての脳領域内のミニカラム幅は、認知スコアとやや (有意ではないが) 負の関係性を示した。FTD に対して、認知スコアと、どの領域のミニカラム幅との間にも明らかな関係性はなかった。30

#### 【0157】

PHG、STG および PFC (すなわち、神経障害マーカーを測定した領域の全て) 内の % プラーク領域および濃縮体密度に対して、全ての症例にわたり、MMSE スコアと有意の負の相関関係があった。全領域で濃縮体密度に対して IQ と負の相関関係があったが、他方、% プラーク領域に対しては、負の関係性は STG ( $r = -0.25$ ,  $p < 0.05$ ) 35  
に対してのみ明らかであった。診断グループ内で、より高い濃縮体密度と、より低い検定スコア (MMSE および IQ の両方) との関係性が、AD グループ内で、特に 40

10

20

30

40

50

、PHG (MMSE:  $r = -0.62$ ,  $p < 0.01$ ; IQ:  $r = -0.52$ ,  $p < 0.05$ )内の病理と関連して、CVDグループ内で、特に、STG (IQ:  $r = -0.52$ ,  $p < 0.05$ )内の濃縮体と関連して、見られた。

#### 【0158】

##### 例2：予測モデル

例1で使用されたのと同じデータであるが、異なる形式の統計的解析、すなわち、1つのケースの状態を、他の全てのケースから導出したモデルに基づいて予測し、次いで、このプロセスを全てのケースに対して繰り返し、その結果、データセット内の全てのケースに対して、データセット全体から導出した判別関数モデルの予測値の最終解析となる、一個抜き交差検証 (leave-one-out cross-validation) を適用した。それは、標準形式の解析であり、このケースではSPSS統計ソフトウェアを使用して実施した。

10

#### 【0159】

判別関数解析を使用して、症例を診断グループに分類するための予測モデルを生成した。生体における神経撮像法に対する標的として感度および特異性推定を提供し得る多領域ミニカラムデータの異なる診断可能性を判断することは興味深い。SPSSを用いて判別関数解析を実施して、初期診断可能性 (対照群、軽度認知障害 (MCI)、およびアルツハイマー病 (AD)) ならびに鑑別診断 (AD、脳血管性認知症 (CVD)、および前頭側頭型認知症 (FTD)) を調査した。

#### 【0160】

##### 鑑別診断、AD対脳血管疾患：

対照群、CVDおよびADを比較するために、5つの脳領域：PFC、HG、PT、PHG、およびFusiからのミニカラム幅を使用して、判別分析を実施した。結果として生じた、予測グループ重心およびテリトリをもつマップを図7に示す。

20

#### 【0161】

解析で、元のグループ症例の75%が正確に分類された。PFC、Fusi、およびPHGは、グループ間で有意に異なった (各  $p < 0.05$ )。関数1は、Wilks' Lambda  $0.46$ ,  $p < 0.01$  で、 $0.61$ の正準相関を有し、関数2は、Wilks' Lambda  $0.72$ ,  $p < 0.01$  で、 $0.53$ の正準相関を有した。一個抜き交差検証で、症例の65%以上だけが正確に分類されたことが分かった。

30

#### 【0162】

このモデルは興味深いのが、対照群と他の診断の各々との間に幾分の重複を生じた。グラフ解析で、グループ分離は、恐らく更なる脳領域データを追加して、有望であることを示している。加えて、ADとCVDとの間に存在している対照テリトリは、CVDデータは、ADと対照群との間のやや発症した中程度ではなく、他の2つのグループとは異なる変化パターンを有することを示している。

#### 【0163】

最も興味深いことは、ADおよびCVDグループがほとんど完全に分離されることである。これは、鑑別診断にとって特に重要である。モデルにおける不正確性のほとんどは、対照群との重複に起因する。しかし、対象の臨床判断がADとCVDの鑑別診断に関係する場合、これら2つのグループだけを見る後続の判別分析が非常に有益である - かかる分析で、2つの診断グループの97%が正確に分類されたことが分かった。正準相関は、 $0.87$ 、Wilks' Lambda  $0.24$ ,  $p < 0.001$  (BoxのMは  $p > 0.01$  で許容範囲であった) であった。一個抜き交差検証で、症例の93%以上が正確に分類されて、有意に高い予測精度であることが分かった。分類を誤った唯一の症例は、CVDであると予測された1つのAD症例で、CVD症例の100%正確な分類となった。このモデルには、画像診断における更なる適用の膨大な可能性がある。

40

#### 【0164】

##### 早期発見 (MCI)

正常老化対照群を、軽度認知障害症例 (MCI) と比較する判別分析を実施して、認知

50

症の診断前に早期発見の可能性を推定した。前述した5つの脳領域を使用して、解析により、元のグループ化した症例の72%を正確に分類したモデルを生成した。一個抜き交差検証テストで、64%の正確な分類が示された。

#### 【0165】

前頭側頭型認知症の分類：

全領域からのデータの判別分析により、FTDグループの有意とは言えない程度のわずかなメンバーが含まれて、かかる分析はADおよびCVDデータに偏った。しかし、FTDの残りの症例は、AD診断からの分離の可能性を示唆するCVDとして分類され、それは、現在のところ、FTDとADの鑑別診断は非常に困難であるので、診療を支援するために非常に興味深いことが注目され得る。従って、判別分析では、これらの症例の大部分に対して利用可能であった3つの脳領域：PFC、HG、およびPTを使用して、最も意味のある臨床対比 - FTDとADとの間の対比 - に重点を置いた。この分析では、元のグループ症例の71%が正確に分類され、一個抜き交差検証で、症例の68%が正確に分類されたことが分かった。

10

#### 【0166】

AD症例の正確な鑑別予測では、90%がうまくいき、10%だけがFTDとして間違っ

20

#### 【0167】

皮質の拡散画像を使用した死後MRIからの予備データ：

この解析では、ミニカラム構造の徴候としての可能性のある測定値の1つを拡散MRI（「垂直拡散」）内で抽出した。この測定は、解剖および顕微鏡スライド解析に続いて、死後画像から抽出し、次いで、同じ脳領域からの組織学的測定値と比較した。

#### 【0168】

図8Aは、死後の非認知症脳（対照群、MSおよび自閉症を含む）からの試験的なデータのグラフを示しており - より幅の広いミニカラムはより低い垂直拡散測定と関連している。ADに対する予測は、ミニカラム菲薄化は垂直拡散測定値の増加につながるであろうということである。

30

#### 【0169】

図8Bは、我々の最近の試験的な死後画像診断で、認知症における垂直拡散測定の増加が、ミニカラム菲薄化（ $p = 0.05$ 、 $n = 4$  AD対4対照）と一致することが明らかになることを示す。

#### 【0170】

図8C：DTIバイオマーカーが、AD病理の度合いを反映する段階的な効果を示す値がAD病理の重症度に伴い増加する（データは、4人の対照被験者に対する平均値および4人の可能性が高いAD脳からの個々の小領域値であり - 小領域PHG、HG、およびPTは異なる特徴的なパターンを示す）。

#### 【0171】

例3：生体内MRIスキャンからのデータ - 平均拡散率の使用

このデータは、別の研究で以前に収集したMRIデータから抽出したもので、この解析にとって最適ではなかった（低解像度データ収集）が、生体内データ収集の可能性という感覚を抱かせることを意図した。これにより、2つの診断カテゴリ：MCIおよび健常な高齢対照群、の被験者の生体内MRIから平均拡散率データ（ミニカラム組織の前述した測定値よりも精度が低い可能性がある徴候）を提供した。

40

#### 【0172】

PHG、HG、およびFusiを含む脳領域の小さいセットから収集したデータに関して判別分析を実施した。統計学的モデルにより、元の症例の71%が正確に分類されて、一個抜き交差検証で58%の正確さであることが分かった。これらのモデルは、死後のM

50

C I 分類ほど効果的ではないが、「垂直拡散」などのもっと有望な信号マーカ―を使用して、より高い解像度の生体内データを取得するために更なる作業が行われた場合、さらに改善される可能性が高い。

【 0 1 7 3 】

6 人の被験者からの試験的な生体内での皮質拡散データ（平均拡散率）は、グループ間よりも、グループ内で類似していて、グループ統計値だけに依存しない、単一被検者内のパターンを示す（図 9 を参照）。最適な感度および特異性に対する最強のサインが、前述した死後の微小解剖パターンによって予測されるはずである。各グラフは、単一の被験者からの 5 つの領域に対する皮質拡散率（M D）を示す。グラフの各ペアは、他の欄のパターンと異なる類似のパターンを示す。上欄：2 人の対照被験者からのグラフ、中欄：2 人の M C I 被験者からのグラフ、下欄：2 人の A D 被験者。パターンにおける P H G 特徴（オレンジの対比）は対照群を M C I と区別し、F u s i 特徴（黄色の対比）は A D を M C I と区別する。加えて、ほとんどの値は対照から A D へ増加する。

10

【 0 1 7 4 】

例 4：アルツハイマー病の診断

単一の対照および単一の A D 症例からの皮質拡散データの多領域解析の例を脳領域のリストと共に図 1 1 に示す。鑑別診断のための対象のいくつかの領域例が丸で囲まれている。

【 0 1 7 5 】

1 8 の A D および 1 8 の対照被験者の生体内比較からのデータを図 1 2 に示す。これは、ミニカラム状偏位の角度と、全脳に対して集約された体積分割データの組合せを示す。グループの明確な分離が例示され、破線で描かれた大きな分離ゾーン内に単一の異常な対照症例だけが見られる。

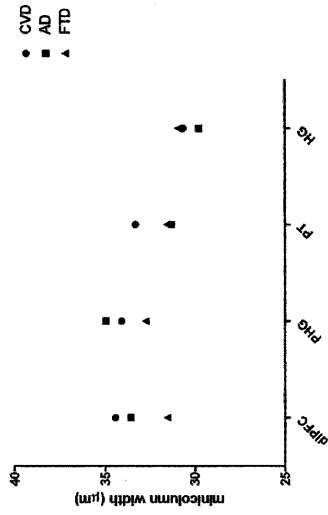
20

【 0 1 7 6 】

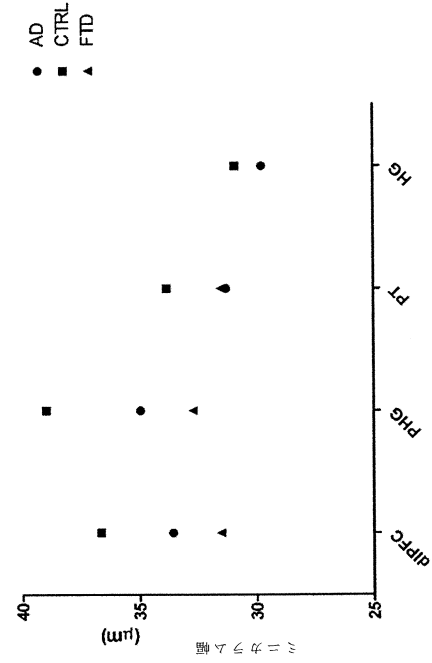
例 5：自閉症スペクトラム障害の診断

ミニカラムの偏位角度に関連した新しい D T I 測定の一つを使用した、自閉症および対照群に関する生体内データの比較を図 1 3 に示す。

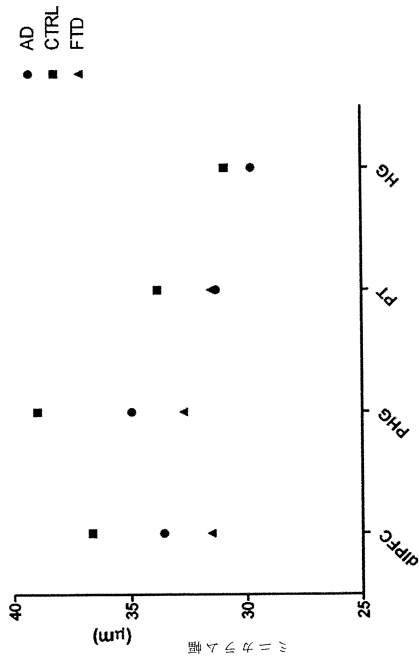
Figure 2



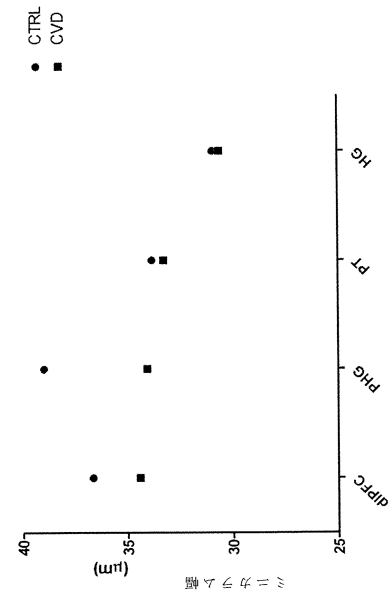
【図 1】



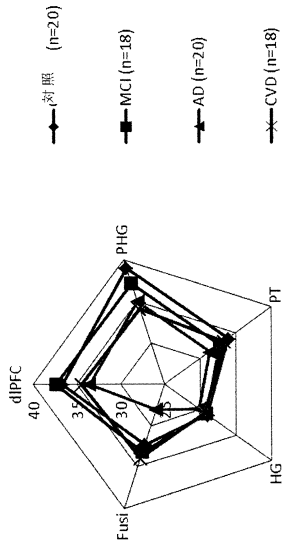
【図 2】



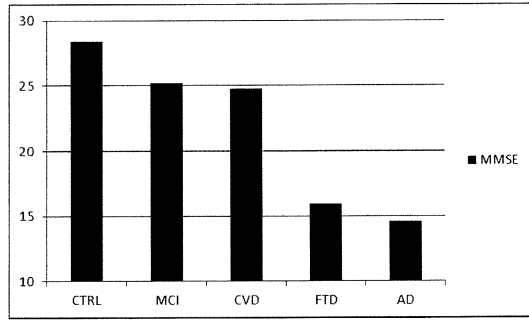
【図 3】



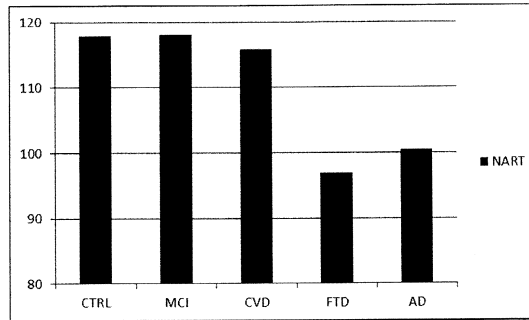
【 図 4 】



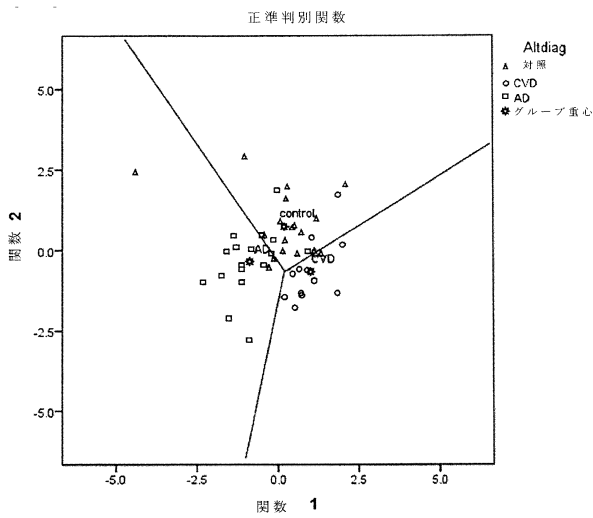
【 図 5 】



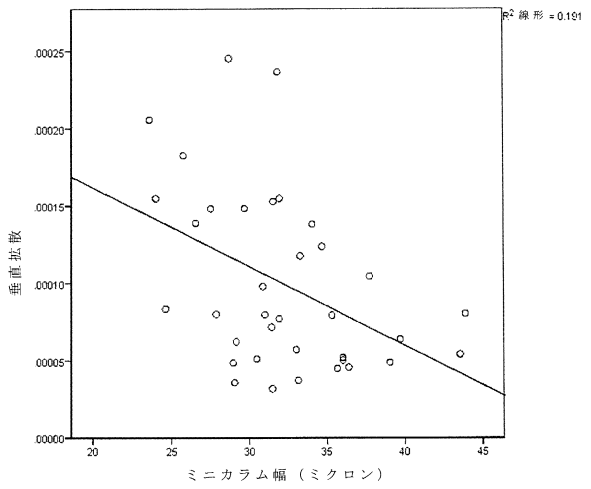
【 図 6 】



【 図 7 】

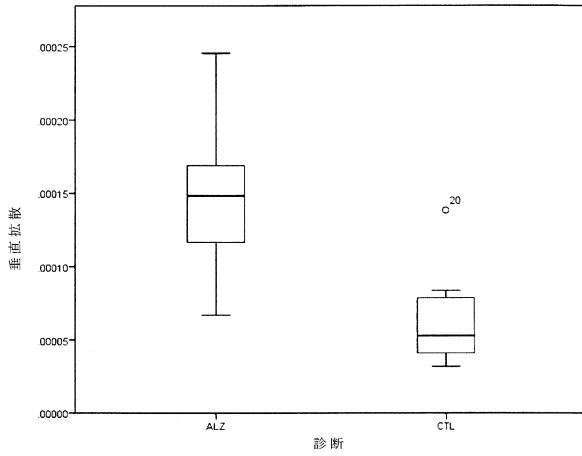


【 図 8 A 】

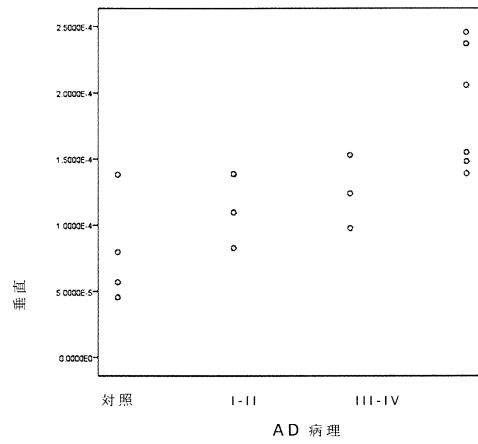




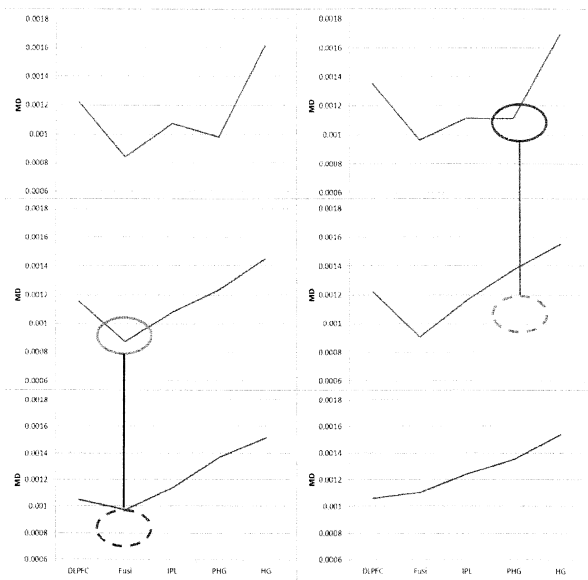
【図 8 B】



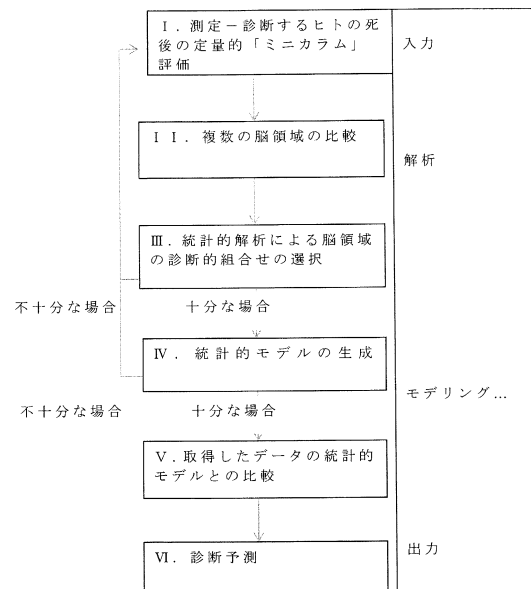
【図 8 C】



【図 9】



【図 10】





## フロントページの続き

- (72)発明者 チャンス スティーヴン  
英国 オーエックス3 9ディーユー、 オックスフォードシャー、 オックスフォード、 ヘディングトン、 ジョン ラドクリフ ホスpital、 レヴェル 1、 ウエスト ウィング、 ニューパソロジー デパートメント、 ニューロアナトミイ アンド コグニション グループ
- (72)発明者 マクカヴァナー レベッカ  
英国 オーエックス3 9ディーユー、 オックスフォードシャー、 オックスフォード、 ヘディングトン、 ジョン ラドクリフ ホスpital、 レヴェル 1、 ウエスト ウィング、 ニューパソロジー デパートメント、 ニューロアナトミイ アンド コグニション グループ
- (72)発明者 ジェンキンソン マーク  
英国 オーエックス3 9ディーユー、 オックスフォードシャー、 オックスフォード、 ヘディングトン、 ヘドリー ウェイ、 ジョン ラドクリフ ホスpital、 エフエムアールアイビ  
ー センタ
- (72)発明者 ミラー カルラ  
英国 オーエックス3 9ディーユー、 オックスフォードシャー、 オックスフォード、 ヘディングトン、 ヘドリー ウェイ、 ジョン ラドクリフ ホスpital、 エフエムアールアイビ  
ー センタ

審査官 後藤 順也

- (56)参考文献 特表2014-526339(JP, A)  
Daniel Peterson et al., Left-Hemispheric Microstructural Abnormalities in Children With High Functioning Autism Spectrum Disorder, *Autism Res.*, 2005年 2月, vol.8, no.1, pp.61-72  
Noha El-Zehiry et al., EFFECT OF MINICOLUMNAR DISTURBANCE ON DYSLEXIC BRAINS: AN MRI STUDY, *BIOMEDICAL IMAGING: MACRO TO NANO(3RD IEEE INTERNATIONAL SYMPOSIUM)*, 2006年, pp.1336-1339  
Enrica Di Rosa et al., Reduced neuron density, enlarged minicolumn spacing and altered ageing effects in fusiform cortex in schizophrenia, *PSYCHIATRY RESEARCH*, 2009年, vol.166, pp.102-115  
John M. Ringman et al., Diffusion tensor imaging in preclinical and presymptomatic carriers of familial Alzheimer's disease mutations, *Brain*, 2007年, vol.130, pp.1767-1776

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 5/055  
G01R 33/20-33/64  
PubMed