

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-517650

(P2006-517650A)

(43) 公表日 平成18年7月27日(2006.7.27)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 D	2GO45
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4CO84
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
GO 1 N 33/15 (2006.01)	GO 1 N 33/15 Z	
GO 1 N 33/50 (2006.01)	GO 1 N 33/50 Z	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 26 頁)

(21) 出願番号 特願2004-551856 (P2004-551856)
 (86) (22) 出願日 平成15年11月7日 (2003. 11. 7)
 (85) 翻訳文提出日 平成17年7月1日 (2005. 7. 1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/035516
 (87) 国際公開番号 W02004/043226
 (87) 国際公開日 平成16年5月27日 (2004. 5. 27)
 (31) 優先権主張番号 60/424, 628
 (32) 優先日 平成14年11月7日 (2002. 11. 7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 505166373
 アプライド ニューロソリューションズ
 アメリカ合衆国 60061 イリノイ、
 パーノン ヒルズ、 レイクビュー パー
 クウェイ 50、スイート 111
 (74) 代理人 100066692
 弁理士 浅村 皓
 (74) 代理人 100072040
 弁理士 浅村 肇
 (74) 代理人 100102897
 弁理士 池田 幸弘
 (74) 代理人 100097870
 弁理士 梶原 齋子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 軽度認知障害 (MCI) を有する対象がアルツハイマー病を発症するか否かを予測する方法

(57) 【要約】

本発明は、患者の軽度認知障害 (MCI) を診断する方法及びMCIの患者における認識力低下を予測する方法を提供する。本発明はまた、MCI患者がアルツハイマー病 (AD) を発症するか否かを予測する方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- a) 患者から採取した脳脊髄液 (CSF) 試料中のリン酸化タウ蛋白質 (p-タウ) の濃度を測定すること、
 b) 少なくとも 1 人の対照患者から得られた p-タウの CSF 濃度を測定すること、
 c) 前記患者の p-タウの CSF 濃度を少なくとも 1 人の対照患者から得られた p-タウの CSF 濃度と比較すること (前記患者の p-タウの CSF 濃度と対照患者の p-タウの CSF 濃度との間の差が大きければ大きいほど、AD を発症する危険性が大きい) を含む患者がアルツハイマー病を発症するか否かを予測する方法。

【請求項 2】

前記患者は軽度認知障害 (MCI) を有する請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記 p-タウは、トレオニン 231 でリン酸化されたタウ蛋白質 (p-タウ₂₃₁) である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

患者の CSF 中の p-タウの濃度を測定することを含み、前記患者の CSF p-タウの濃度が少なくとも約 215 pg/ml であればアルツハイマー病 (AD) に変化する可能性があることが示唆される、AD を発症する可能性がある患者を診断する方法。

【請求項 5】

前記患者は軽度認知障害 (MCI) を有する請求項 4 に記載の方法。

20

【請求項 6】

p-タウの濃度が少なくとも約 250 pg/ml である請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

p-タウの濃度が少なくとも約 300 pg/ml である請求項 4 に記載の方法。

【請求項 8】

p-タウの濃度が少なくとも約 350 pg/ml である請求項 4 に記載の方法。

【請求項 9】

前記 p-タウはトレオニン 231 でリン酸化されたタウ蛋白質 (p-タウ₂₃₁) である請求項 4 に記載の方法。

【請求項 10】

- a) 患者から採取した脳脊髄液 (CSF) 試料中のリン酸化タウ蛋白質の濃度を測定すること、
 b) 少なくとも 1 人の対照患者から得られた p-タウの CSF 濃度を測定すること、
 c) 前記患者の p-タウの CSF 濃度を少なくとも 1 人の対照患者から得られた p-タウの CSF 濃度と比較すること (前記患者の p-タウの CSF 濃度が少なくとも 1 人の対照患者よりも大きければ前記患者は MCI を有すると診断される) を含む、患者が軽度認知障害 (MCI) を有することを診断する方法。

30

【請求項 11】

前記 p-タウは、トレオニン 231 でリン酸化されたタウ蛋白質 (p-タウ₂₃₁) である請求項 10 に記載の方法。

40

【請求項 12】

アルツハイマー病である患者から採取した脳脊髄液 (CSF) 試料におけるリン酸化タウ蛋白質の濃度を測定することを含む、前記患者の神経変性割合を予測する方法。

【請求項 13】

前記 p-タウは、トレオニン 231 でリン酸化されたタウ蛋白質 (p-タウ₂₃₁) である請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

- (a) 患者から生体試料を得ること、
 (b) 前記生体試料中のリン酸化タウ蛋白質 (p-タウ) の濃度を測定すること、
 (c) 前記生体試料中の p-タウの濃度が約 617 pg/ml 以上であれば、その患者が

50

アルツハイマー病を発症する可能性があると同定することを含む、アルツハイマー病を発症する可能性がある患者を同定する方法。

【請求項 15】

前記患者は軽度認知障害 (MCI) である請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記 p - タウは、アミノ酸 175、181、185、199、202、214、231、235、262、396、404、409、又は 422 でリン酸化されたタウ蛋白質である請求項 14 に記載の方法。

【請求項 17】

前記 p - タウは、アミノ酸 231、181、396、又は 404 でリン酸化されたタウ蛋白質である請求項 16 に記載の方法。 10

【請求項 18】

前記 p - タウは、トレオニン 231 でリン酸化されたタウ蛋白質 (p - タウ₂₃₁) である請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記生体試料は脳脊髄液 (CSF) である請求項 14 に記載の方法。

【請求項 20】

p - タウの濃度を免疫測定法を使用して測定する請求項 14 に記載の方法。

【請求項 21】

(a) 患者から生体試料を得る段階、 20
 (b) 前記生体試料中のリン酸化タウ蛋白質 (p - タウ) の濃度を測定する段階、
 (c) 前記生体試料中の p - タウの濃度が約 143 pg/ml 以上であれば、前記患者は認識力が低下する可能性があると同定する段階
 を含む、患者の認識力低下を予測する方法。

【請求項 22】

前記患者は軽度認知障害 (MCI) を有する請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記 p - タウは、アミノ酸 175、181、185、199、202、214、231、235、262、396、404、409、又は 422 でリン酸化されたタウ蛋白質である請求項 21 に記載の方法。 30

【請求項 24】

前記 p - タウは、アミノ酸 231、181、396、又は 404 でリン酸化されたタウ蛋白質である請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記 p - タウは、トレオニン 231 でリン酸化されたタウ蛋白質 (p - タウ₂₃₁) である請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記生体試料は脳脊髄液 (CSF) である請求項 21 に記載の方法。

【請求項 27】

前記 p - タウの濃度を免疫測定法を使用して測定する請求項 21 に記載の方法。 40

【請求項 28】

(a) 患者から生体試料を得る段階、
 (b) 前記生体試料中の p - タウ蛋白質の濃度を測定する段階、及び
 (c) 前記生体試料中の p - タウの濃度が約 215 pg/ml 以上であれば、前記患者はアルツハイマー病であると診断する段階
 を含む、患者のアルツハイマー病を診断する方法。

【請求項 29】

前記 p - タウの濃度が約 250 pg/ml 以上であれば、前記患者はアルツハイマー病であると診断する請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記 p - タウの濃度が約 300 pg/ml 以上であれば、前記患者はアルツハイマー病であると診断する請求項 28 に記載の方法。

【請求項 31】

前記 p - タウの濃度が約 350 pg/ml 以上であれば、前記患者はアルツハイマー病であると診断する請求項 28 に記載の方法。

【請求項 32】

前記 p - タウは、アミノ酸 175、181、185、199、202、214、231、235、262、396、404、409、又は 422 でリン酸化されたタウ蛋白質である請求項 28 に記載の方法。

【請求項 33】

前記 p - タウは、アミノ酸 231、181、396、又は 404 でリン酸化されたタウ蛋白質である請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記 p - タウは、トレオニン 231 でリン酸化されたタウ蛋白質 (p - タウ₂₃₁) である請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

前記生体試料は脳脊髄液 (CSF) である請求項 28 に記載の方法。

【請求項 36】

前記 p - タウの濃度を免疫測定法を使用して測定する請求項 28 に記載の方法。

【請求項 37】

(a) 患者から得られた生体試料中の p - タウ蛋白質の濃度を測定する段階、
 (b) 脳室容積補正を使用して p - タウの濃度を調節することによって前記試料中の p - タウ負荷を測定する段階、
 (c) 前記患者からその後収集した生体試料を使用して段階 (a) 及び (b) を繰り返す段階、及び
 (d) 段階 (b) で測定した前記 p - タウ負荷を段階 (c) で測定した前記 p - タウ負荷の量と比較して、それによって患者の認識力低下をモニターする段階を含む、患者の認識力低下をモニターする方法。

【請求項 38】

前記 p - タウは、アミノ酸 175、181、185、199、202、214、231、235、262、396、404、409、又は 422 でリン酸化されたタウ蛋白質である請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記 p - タウは、アミノ酸 231、181、396、又は 404 でリン酸化されたタウ蛋白質である請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記 p - タウは、トレオニン 231 でリン酸化されたタウ蛋白質 (p - タウ₂₃₁) である請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記生体試料は脳脊髄液 (CSF) である請求項 37 に記載の方法。

【請求項 42】

前記 p - タウの濃度を免疫測定法を使用して測定する請求項 37 に記載の方法。

【請求項 43】

(a) 患者から得られた生体試料中の p - タウ蛋白質の濃度を測定する段階、
 (b) 前記患者にある量の医薬組成物を投与する段階、
 (c) 前記患者から得られたその後収集した生体試料を使用して段階 (a) を繰り返す段階、
 (d) 段階 (a) で測定した前記 p - タウ蛋白質の濃度を段階 (c) で測定した前記 p - タウ蛋白質の濃度と比較する段階であって、段階 (a) から得られた生体試料と比較して前記その後収集した生体試料中の前記 p - タウの濃度が変化していないか、又は p - タウ

10

20

30

40

50

の濃度が減少したことを検出することによって前記医薬組成物の効果をモニターする段階を含む、認知症に関連した状態を有する患者を治療するための薬剤としての医薬組成物の効果を測定する方法。

【請求項 4 4】

前記状態はアルツハイマー病又は軽度認知障害である請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記 p - タウは、アミノ酸 1 7 5、1 8 1、1 8 5、1 9 9、2 0 2、2 1 4、2 3 1、2 3 5、2 6 2、3 9 6、4 0 4、4 0 9、又は 4 2 2 でリン酸化されたタウ蛋白質である請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記 p - タウは、アミノ酸 2 3 1、1 8 1、3 9 6、又は 4 0 4 でリン酸化されたタウ蛋白質である請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記 p - タウは、トレオニン 2 3 1 でリン酸化されたタウ蛋白質 (p - タウ_{2 3 1}) である請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記生体試料は脳脊髄液 (C S F) である請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記 p - タウの濃度を免疫測定法を使用して測定する請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 5 0】

アルツハイマー病である患者から採取した脳脊髄液 (C S F) 試料におけるリン酸化タウ (p - タウ) 蛋白質の濃度を測定することを含む、前記患者の神経変性割合を予測する方法。

【請求項 5 1】

前記 p - タウは、アミノ酸 1 7 5、1 8 1、1 8 5、1 9 9、2 0 2、2 1 4、2 3 1、2 3 5、2 6 2、3 9 6、4 0 4、4 0 9、又は 4 2 2 でリン酸化されたタウ蛋白質である請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記 p - タウは、アミノ酸 2 3 1、1 8 1、3 9 6 又は 4 0 4 でリン酸化されたタウ蛋白質である請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記 p - タウは、トレオニン 2 3 1 でリン酸化されたタウ蛋白質 (p - タウ_{2 3 1}) である請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記生体試料は脳脊髄液 (C S F) である請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記 p - タウの濃度は免疫測定法を使用して測定する請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 6】

請求項 2 8 に記載の前記方法を使用して患者を診断すること、及びアルツハイマー治療を前記患者に施すことを含むアルツハイマー病患者の治療方法。

【請求項 5 7】

前記アルツハイマー治療は抗認知症薬を前記患者に投与することを含む請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記アルツハイマー治療はコリンエステラーゼ阻害剤を前記患者に投与することを含む請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 9】

段階 (c) で同定された患者を抗認知症薬で治療することをさらに含む請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 6 0】

10

20

30

40

50

前記抗認知症薬はコリンエステラーゼ阻害剤である請求項 59 に記載の方法。

【請求項 61】

段階(c)で同定された患者を抗認知症薬で治療することをさらに含む請求項 14 に記載の方法。

【請求項 62】

前記抗認知症薬はコリンエステラーゼ阻害剤である請求項 61 に記載の方法。

【請求項 63】

段階(c)で同定された患者を抗認知症薬で治療することをさらに含む請求項 21 に記載の方法。

【請求項 64】

前記抗認知症薬はコリンエステラーゼ阻害剤である請求項 63 に記載の方法。

【請求項 65】

請求項 21 に記載の前記方法による診断及び抗認知症薬を前記患者に投与することを含む患者の認識力低下を治療する方法。

【請求項 66】

前記抗認知症薬はコリンエステラーゼ阻害剤である請求項 65 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、その開示を本明細書に参考として援用した、2002年11月7日出願米国特許仮出願第 60 / 424628 号に関し、その特典を請求するものである。

【0002】

本発明は、患者の軽度認知障害(MCI)を診断し、かつMCI患者の認識力低下割合を予測する方法に関する。具体的に、本発明は、MCI患者がアルツハイマー病(AD)を発症するか否かを予測する方法に関する。より具体的には、本発明は、患者の脳脊髄液(CSF)中のトレオニン231でリン酸化されたタウ(p-タウ₂₃₁)の濃度を測定することを含む、MCI患者がADを発症する可能性があるか否かを決定することに関する。

【背景技術】

【0003】

アルツハイマー病(AD)の比較研究によって、一般的に、微小管関連蛋白質であるタウの脳脊髄液(CSF)濃度が上昇していることが示された(Vanmechelen他、2001、Mech. Aging Dev. 122:2005~2011)。驚いたことに、進行性臨床的低下はよく特徴付けられており、脳関連の局所解剖はますます増加しているにもかかわらず、ADにおいてCSFタウの濃度が上昇することを示す研究(Arai他、1997、JAGS 45:1228~1231、Blomberg他、1996、Neurosci. Lett. 214:163~166、Hampel他、2001、Ann. Neurol. 49:545~546、Kanai他、1999、Neurosci. Lett. 267:65~68)と示さない研究(Andreassen他、1999、Neurology 53:1488~1494、Nishimura他、1998、Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 20:227~235、Sunderland他、1999、Biol. Psychiatry 46:750~755、Tapiola他、2000、Neurosci. Lett. 280:119~122)の数は同じである。したがって、CSFタウの濃度が神経障害を反映するか否かは、これらの研究では不明である。

【0004】

タウのトレオニン231のリン酸化は、ADに特異的で、ヒト脳生検組織において対螺旋状繊維(paired helical filament)の構成に先だって生じることが示された(Vincent他、1998、Neurobio. Aging 19:87~97)。ADは、認知症の主要な原因であり、AD患者は、対照患者と比較して

10

20

30

40

50

C S F p - タウ₂₃₁濃度が高い (Kohnken他、2000、Neurosci. Lett. 287:187~190)。

【0005】

軽度認知障害 (MCI) は、認知症、又は年齢的、教育背景的な正常範囲を逸脱したその他の認知機能の著しい障害がない、軽度の近接記憶の喪失を特徴とする状態である。MCI患者の多くがADに進行する。過リン酸化タウ (p-タウ) を診断上より特異的に測定した最近の2つの軽度認知障害 (MCI) 研究によって、比較 (cross-sectional) 評価では上昇が報告されたが、長期的な変化は認められなかった。(Arai他、2000、Exp. Neurol. 166:201~203、Burgerer他、2002、Neurology 59:627~629)。MCIはアルツハイマー病 (AD) の主要な危険因子なので (Petersen他、1995、JAMA 273:1274~1278)、MCI患者における認識力低下の予測は、どの患者が疾患を軽減する、抗認知症薬の恩恵をこうむるかを効果的に決定するために強く望まれる。本発明は、CSF中のp-タウ₂₃₁濃度を測定することによって、どの患者がADを発症する可能性があるかを予測する方法を提供する。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、患者の軽度認知障害 (MCI) を診断し、かつ認識力が衰退し、認知症を発症する可能性がある患者を確認する方法を提供する。具体的に、本発明は患者、特にMCIを有する患者がアルツハイマー病 (AD) を発症するか否かを予測する方法を提供する。本発明はまた、AD患者のCSF中のp-タウ₂₃₁濃度を測定することを含むAD患者の神経変性段階を測定する方法を提供する。

20

【課題を解決するための手段】

【0007】

ある態様では、本発明には、患者から脳脊髄液 (CSF) 試料を採取し、CSF中のリン酸化タウ (p-タウ) の濃度を測定することが含まれ、p-タウの濃度が少なくとも約215 pg/mlであればその患者はADを発症するか、発症していることを示す。該濃度は、少なくとも約250 pg/mlであることが好ましい。該濃度は、少なくとも約300 pg/mlであることがより好ましい。該濃度は、少なくとも約350 pg/mlであることが最も好ましい。

30

【0008】

他の態様では、該方法はさらに、CSF p-タウの濃度を少なくとも1人の対照患者から得られたCSF p-タウの濃度と比較することによって患者の認識力衰退の段階を測定することを含み、患者のCSF p-タウの濃度と対照患者のCSF p-タウの濃度の差が大きければ大きいほど、ADを発症する危険性が大きい。

【0009】

いくつかの態様では、p-タウはアミノ酸175、181、185、199、202、214、231、235、262、396、404、409、及び422のいずれかでリン酸化されたタウ蛋白質であってよい。本発明の方法では、トレオニン231 (p-タウ₂₃₁)、181、396又は404でリン酸化されたタウの濃度を測定することが好ましい。本発明の方法では、p-タウ₂₃₁の濃度を測定することが最も好ましい。

40

【0010】

本発明はまた、アルツハイマー病である患者から採取した脳脊髄液 (CSF) 試料におけるトレオニン231でリン酸化されたタウ蛋白質 (p-タウ₂₃₁) の濃度を測定する段階を含む、患者の神経変性割合を予測する方法を提供する。

【0011】

本発明はまた、(a) 患者から生体試料を得ること、(b) 該生体試料中のリン酸化タウ蛋白質 (p-タウ) の濃度を測定すること、(c) 該生体試料中のp-タウの濃度が約617 pg/ml以上であれば、その患者はアルツハイマー病を発症する可能性があること

50

同定することを含む、アルツハイマー病を発症する可能性がある患者を確認する方法を提供する。

【0012】

さらに、本発明は、(a)患者から生体試料を得る段階、(b)該生体試料中のリン酸化タウ蛋白質(p-タウ)の濃度を測定する段階、(c)該生体試料中のp-タウの濃度が約143pg/ml以上であれば、その患者は認識力が低下する可能性があると同定する段階を含む、患者の認識力低下を予測する方法を提供する。

【0013】

さらに、本発明は、(a)患者から生体試料を得る段階、(b)該生体試料中のp-タウ蛋白質の濃度を測定する段階、及び(c)該生体試料中のp-タウの濃度が約215pg/ml以上であれば、その患者はアルツハイマー病であると診断する段階を含む、患者のアルツハイマー病を診断する方法を提供する。

10

【0014】

本発明はまた、(a)患者から得られた生体試料中のp-タウ蛋白質の濃度を測定する段階、(b)脳室容積補正(ventricular volume correction)を使用してp-タウの濃度を調節することによって試料中のp-タウ負荷を測定する段階、(c)患者からその後収集した生体試料を使用して段階(a)及び(b)を繰り返す段階、及び(d)段階(b)で測定したp-タウ負荷を段階(c)で測定したp-タウ負荷の量と比較して、それによって患者の認識力低下をモニターする段階を含む、患者の認識力低下をモニターする方法を提供する。

20

【0015】

本発明はまた、(a)患者から得られた生体試料中のp-タウ蛋白質の濃度を測定する段階、(b)該患者にある量の医薬組成物を投与する段階、(c)患者からその後収集した生体試料を使用して段階(a)を繰り返す段階、(d)段階(a)で測定したp-タウ蛋白質の濃度を段階(c)で測定したp-タウ蛋白質の濃度と比較し、段階(a)から得られた生体試料と比較してその後収集した生体試料中のp-タウの濃度が変化していないか、又はp-タウの濃度が減少したことを検出することによって、該医薬組成物の効果をモニターする段階を含む、認知症に関連した状態を有する患者を治療するための薬剤としての医薬組成物の効果を測定する方法を提供する。

【0016】

ある態様では、本発明の方法を使用してアルツハイマー治療の必要な患者を確認することができる。たとえば、本発明の方法によって、一旦患者がアルツハイマー病を発症する可能性があると同定されたか、又はMCIを有すると同定されたか、又は認識力低下の可能性があると同定されたら、その患者にアルツハイマー又はその他の認知症を治療するための治療計画を実施することができる。アルツハイマー治療には、たとえば、患者に抗認知症薬を投与することが含まれる。抗認知症薬の非限定的な例は、抗コリンエステラーゼ阻害剤(本明細書では抗コリンエステラーゼ薬とも称する)である。

30

【0017】

また、本発明は、アルツハイマー病である患者から採取した脳脊髄液(CSF)試料におけるリン酸化タウ(p-タウ)蛋白質の濃度を測定することを含む、患者の神経変性割合を予測する方法を提供する。

40

【0018】

ある態様では、本明細書で使用したp-タウは、アミノ酸175、181、185、199、202、214、231、235、262、396、404、409、又は422でリン酸化されたタウ蛋白質を意味する。

【0019】

その他の態様では、本発明の方法で使用した生体試料は、脳脊髄液(CSF)である。

【0020】

具体的な本発明の好ましい実施形態は、以下のいくつかの好ましい実施形態のより詳細な説明及び請求の範囲によって明らかになるだろう。

50

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

Kohnken他は、AD患者と対照患者を高い精度で区別することができる、トレオニン₂₃₁でリン酸化したタウ蛋白質(p-タウ₂₃₁)の特異的な検出のために設計した免疫測定法を開発した(Kohnken他、2000、Neurosci.Lett. 287:187~190)。該グループはまた、該免疫測定法を使用して、脳脊髄液(CSF)中のp-タウの濃度が個々の患者の疾患進行と相関することを示し(Hampel他、2001、Ann.Neurol. 49:545~546)、p-タウ₂₃₁はAD進行の有望なバイオマーカーであることを示唆した。神経病理学的証拠によって、トレオニン₂₃₁におけるタウのリン酸化は、ADの病態生理の極めて初期に起こることが示された(Vincent他、1998、Neurobiol.Aging 19:287~296)。本明細書で説明したように、p-タウ₂₃₁濃度を使用してまた、アルツハイマー病を発症する可能性がある患者を、特に既に軽度認知障害(MCI)であることが診断された患者で確認することができる。

10

【0022】

実施例で示したように、軽度認知障害(MCI)患者の脳脊髄液(CSF)におけるp-タウ₂₃₁濃度は、健常な対照患者(HC)と比較して上昇している。基準点のp-タウ₂₃₁濃度(すなわち、調査開始時のp-タウ₂₃₁濃度)は、MCIの患者のミニメンタルステート検査(MMSE)スコアにおける毎年の得点低下と相関したが、一方MMSEにおける毎年の得点低下と神経変性の非特異的マーカーである総タウ(t-タウ)の濃度には相関は認められなかった(Blennow他、2001、Mol.Neurobiol. 24:87~97)。実施例で説明したこの研究のMCI患者の一部の群は、アルツハイマー病(AD)に変化した。認識力低下割合の分析と一致して、p-タウ₂₃₁濃度の増加はADへの変化と相関したが、t-タウの濃度は相関しなかった。

20

【0023】

文献によって、AD及びMCIの進行中にタウの濃度の変化を検出することはかなり困難であることがわかっている(Arai他、2000、Exp.Neural. 166:201~203、Burgerer他、2002、Neurology 59:627~629)。Reiberは、CSF蛋白質に関する総説で、脳由来蛋白質は腰椎濃度に対する脳室濃度の比が高く(たとえば、タウは1.5:1及びS-100Bは18:1)、全身由来蛋白質ではこの比は低いことを観察した(たとえば、アルブミンは1:205)(Reiber、2001、Clin.Chim.Acta. 310:173~186)。アミロイドベータ(A β)濃度は、脳室CSFよりも腰椎CSFの方が高く(1:2)、おそらく中枢及び末梢由来であることを反映しているであろう。一実施形態では、本発明は、様々な時点でのリン酸化タウ蛋白質(p-タウ)の濃度を測定する段階及び脳室容積に基づいて各時点でのp-タウの濃度を調整する段階を含む、CSF p-タウの濃度を長期的に(すなわち、時間をかけて)モニターする方法を提供する。本明細書では、濃度調整は、「脳室容積補正」と称する。

30

【0024】

脳室容積補正は、患者のCSF中のp-タウの濃度を測定し、該p-タウの濃度(pg/ml)に脳室容積(ml)を乗じて、1000で除することによって実施する。脳室容積は、たとえば、患者の核磁気共鳴映像法(MRI)画像を入手し、Fox及びFreeboroughによって報告された自動化プロトコール(1997、J.Mag.Reson.Imaging. 7:1069~1075)を使用してMRI信号強度を脳室容積に変換することによって測定した。本明細書では、調整p-タウの濃度とは、p-タウ負荷のことである。以下の実施例3で示すように、脳室容積の調整を行うとき、p-タウ₂₃₁負荷は長期間にわたって有意な群対時間の相互作用を示した。追跡試験によって、MCI患者ではp-タウ₂₃₁負荷は増加するが、対照群では変化しないことが示された。さらに、長期間データを回帰分析すると、p-タウ₂₃₁負荷変化を測定することによってp-タウ₂₃₁濃度変化の測定よりも群の構成要素の予測が著しく改善されたことが示された

40

50

。

【0025】

脳室容積補正を使用する理由は、タウの濃度は腰椎CSFよりも脳室CSFの方が高いという見解に基づく。本明細書で示したように、脳室容積補正はp-タウ₂₃₁測定にのみ有用である。したがって、A40及びp-タウ₂₃₁両方の濃度がMCIで上昇していても、脳室容積補正を適用した後は、MCI群のp-タウ負荷でのみ長期的変化(すなわち、経時的変化)が認められる。

【0026】

一実施形態では、本発明は患者の認識力低下をモニターするために脳室容積補正を使用することを含む方法を提供する。本発明には、前述及び実施例で説明したように、様々な時点で患者から得られた生体試料(好ましくはCSF)中のp-タウ負荷を測定する段階を含む。たとえば、軽度認知障害(MCI)又はアルツハイマー病(AD)などの神経疾患の診断時、及び診断後の様々な時点、たとえば、6ヶ月毎、又は1年毎に試料を採取することができる。認識力低下をモニターすることによって、医療提供者が患者がある治療によく応答するか否かを決定することが可能になる。

10

【0027】

他の実施形態では、MCI又は認知症に関連する状態を治療する間の様々な時点で、患者のp-タウの濃度を測定することができる。たとえば、p-タウ、好ましくはp-タウ₂₃₁の濃度は、抗認知症薬、たとえば抗コリンエステラーゼ薬による治療開始時に測定することができる。抗コリンエステラーゼ薬の非限定的な例には、タクリン、ドネペジル、リバスチグミン及びガランタミンが含まれる。次に、該薬剤が有効か否かを決定するために、治療期間中の様々な時点、たとえば、毎週、毎月、隔月、又はその他の選択した時点で、p-タウの濃度をモニターすることができる。有効な薬剤は、時間と共にp-タウの濃度の減少を引き起こす。或いは、p-タウの濃度が時間と共に増加しなければ、有効な薬剤として同定する。認知症に関連した状態の非限定的な例には、アルツハイマー病(AD)、前頭側頭型認知症(FTD)、血管性認知症、レビー小体認知症、又はその他の神経障害が含まれるが、それらだけには限定されない。

20

【0028】

一実施形態では、本発明はADを発症しているか、発症する可能性がある患者を確認する方法を提供する。具体的な実施形態では、該方法には患者から生体試料(好ましくはCSF試料)を採取する段階、該生体試料中のp-タウ(好ましくはp-タウ₂₃₁)濃度を測定する段階、及び該p-タウの濃度が約215pg/ml以上であればAD患者であると診断する段階が含まれる。患者は、軽度認知障害(MCI)又は任意の型の認知症、たとえば、前頭側頭型認知症(FTD)、血管性認知症、レビー小体認知症、又はその他の神経障害であることが診断された個人であることができる。或いは、患者は、AD検診を所望するか、又は必要とするが、いままでいかなる神経障害、認知症、又はMCIである診断されたことのない個人であることが可能である。

30

【0029】

他の実施形態では、本発明の方法には患者から生体試料(好ましくはCSF試料)を採取する段階、該生体試料中のp-タウ(好ましくはp-タウ₂₃₁)濃度を測定する段階、及びp-タウの濃度が約617pg/ml以上であればADを発症する可能性がある患者であると同定する段階が含まれる。この実施形態では、p-タウの濃度によって、より軽度の神経障害からADに変化する可能性がある患者が示される。たとえば、患者は本発明の方法を行う前に、MCIと診断されていることができる。

40

【0030】

他の実施形態では、本発明は患者から生体試料(好ましくはCSF試料)を採取する段階、該生体試料中のp-タウ(好ましくはp-タウ₂₃₁)濃度を測定する段階、及び該試料中のp-タウの濃度が約143pg/ml以上であればADを発症する可能性があると同定する段階を含む患者の認識力低下を予測する方法を提供する。該患者はMCIであると診断されていることが好ましい。

50

【0031】

他の実施形態では、本発明の方法には患者から生体試料（好ましくはCSF試料）を採取する段階、該生体試料中のp-タウ₂₃₁濃度を測定する段階、及び該p-タウ₂₃₁濃度と認識力低下の特定段階とを関連づける段階が含まれる。他の実施形態では、CSF脳室容積で濃度を補正することによって、p-タウ₂₃₁濃度を調整してp-タウ₂₃₁脳室負荷を測定することができ、p-タウ₂₃₁負荷を認識力低下の特定段階に関連づけることができる。

【0032】

試料がリン酸化タウ（p-タウ）蛋白質を含んでいれば、組織、細胞、又は体液などの任意の生体試料を本発明の方法で使用することができる。好ましい態様では、本発明の任意の方法で使用した生体試料は、脳脊髄液（CSF）である。CSFの試料は、当業者によって通常使用される任意の手段で収集することができる。たとえば、クモ膜下腔に斜端LP針（*abveled LP needle*）を導くために蛍光透視法を使用した腰椎穿刺によってCSFを収集することができる。

10

【0033】

リン酸化タウ蛋白質（p-タウ）の濃度は、たとえば、免疫測定法又は蛋白質結合測定法を使用して本発明の方法で測定することができる。好ましくは、p-タウ₂₃₁濃度は、本明細書で説明したように、タウ蛋白質を捕捉するサンドイッチ型酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を使用して、次にリン酸化タウ特異的抗体（たとえば、p-タウ₂₃₁に特異的な抗体であるCP9）でタウのリン酸化を検出して測定する（Kohnken 20

20

【0034】

脳室容積補正は前述のように実施して、p-タウ₂₃₁負荷を測定することができる。脳室容積は、たとえば、以下の実施例3で説明したように測定することができる。

【0035】

一実施形態では、本発明の方法を使用して、脳室p-タウ₂₃₁負荷をベースとして、患者がMCI又はADであるかを決定することができる。患者が既にMCIと診断されており、本発明の方法を使用してADに進行する状態の可能性を決定することができる場合もある。他の実施形態では、患者を追跡調査によって定期的に試験して、MCIの進行を評価することができる。

30

【0036】

本発明の方法を単独で、又は、ミニメンタルステート検査（MMSE）、全体的退化スケール（*global deterioration scale*、GDS）スコア、年齢、アミロイドベータ、心理測定検査バッテリー（Kluger 他、1999、*J. Geriatr. Psychiat. Neurol.* 12: 168~179）、ギルド記憶検査、ウェクスラー成人知能検査、核磁気共鳴映像法（MRI）及びAPOE遺伝子型を含めるがそれだけには限定されない公知の診断検査及び/又はAD若しくはMCIを診断するためのマーカー、又は認識力低下を確認するか、若しくはモニターするためのマーカーと組み合わせて使用することができる。本発明の方法を組み合わせることによって、AD、MCI及び認識力低下に関する公知の検査及びマーカーの感度を高め、擬陽性の数を減少させることができる。

40

【0037】

一実施形態では、本発明はアルツハイマー病（AD）患者の神経変性を調べる方法を提供する。ADの特徴は、特異的な神経集団の進行性損失である。局所的な神経損失の時間的順序はまだ、よくわかっていない。しかし、神経病理及び構造画像化の証拠により、嗅内皮質、海馬及び扁桃体を含めた古皮質領域は、ADにおいて最も早期に影響を受ける脳領域であることが示唆された。

【0038】

臨床病理学的研究において、核磁気共鳴画像法（MRI）をベースとして海馬容積を測定することによって、ADにおける海馬神経密度の変異は約80%を占めた。これらの発

50

見によって、*in vivo*で海馬容積を測定して、ADにおける古皮質神経変性の程度の間接的な測定として役立てることができるという知見が裏付けられる。核磁気共鳴画像法(MRI)の研究によって、ADの症状発現前の段階においても海馬の著しい萎縮が示された。海馬萎縮は、長期的MRI研究におけるADの個人内の構造的疾患進行の最も広範に研究されたマーカーである。

【0039】

一実施形態では、本発明はAD患者のCSF中のp-タウ₂₃₁濃度を測定することを含めたAD関連神経破壊の*in vivo*代用測定法を提供する。以下の実施例4で説明するように、基準点の海馬容積は、対照と比較してAD患者では有意に減少していた($p < 0.005$)。基準点におけるCSF p-タウ₂₃₁濃度は、左右海馬の萎縮速度と相関していたが、t-タウでは相関していなかった($p < 0.02$)。さらに、タウ蛋白質と基準点の海馬容積の間には有意な正の相関があった($p < 0.03$)。認識力低下割合は、海馬萎縮速度と有意な相関があった($p < 0.05$)。

10

【0040】

以下の実施例は、本発明の範囲を例示するために提供されたものであり、限定するものではない。本発明は、本発明の個々の態様を例示するものである実施形態例によって範囲を限定されることはない。実際に、前述の説明及び添付した図面から、本明細書で示して説明したものに加えて、本発明の様々な変更が当業者には明らかであろう。このような変更は、添付した請求の範囲の範囲内であるものとする。

【実施例1】

20

【0041】

軽度認知障害(MCI)患者において、CSF p-タウ₂₃₁は認識力低下と相関するMCIの様々なバイオマーカーを分析する長期研究のために、軽度認知障害(MCI)の徴候がある77人の患者を選択した。追跡調査の間に、MCI患者39人の認識力が衰退した(MCI悪化患者、ミニメンタルステート検査(MMSE)スコアの毎年の得点低下 < 0)。MMSEは、Folstein他、1975、*J. Psychiatr. Res.* 12:189~198に説明されている通りに評価した。MCI悪化患者のうち26人が可能性のあるアルツハイマー病(AD)に変化した。(NINCDS-ADRDA基準、McKhann他、1984、*Neurology* 34:939~44)。群を比較する場合は、可能性のあるADの患者55人及び健常な対照患者(HC)30人もまた分析した。AD及びHCの患者のデータは、基準点で収集した。

30

【0042】

患者を一晩絶食させ、22ゲージの斜端LP針を導入するために蛍光透視法を使用して脳脊髄液(CSF)の試料を各患者から収集した。リン酸化タウ(p-タウ)蛋白質の濃度は、Kohnken他が記載した通りに抗p-タウ₂₃₁抗体(Molecular Geriatrics Corporation, Vernon Hills, IL, USA)を使用した酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)によって測定した(Kohnken他、2000、*Neurosci. Lett.* 287:187~190)。t-タウの濃度は、Innotest hTauキット(技術番号K-1032、Innogenetics, Zwijndrecht, Belgium)を使用したELISAによって測定した。データは平均 \pm SDで表した。APOE遺伝子型は、標準方法にしたがって測定した。

40

【0043】

多重回帰モデルを作製するために、MMSEスコアの毎年の得点減少をステップワイズ多重線形回帰でモデル化した(図1)。独立変数は、基準点p-タウ₂₃₁濃度、MMSEスコア、年齢、並びに性別、2段階変数としてのAPOE遺伝子型(0対1/2 4対立遺伝子)、施設、認知機能改善薬による治療、及び追跡検査の期間である。第2の多重線形回帰モデルでは、p-タウ₂₃₁をt-タウに置き換えた。タウ蛋白質のカットオフ濃度を確立して、MCI衰退者とHCとの間を区別するために、Ronald and Nancy Reagan Research InstituteのAgging Wo

50

rking Groupの意見報告書によって推奨されたように、感度及び特異濃度を80%に設定した。(1998、Neurobiol. Aging 19:109~116)。

【0044】

患者及びHCの特徴を表1に挙げる。p-タウ₂₃₁及びt-タウの濃度は、HCよりもMCIの患者の方が高かった(p<0.001)(表1参照)。年齢が同等(p=0.27)のMCI患者(年齢63.6±4.4歳)30人及びHC30人の亜群では、基準点でのp-タウ₂₃₁濃度(年齢が同じMCI患者、430±436 pg/mL、HC、78±114 pg/mL)とt-タウの濃度の違いは変動しなかった(年齢が同じMCI患者、508±243 pg/mL、HC、247±137 pg/mL)(p<0.001)。

【0045】

【表1】

表 1

群 (患者数)	γにおける 平均年齢± SD* (範囲)	女性/男性、n	平均 MMSE スコア± SD† (範囲)	平均 CSF p- タウ ₂₃₁ 濃度、 pg/mL ± SD‡	平均 CSF t- タウの 濃度、 pg/mL ± SD§
AD (55)	71.0 ± 6.7 (53- 84)	31/24	18.0 ± 2.9 (13- 22)	710 ± 373	721 ± 352
MCI (77)	71.4 ± 7.9 (54- 87)	38/39	28.1 ± 1.8 (23- 30)	501 ± 400	578 ± 258
HC (30)	61.3 ± 10.2 (44-79)	15/15	29.3 ± 0.7 (27- 30)	78 ± 114	247 ± 137

* 群間の年齢差：AD 対 HC、p < 0.001、MCI 対 HC、p < 0.001

† 群間のMMSE スコアの差：AD 対 HC、p < 0.001、

AD 対 MCI、p < 0.001、MCI 対 HC、p < 0.001

‡ 群間のCSF p-タウ₂₃₁濃度の差：AD 対 HC、p < 0.001、

AD 対 MCI、p < 0.001、MCI 対 HC、p < 0.001

§ 群間のCSF t-タウの濃度の差：AD 対 HC、p < 0.001、

AD 対 MCI、p = 0.037、MCI 対 HC、p < 0.001

【0046】

MCI患者39人は、時間が経過すると認識力が低下し(MCI衰退者、p-タウ₂₃₁濃度、590±414 pg/mL、t-タウの濃度、611±260 pg/mL)、MCI患者38人は認識力が低下しなかった(p-タウ₂₃₁濃度、409±368 pg/mL、t-タウの濃度、544±254 pg/mL)。p-タウ₂₃₁濃度は、追跡期間中にADに変化したMCI患者(MCI変化者、617±378 pg/mL)の方が変化しなかった患者(442±412 pg/mL)よりも高かった(p=0.037)。MCI変化者(615±212 pg/mL)と非変化者(559±278 pg/mL)の間には、t-タウの濃度の差(p=0.20)は無いことが認められた。

【0047】

タウ蛋白質の濃度は、AD患者よりもMCI群の方が低かった(p-タウ₂₃₁濃度、

$p < 0.001$ 、 t -タウの濃度、 $p = 0.037$)。 p -タウ₂₃₁濃度 ($p = 0.13$) 及び t -タウの濃度 ($p = 0.26$) については、AD患者とMCI衰退者の間では差は認められなかった。群差の95%CIの限界は、 p -タウ₂₃₁濃度では -43 pg/mL から 281 pg/mL の範囲で、 t -タウの濃度では -22 pg/mL から 242 pg/mL であった。

【0048】

長期間追跡したMCI患者77人について、MMSEスコアの得点低下によって測定した平均認識力低下 \pm SDは1年当たり -1.7 ± 4.0 点であった。

【0049】

基準点のCSF p -タウ₂₃₁濃度とMCI群のMMSEスコアの毎年の得点低下の間には、単一効果分析(スピアマン $= -0.30$ 、 $p < 0.01$ 、図1)において、及び多重回帰モデルにおける共変量の制御後 ($= -0.23$ 、 $p = 0.049$) において、有意な相関が認められた。毎年のMMSEスコアの非常に大幅な得点低下の3個の外れ値を除いて、統計学的結果は変化しなかった(スピアマン $= -0.23$ 、 $p = 0.049$)。基準点におけるCSF t -タウの濃度の高さは、MMSEスコアの毎年の得点低下の大きさとは相関しなかった(スピアマン $= -0.19$ 、 $p = 0.10$)。 10

【0050】

さらに、多重回帰モデルにおいて、基準点の年齢の高さ ($= -0.31$ 、 $p < 0.01$) 及びAPOE-4保持状態 ($= -0.39$ 、 $p < 0.01$) は、認識力低下の予測変数であった。基準点のMMSE得点、性別、治療法、追跡調査の期間、又は施設は、有意量の説明力を与えなかった。 p -タウ₂₃₁、APOE-4保持状態、及び年齢のモデルによって、MMSEスコアの毎年の得点低下の分散の27%が説明された。多重回帰モデルにおいて、 p -タウ₂₃₁を t -タウで置き換えたとき、基準点の年齢 ($p < 0.01$) 及びAPOE-4保持状態 ($p < 0.001$) のみが、認識力低下の予測変数であった。 20

【0051】

Ronald and Nancy Reagan Research InstituteのAging Working Groupは、公表した意見報告書(1998、Neurobiol. Aging 19:109~116)において、ADの理想的なバイオマーカーは、AD検出の感度が80%で、その他の認知症と区別する特異性が80%であるべきであるとしている。(Ronald and Nancy Reagan Research InstituteのAging Working Group、1998、Neurobiol. Aging 19:109~116に従って設定した) これらの「事前に」選択された80%の感度及び特異性で、 p -タウ₂₃₁ (t -タウ) はMCI患者とHCを、感度82% (82%) 及び特異性87% (80%) で区別した。 p -タウ₂₃₁ (t -タウ) のカットオフ濃度は、 143 pg/mL (376 pg/mL) であった。 30

【0052】

データから、CSF p -タウ₂₃₁濃度は、HCと比較してMCI患者で上昇していることが示された。基準点における p -タウ₂₃₁濃度の高さはMCI患者のMMSEスコアの毎年の得点低下と相関したが、 t -タウは相関しなかった。認識力が衰退し、認知症を発症する患者を同定することが目的なので、その結果、認識力低下を変数として選択した。この研究のMCI患者の一部の群は、ADに変化した。認識力低下割合の分析と一致して、 p -タウ₂₃₁濃度の増加はADへの変化と相関したが、 t -タウの濃度は相関しなかった。したがって、基準点のCSF p -タウ₂₃₁が高いと、MCI患者における認識力低下が予測される。MCI患者のMMSEスコアの得点低下の危険性に対する p -タウ₂₃₁濃度の関与は、認識力低下のその他の確立された危険因子とは独立している。 40

【実施例2】

【0053】

p -タウ₂₃₁のCSF濃度によって、ADをその他の認知症から区別することができる 50

A D、前頭側頭型認知症 (F T D)、血管性認知症、レビー小体認知症、又はその他の神経障害と臨床的に診断された患者及び健常対照 192 人 (192) を選択して、前述のように C S F 中の t - タウ及び p - タウ₂₃₁ 濃度を測定した。C S F p - タウ₂₃₁ の平均濃度は、その他全ての群と比較して A D 群で有意に上昇していた。p - タウ₂₃₁ の濃度によって、感度 90.2% 及び特異性 80.0% で、A D とその他の非 A D 障害が区別された。さらに、p - タウ₂₃₁ 濃度は t - タウの濃度と比較して A D 患者を健常対照 (P = 0.03) 及び認知症患者 (P < 0.001)、特に F T D 患者 (P < 0.001) と区別する診断上の精度を改善したが、血管性認知症及びレビー小体認知症では改善しなかった。A D 患者を非 A D 疾患及び健常対照から区別するために最良の感度及び特異性をもたらす p - タウ₂₃₁ のカットオフ濃度は、約 215 p g / m l であった。したがって、p - タウ₂₃₁ C S F 濃度は約 215 p g / m l 以上で A D を非 A D 認知症から区別することができる。

10

【実施例 3】

【0054】

p - タウ₂₃₁ の脳室量は、軽度認知障害患者で増加する

正常な高齢者ボランティア 10 人及び患者 8 人 (M C I 7 人及び非常に軽度の A D 1 人) に対して、基準点及び 1 年毎に検診を行い、内科的検査 (病歴、身体検査及び臨床検査)、神経学的検査、精神医学的検査、及び神経心理学的検査、M R I、並びに腰椎穿刺 (L P) を含めた診断評価を行った。毎年の評価は、2 ヶ月間の猶予の間に完了した。

【0055】

全てボランティアである正常な高齢患者の全体的退化スケール (G D S) スコア (R e i s b e r g 他、1982、Am. J. P s y c h i a t r y 139:1136~1139 に記載されているように評価した) は、1 又は 2 であった (年齢に関係した記憶変化の主観的報告によってのみ区別された)。M C I 患者は全て G D S = 3 で、認知症ではないが、近親の情報提供者によって認識力低下が確認され、臨床的に識別可能な記憶障害があることが示された。非常に軽度の A D 患者は G D S = 4 であり、F o l s t e i n 他、1975、J. P s y c h i a t r . R e s . 12:189~198 に記載された方法を使用して測定したミニメンタルステート検査 (M M S E) = 27 であった。基準点における参加者全ての M M S E スコア 27 であった。脳の構造又は機能に影響を及ぼす病状 (たとえば、脳卒中、糖尿病、頭部外傷、鬱病) の患者は除外した。

20

30

【0056】

心理測定検査バッテリー (K l u g e r 他、1999、J. G e r i a t . P s y c h i a t . N e u r o l . 12:168~179) には、記憶の評価 (ひとまとまりの文章を直後及び 10 分後に思い出すこと、及びギルド記憶検査の対連合下位検査) 及び注意 / 精神運動速度の評価 (改訂ウェクスラー成人知能検査の数字記号置換検査) が含まれる。

【0057】

核磁気共鳴画像法 (M R I) 画像は、1.5 T G E シグナ装置を使用して撮影した。臨床 M R I 検査は、3 mm 連続アキシャル T 2 - 強調画像で脳全体を調べた。検査画像は、1.2 mm 厚断面として矢状方向で取得した 124 枚のスライス T 1 強調高速勾配エコーであった (F O V = 25 c m、N E X = 1、マトリックス = 256 x 128、T R = 35 m s、T E = 9 m s 及び F A = 60°)。画像シグナル強度は、白質強度を参照して正規化した。基準点及び追跡点の画像は、一緒に記録して、s i n c 内挿段階で標準面方向に厚さ 1.5 mm で再フォーマットした。

40

【0058】

クモ膜下 C S F を除いた脳室 C S F の基準点及び追跡点を包含するように 3 次元領域を構築した。F o x 及び F r e e b o r o u g h (1997、J. M a g . R e s o n . I m a g . 7:1069~1075) の技法にしたがって、自動化プロトコルを該領域に適用し、基準点及び追跡点において周辺の脳組織から C S F を分割した。M R I シグナル強度は、部分体積分解法を使用して C S F 量に変換した。

【0059】

50

患者を一晩絶食させ、静脈血30cc及び透明なCSF15ccを22ゲージの斜端LP針を導入するために蛍光透視法を使用して収集した。試料を4で1500rpmで10分間遠心して、0.25ccポリプロピレン管に分注し、-80で保存した。測定はいずれも臨床データを隠して行い、バッチ処理した。

【0060】

サンドイッチ型酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)を使用して、CSF中のトレオニン231でリン酸化されたタウ(p-タウ₂₃₁)を検出した。この測定法では、タウは主鎖に対する2種類の抗体、タウ-1及びCP-27で捕捉された。捕捉されたタウは、次にp-タウ₂₃₁に特異的なCP9で検出した(Kohnken他、2000、Neurosci. Lett. 287:187~190)。この測定法の検出限界は9pg/mlであった。変動係数の範囲は、6.0~10.3%(アッセイ内)及び11.6~14.4%(アッセイ外)であった。

10

【0061】

CSF A濃度は、(A-16に存在する抗原決定基に特異的な)モノクローナル抗体6E10並びにA40及びA42に対するウサギ抗血清を使用して、それぞれ2抗体サンドイッチELISAで測定した(Kohnken他、2000、Neurosci. Lett. 287:187~190)。A40及びA42の検出限界は10pg/mlであった。再現性の範囲は、8から14%(アッセイ内)及び10~18%(アッセイ外)の範囲であった。

【0062】

CSF中のp-タウ₂₃₁の負荷(ng)は、p-タウ₂₃₁濃度(pg/ml)に脳室容積(ml)を乗じ、1000で除することによって概算した。

20

【0063】

CSF測定値の患者間変動が大きいので、マン・ホイットニーのU検定を使用して比較差及び長期群相互作用を検査した。群内変化を調べるウィルコクソン符号順位検定を使用して有意な長期効果を追跡した。その他の測定としては、独立した平均用のt検定を使用して比較データを調べた。長期的影響は、追跡測定値と基準測定値の間の平均群差を使用して評価した(deltas)。徴候を示す群を予測するステップワイズ線形回帰モデルを使用して、長期的希釈補正の特有の関与を評価した。

【0064】

正常群とMIC群との間には、年齢、教育、性別、APOE遺伝子型、又は追跡調査時間の差はなかった(表2参照)。

30

【0065】

【表 2】

表 2

人口統計変数		
測定	正常群	MCI
患者数	10	8
年齢(歳)基準点	62.5±9.2	69.8±9.2
男性/女性	5/5	3/5
ApoE ϵ 4/xx	2/8	3/5
教育(年)	16.8±1.7	14.3±3.2
追跡(年)	1.3±0.4	1.3±0.2
GDS 基準点 **	1.5±0.5	3.1±0.4
GDS 追跡点 **	1.6±0.5	3.2±0.5
MMSE 基準点	29.4±0.7	28.5±1.2
MMSE 追跡点 *	29.9±0.3	27.1±3.01

*P ≤ 0.05, **P ≤ 0.01

10

20

【0066】

基準点及び追跡点の両方において、文章の直後及び経過後両方の思い出しがMCIでは減少していた($P < 0.05$)。長期的変化はいずれの神経心理学測定でも認められなかった($P > 0.05$)。MCI患者1人が、非常に軽度のADに変化した($GDS = 4$ 、 $MMSE = 30$)。

【0067】

脳室容積は、基準点($t(16) = -2.1$ 、 $p = 0.05$)及び追跡点($t(16) = -2.2$ 、 $P = 0.05$)の両方において、MCIで約40%多かった。長期的には脳室の変化は認められなかった(表3参照)。

【0068】

30

【表 3】

表 3

測定	基準点			追跡点		
	NL	MCI	差%	NL	MCI	差%
VV cc	29.7 ± 9.8	42.3 ± 15.2	42*	32.6 ± 10.3	45.7 ± 14.6	40**
Ptau231 pg/ml	160.0 ± 190.4	534.7 ± 451.8	234*	111.4 ± 158.0	563.9 ± 478.0	406**
Ptau231* VV ng	5.6 ± 9.1	19.7 ± 15.3	252**	4.7 ± 8.6	22.8 ± 17.5	385**+
Aβ 40 pg/ml	9596 ± 2317	12393 ± 2389	29*	8825 ± 2145	11876 ± 2909	35*
Aβ 40* VV ng	293.8 ± 128.8	516.1 ± 187.5	76*	285.3 ± 112.0	543.5 ± 241.5	91*
Aβ 42 pg/ml	1015.1 ± 448.3	943.7 ± 486.7	-7	1040.3 ± 413.2	903.7 ± 484.1	-13
Aβ* VV ng	29.9 ± 13.6	41.8 ± 30.3	40	31.8 ± 11.9	42.9 ± 31.1	35

VV、脳室容積、Pタウ、p-タウ₂₃₁、Aβ アミロイドペータ、cc、立法センチメートル
% Diff. MCIのNLに対する横断差、横断効果は*P≤0.05、**P≤0.01、
長期効果：+ = P≤0.05

【0069】

MCI群におけるp-タウ₂₃₁濃度は、基準点(U=14.0、P<0.05、n=18)及び追跡点(U=6.0、p<0.01、n=18、表3参照)とも増加していた。MCIにおけるA₄₀濃度はまた、基準点(U=13.0、P<0.05、n=18)及び追跡点(U=17.0、p<0.01、n=18)とも有意に増加していた。A₄₂濃度は、群間で差はなかった。長期的変化はいずれのCSF濃度測定値でも認められなかった(P>0.05)。

【0070】

MCI群におけるp-タウ₂₃₁負荷は、基準点(U=11、P<0.01、n=18)及び追跡点(U=6、p=0.001、n=18)とも増加していた。MCI群におけるA₄₀負荷は、基準点(U=15、P<0.05、n=18)及び追跡点(U=9、p<0.01、n=18)とも有意に増加していたが、A₄₂負荷は増加していなかった。長期的計画では、p-タウ₂₃₁負荷のみ時間の相互作用による有意な群が認められた(U=14.0、P<0.05、n=18)。追跡検査では、MCI群で有意なp-タウ₂₃₁負荷増加が示された(Z=-2.1、p<0.05、n=8)。対照群では、長

【0071】

長期的なp-タウ負荷及びp-タウの濃度の変化は、2階層的線形回帰モデルを使用して直接比較し、徴候のある群を予測した(逆順の入力)。第1の入力段階と比較して、delta p-タウ負荷は群の構成に関係した(R²=0.37、(F[1,16]=9.5、P<0.01)。第2段階と比較して、delta p-タウ負荷は、delta p-タウの濃度によって説明される分散を固有に増大させた(R²変化=0.28、(F[1,15]=7.3、P<0.05)。

【0072】

比較データによって、AD病理の2つのマーカー(p-タウ₂₃₁及びA₄₀)はM

C Iで上昇していることが示された。脳室の大きさにおける変化を修正して検出すると、長期的に、 p -タウ₂₃₁のみがMCIで増加する。

【実施例4】

【0073】

AD患者のCSF中の p -タウ₂₃₁

NINCDS-ADRDA基準によって可能性のあるADであると臨床的に診断された患者22人を選択した。基準点MRI測定値を比較するために、健康なボランティア21人を選択した。患者は、ドイツ、ミュンヘンのLudwig-Maximilian大学アルツハイマー記念センター及び老年精神医学部認知症及び画像研究科から採用した。患者の特徴を表4に挙げる。

【0074】

【表4】

表4：患者の特徴

群	年齢(歳) 平均 [SD] ^a /範囲	f/m ^b	開始時の年齢 平均 [SD] / 範囲	MMSE 平均 [SD] ^c /範囲
健常対照 (21)	60.8 [± 8.5] 50-79	11/10		29.4 [± 0.7] 28-30
AD患者 (22)	67.8 [± 7.9] 53-78	13/9	65 [± 7] 52-74	23.1 [± 4.0] 14-29

a - 群間の差、 $t = 2.8$ 、41 df、 $p < 0.01$

b - 群間の差なし、 $\chi^2 = 0.20$ 、1 df、 $p = 0.66$

c - 群間の差、マン・ホイットニー-U = 6.5、 $p < 0.001$

【0075】

AD患者における認知障害は、ミニメンタルステート検定(MMSE)を使用して評価した。3人の患者が中等度($10 \leq \text{MMSE} < 20$)の認知症で、19人の患者が軽度($\text{MMSE} \geq 20$)の認知症であった。AD患者20人をMRIで2回調べ、AD患者2人は3回MRIスキャンを行った。AD患者では、観察期間の長さは、11.3ヶ月から41.0ヶ月の範囲であった(平均18.4ヶ月、SD9.4)。スキャンの平均間隔は、17.8ヶ月(SD9.2)で、11.0ヶ月と41.0ヶ月の間の範囲であった。

【0076】

AD患者及び対照における著しい併病は、病歴、身体検査及び神経学的検査、心理学的検査、胸部X線、ECG、EEG、脳MRI、及び臨床検査(全血球数、沈降速度、電解質、グルコース、血中尿素窒素、クレアチニン、肝臓関連酵素、コレステロール、HDL、トリグリセリド、抗核抗体、リュウマチ因子、VDR L、HIV、血清B12、葉酸、甲状腺機能試験及び尿検査)によって除外した。AD患者2人が軽度の高血圧であったが、糖尿病の患者はいなかった。1人の患者を除いて、AD患者全ては臨床的追跡期間中、従来技術の抗認知症治療を受けた。治療を受けた21人の患者の中で、15人はアセチルコリン-エステラーゼ阻害剤で治療を受け、残りの6人の患者は、アカチノール、イチョウ(Ginkgo biloba)又はその他の対症性向知性物質を含めたその他の薬剤で治療を受けた。患者又は委任状保持者は全て、臨床研究及び調査のためにMRI、腰椎

10

20

30

40

50

穿刺及び神経心理学的評価を受ける同意書に署名した。プロトコールは、ドイツ、ミュンヘン、Ludwig-Maximilian大学医学部倫理評議委員会によって承認された。

【0077】

MRI検査は、1.5T Siemens Magnetom Vision MRI スキャナー (Siemens, Erlangen, Germany) で実施した。患者は全て、容積T1強調矢状方向MRI操作 (a volumetric T1 weighted sagittal oriented MRI sequence) で検査した (TR = 11.6 ms、TE = 4.9 ms、解像度 = 0.94 × 0.94 × 1.2 mm)

10

【0078】

画像の前処理及び分割は、カナダ、ケベック州、モントリオールのMontreal Neurological Institute、McConnell Brain Imaging Centerで実施した。画像は全て、Silicon Graphics作業所 (Silicon Graphics, Mountain View, CA, USA) に送った。容積測定を行う前に、MRI量全ての画像強度不均一性を補正し、Talairach atlasをベースにして定位線形変換によって座標に変換し、1mmのボクセルグリッドに再度抽出した。画像強度を補正して、MR画像に存在するノイズのほとんどを回復した。この前処理によって、容積測定の評価者間及び評価者自身の信頼性が高まり、全体的脳萎縮の影響が修正される。これは、長期的な一連のデータを分析する場合、より全体的な萎縮によって追跡時に測定値信頼性が減少すると、系統的で非生物学的な個体内の影響が引き起こされるので、特に重要である。

20

【0079】

容積分析は、Brain Imaging Centerで開発された双方向ソフトウェアパッケージDISPLAYで実施した。このプログラムによって、冠状方向、矢状方向及び水平方向の容積の視覚化及び分割が可能である。

【0080】

HC分割のために使用した解剖学的境界は、以前に詳細に説明されている。図2は、海馬の位置及び形態を示す。簡単に言うと、以下の方法を使用した。

【0081】

HCの最後部は、HCの尾側から吻側に及ぶ側脳室 (TLV) の三角部の下内側の灰質が初めて出現するところとして定義される。HC尾部の側面境界は、TLVであった。内側については、HCの境界は白質によって同定された。さらに前部に移動すると、Andreas Retzius回、小帯回、及び脳弓脚の灰質からHC灰質を区別するために、HCの上部及び内側の境界を任意境界で定義した。この点のHCの下部境界は、再度白質によって同定された。

30

【0082】

HCの尾部及び体部の両方には、HCの上側部の白質帯、海馬采が含まれた。海馬体における4個のCA領域の間に位置する歯状回は、CA領域及び海馬台と共に含まれる。この点の側部境界は、側脳室の下角によって同定された。四丘体槽は、HCの上内側境界を定義する。

40

【0083】

側部を同定する最も重要な構造、HC頭部の前部及び上部の境界は、側脳室及び槽の下角の鉤溝である。HC頭部の前部境界を同定するために、冠状断の他に、矢状断及び水平断を使用した。

【0084】

評価者間信頼性は、5種類の同じMRI画像を独立して測定した4種類の評価を使用して評価した。評価間の変動係数は、左右海馬について、1.8%と2.2%との間であった。級内相関係数は、左右海馬について、0.94と0.86との間であった。評価者内信頼性は、1評価者が今までに評価を行っていない5種類のMRI画像内で5種類の同じ

50

M R I 画像を 4 回測定することによって決定した。評価間の変動係数は、左右海馬について、2.2%と2.4%との間であった。級内相関係数は、左右海馬について、0.91と0.94との間であった。

【0085】

C S F 試料は、腰椎穿刺によって採取し、すぐに処理した。さらに検討するまで、一定量を - 80 で保存した。詳細な C S F プロトコールは、既に記載した。

【0086】

タウ蛋白質の濃度は、前述のように酵素結合免疫吸着測定法 (E L I S A) を使用して測定した。

【0087】

海馬及び扁桃容積の差を、スチューデント t 検定を使用して群間 (A D 及び対照) で比較した。年齢の潜在的影響を制御するために、群間の海馬容積の差は、従属変数として容積を、予測変数として年齢及び徴候を用いて多重回帰分析を使用して評価した。

10

【0088】

左右海馬萎縮の程度は、S A S 8.02 Proc Mixedソフトウェア (S A S I n s t i t u t e I n c . , C a r y , N C , U S A) を使用して、混合効果回帰モデルで測定した。第1段階では、それぞれの容積 (左右海馬) は、混合効果回帰条件によって予測し、時間による患者と患者の量の違いを説明するためにランダム効果ターム (r a n d o m e f f e c t t e r m) を取り入れたランダムトレンドモデル (r a n d o m t r e n d m o d e l) 。 r a n d o m t r e n d モデルは、各患者の容積変化を以下のように傾斜及び中断によってパラメータ化された直線に概念化する。傾斜は、患者の萎縮速度を示し、中断は患者の基準点容積を示す。個々の傾斜及び中断は、平均及び分散が分かっている正規母集団の無作為標本と見なす。個々の傾斜は、逐次制限付き最尤法によって決定し、個々の変化割合を決定するために標本全体の情報を考慮した。これらのモデルから、海馬容積の時間関連変化の個々の変量回帰係数を得た。第2の段階では、他の条件をランダム効果モデルに含めて、基準点容積及び個々の容積の変化割合に対する p - タウ_{2 3 1} 濃度の影響を明らかにした。他の r a n d o m t r e n d モデルを使用して、M M S E スコアにおける個々の低下割合を測定した。

20

【0089】

スピアマン順位相関及びピアソンの積率相関係数を相関分析のために使用した。

30

【0090】

海馬容積は、対照と比較して A D 患者では有意に減少していた (比較全てについて $p < 0.003$) 。これらの効果は、多重回帰モデルを使用して群間の年齢差を調整した後も有意なままであった ($p < 0.05$) 。海馬容積を表 5 に示す。A D 群では、p - タウ_{2 3 1} 濃度は 729.6 (S D 404.3) p g / m l で、t - タウの濃度は 608.1 (S D 314.6) p g / m l であった。A D 患者の年間萎縮速度は、左右海馬とも約 14 % であった (表 6) 。

【0091】

【表 5】

表 5: 海馬容積

領域	健常対照 (n = 21)	AD 患者 (n = 22)	差 % AD 対 対照
左海馬	3158.5 [SD 582.4]	2267.2 [SD 640]	-28%*
右海馬	3328.0 [SD 556.4]	2262.7 [SD 651]	-32%*

10

mm³ で表した左右扁桃体及び海馬の平均 [± SD] 容積

* - 年齢調整後の AD 患者と対照との間の有意差 (p < 0.001)

【 0 0 9 2 】

20

【表 6】

表 6: AD 患者における海馬容積の萎縮速度
(n = 22)

領域	年間萎縮速度 %
左海馬	-13.8 [SD 5.2]*
右海馬	-14.3 [SD 5.7]*

30

random trend モデル測定に基づく海馬容積の年間萎縮速度平均 [± SD]

* - ゼロ傾斜からの有意差、p < 0.001

40

【 0 0 9 3 】

左海馬 (p - タウ_{2 3 1}: ベータ = 0.65、p < 0.002、t - タウ: ベータ = 0.50、p < 0.01) 及び右海馬 (p - タウ_{2 3 1}: ベータ = 0.63、p < 0.001、t - タウ: ベータ = 0.46、p < 0.03) の基準容積に対して、p - タウ_{2 3 1} 及び t - タウの有意な影響が見られ、基準点海馬容積の高さに対応してタウ蛋白質の濃度が高くなった (図 3)。p - タウ_{2 3 1} 濃度の増加は、左海馬 (ベータ = -0.36、p < 0.001) 及び右海馬 (ベータ = -0.31、p < 0.02) の萎縮速度の高さと有意に相関した (図 4)。t - タウの濃度は、萎縮速度とは相関しなかった。MMSE スコアの平均低下割合は、AD では 1 年当たり -1.32 (SD 1.05) であった。MMSE スコアの低下割合の大きさは、左右海馬容積の萎縮速度の高さと有意に相関した (r h

50

$\rho = 0.52$ 及び 0.47 、 $p < 0.05$)。タウ蛋白質は、基準 M M S E スコア又は A D 患者の M M S E スコアの低下割合には影響を及ぼさなかった。

【0094】

年齢は A D における萎縮速度又は A D 及び健常対照における基準容積に影響を及ぼさなかった。基準 M M S E スコア、開始時の年齢及び疾患期間は、A D 患者における基準容積又は容積低下割合に影響を及ぼさなかった。治療(「治療無し」、「アセチルコリンエステラーゼ阻害剤」、「その他の薬剤」として識別)は、A D における M M S E スコア低下又は萎縮速度に影響を及ぼさなかった。年齢、開始時の年齢又は疾患期間又は基準時の M M S E スコアは、A D の t - タウ及び p - タウ₂₃₁ C S F 濃度に影響を及ぼさなかった。

10

【0095】

患者及び対照群の性別分布は一致させたが、年齢は異なった(表4)。

【0096】

データから、タウ蛋白質の基準点濃度は海馬の基準点の容積に有意な影響を及ぼし、p - タウ₂₃₁ は時間が経過すると海馬萎縮の進行に有意に影響を及ぼすことが示される。これらの結果は、C S F 中のタウ蛋白質の濃度は、構造 M R I で視覚化したその後の形態学的疾患進行の主要な決定要素である A D の軸索破壊及びニューロン破壊の程度に影響を及ぼし得るといふ仮説と合致する。

【0097】

p - タウ₂₃₁ 濃度によって、その後の海馬萎縮速度が予測され、個々の萎縮速度における約 20% の変動を説明することができる。t - タウの濃度ではその後の萎縮速度は予測できなかった。所与の期間の神経変性程度によって、その後の期間における神経損失割合を高く予測することができる。しかし、M R I における海馬萎縮によって A D における海馬の神経細胞数変動の 80% が明らかになったので、A D における神経損失割合は M R I に基づいた萎縮測定によって *in vivo* で評価することができる。このことに基づいて、p - タウ₂₃₁ 濃度と海馬萎縮速度の間の有意な相関によって、p - タウ₂₃₁ の C S F 濃度は、次に、その後の神経損失及び部分的萎縮の割合を決定する A D における神経破壊程度の状態マーカーとして使用できることが示唆される。

20

【0098】

前記の開示は本発明のある具体的な実施形態を強調しており、それらに相当する変更及び改変は全て、添付の請求の範囲で説明したように、本発明の精神及び範囲内であることを理解されたい。

30

【図面の簡単な説明】

【0099】

【図1】長期的研究で認められた軽度認知障害(M C I)患者77人の基準点の C S F 中の p - タウ₂₃₁ の濃度と M M S E スコアの毎年の得点減少の関係を示した図である。

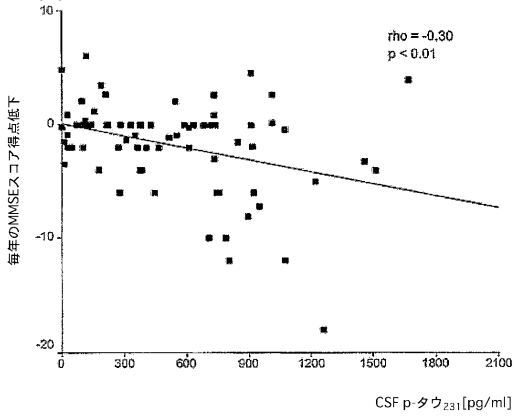
【図2】左のパネルは、右海馬(h c)及び扁桃体(a g)の両方の位置がわかる矢状方向の定量 M R I において、両構造を線で囲って示した図である。右のパネルは、線で囲った右海馬及び扁桃体を右前上部から見た図である。示された M R I 画像は、A D 患者から得られたものである。したがって、海馬頭部及び扁桃体、特に図の右側は、重度の萎縮が見られる。

40

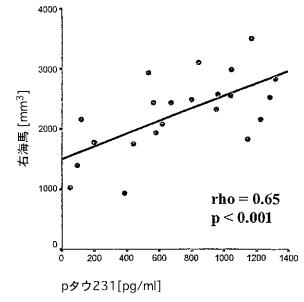
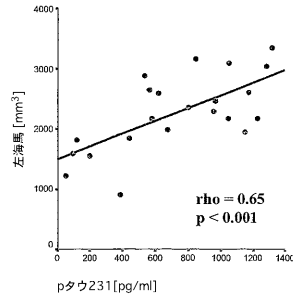
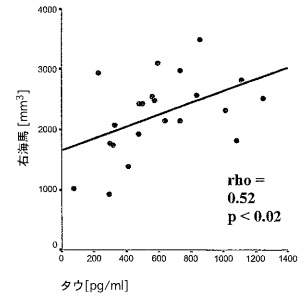
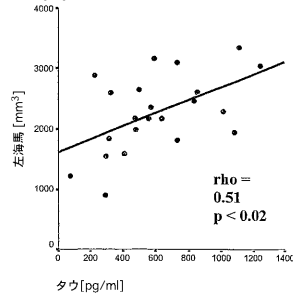
【図3】C S F タウ蛋白質の濃度(p g / m l)の高さは A D 患者の左右海馬の基準点容積(m m³)の大きさと相関することを示した図である。

【図4】基準点の C S F p - タウ₂₃₁ 濃度(p g / m l)の高さが A D 患者の混合効果回帰モデルから得られた右海馬の毎年の萎縮速度(m m³ / 年)の高さと相関することを示した図である。

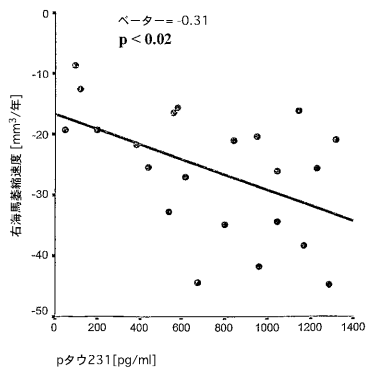
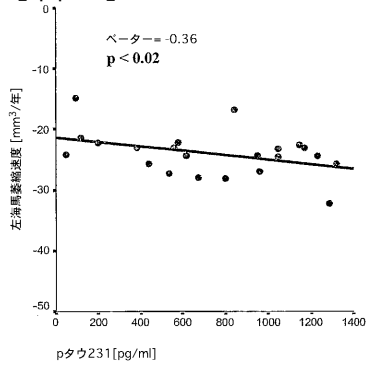
【図 1】



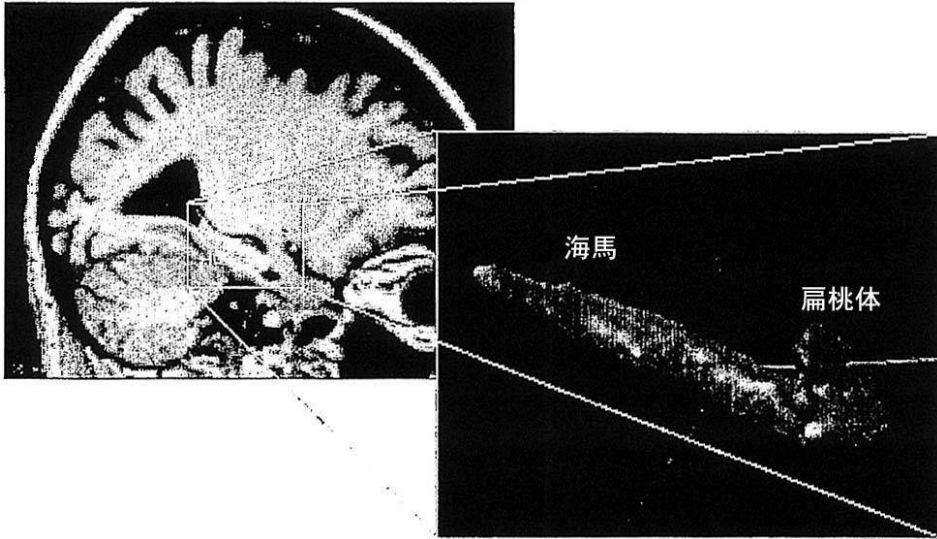
【図 3】



【図 4】



【 図 2 】



フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 カークマン、ダニエル

アメリカ合衆国、イリノイ、レイク ビュー、 クレミン ドライブ 2 1

(72) 発明者 ジョン エフ .、デベルナルディス

アメリカ合衆国、イリノイ、リンデンハースト、 コロニー アベニュー 2 5 0 0

(72) 発明者 レイモンド、ジンコウスキー

アメリカ合衆国、イリノイ、ノースブルック、 チェストナット ロード 1 0 1

(72) 発明者 ハラルド、ユルゲン、ハムペル

ドイツ連邦共和国、ミュンヘン、 ヴェシュテンリーデルシュトラッセ 2 1

F ターム(参考) 2G045 AA40 DA20 DA36 FB01 FB03

4C084 AA17 NA20 ZA15

专利名称(译)	用于预测患有轻度认知障碍 (MCI) 的受试者是否发展阿尔茨海默氏病的方法		
公开(公告)号	JP2006517650A	公开(公告)日	2006-07-27
申请号	JP2004551856	申请日	2003-11-07
[标]申请(专利权)人(译)	应用神经解决方案		
申请(专利权)人(译)	应用神经解决方案		
[标]发明人	カークマンダニエル ジョンエフデベルナルディス レイモンドジンコウスキー ハラルドユルゲンハムベル		
发明人	カークマン、ダニエル ジョン エフ、デベルナルディス レイモンド、ジンコウスキー ハラルド、ユルゲン、ハムベル		
IPC分类号	G01N33/53 A61K45/00 A61P25/28 G01N33/15 G01N33/50 A61B A61B5/16 G01N33/48 G01N33/567		
CPC分类号	A61B5/16 A61B5/4064 A61B5/4088 A61P25/28 G01N33/53		
FI分类号	G01N33/53.D A61K45/00 A61P25/28 G01N33/15.Z G01N33/50.Z		
F-TERM分类号	2G045/AA40 2G045/DA20 2G045/DA36 2G045/FB01 2G045/FB03 4C084/AA17 4C084/NA20 4C084/ZA15		
代理人(译)	池田幸		
优先权	60/424628 2002-11-07 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了用于诊断患者的轻度认知障碍 (MCI) 的方法和用于预测患有MCI的患者的认知衰退的方法。本发明还提供了预测MCI患者是否患有阿尔茨海默病 (AD) 的方法。

群 (患者数)	yにおける平均年齢 ± SD* (範囲)	女性/男性、n	平均 MMSE スコア ± SD† (範囲)	平均 CSF p-タウ ²³¹ 濃度、pg/mL ± SD†	平均 CSF t-タウの濃度、pg/mL ± SD‡
AD (55)	71.0 ± 6.7 (53-84)	31/24	18.0 ± 2.9 (13-22)	710 ± 373	721 ± 352
MCI (77)	71.4 ± 7.9 (54-87)	38/39	28.1 ± 1.8 (23-30)	501 ± 400	578 ± 258
HC (30)	61.3 ± 10.2 (44-79)	15/15	29.3 ± 0.7 (27-30)	78 ± 114	247 ± 137