

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5695075号
(P5695075)

(45) 発行日 平成27年4月1日(2015.4.1)

(24) 登録日 平成27年2月13日(2015.2.13)

(51) Int.Cl.		F I	
GO 1 N 33/92	(2006.01)	GO 1 N 33/92	A
GO 1 N 33/68	(2006.01)	GO 1 N 33/68	
GO 1 N 33/50	(2006.01)	GO 1 N 33/50	Z
GO 1 N 33/15	(2006.01)	GO 1 N 33/15	Z

請求項の数 24 (全 27 頁)

(21) 出願番号	特願2012-539625 (P2012-539625)	(73) 特許権者	506137147
(86) (22) 出願日	平成23年6月23日(2011.6.23)		エーザイ・アール・アンド・ディー・マネ
(86) 国際出願番号	PCT/JP2011/064487		ジメント株式会社
(87) 国際公開番号	W02012/053255		東京都文京区小石川四丁目6番10号
(87) 国際公開日	平成24年4月26日(2012.4.26)	(74) 代理人	100088155
審査請求日	平成25年5月15日(2013.5.15)		弁理士 長谷川 芳樹
(31) 優先権主張番号	61/424885	(74) 代理人	100128381
(32) 優先日	平成22年12月20日(2010.12.20)		弁理士 清水 義憲
(33) 優先権主張国	米国(US)	(74) 代理人	100126653
(31) 優先権主張番号	特願2010-282938 (P2010-282938)		弁理士 木元 克輔
(32) 優先日	平成22年12月20日(2010.12.20)	(72) 発明者	佐藤 義明
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エ
(31) 優先権主張番号	特願2010-235203 (P2010-235203)		ーザイ株式会社筑波研究所内
(32) 優先日	平成22年10月20日(2010.10.20)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルツハイマー病又は軽度認知症のバイオマーカー

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

アルツハイマー病治療剤の候補物質の効果を評価する方法であって、
非ヒト動物の血中デスモステロールレベルを測定する工程と、
当該非ヒト動物に候補物質を投与する工程と、
候補物質投与後の非ヒト動物の血中デスモステロールレベルを測定する工程と、
前記候補物質投与後の非ヒト動物の血中デスモステロールレベルが前記候補物質投与前のレベルと比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病治療に有効である可能性があるとの指標を提供する工程と、
を含む、前記方法。

【請求項2】

アルツハイマー病治療剤の候補物質の効果を評価する方法であって、
第一の非ヒト動物の血中デスモステロールレベルを測定する工程と、
第二の非ヒト動物に候補物質を投与する工程と、
候補物質投与後の第二の非ヒト動物の血中デスモステロールレベルを測定する工程と、
前記候補物質投与後の第二の非ヒト動物の血中デスモステロールレベルが、候補物質を投与されていない第一の非ヒト動物の血中デスモステロールレベルと比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病治療に有効である可能性があるとの指標を提供する工程と、
を含む、前記方法。

10

20

【請求項 3】

アルツハイマー病治療剤の候補物質の効果を評価する方法であって、
候補物質投与前の被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベルを測定する工程と、
候補物質投与後の被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベルを測定する工程と、

前記候補物質投与後の被験者の血中デスモステロールレベルが前記候補物質投与前の血中デスモステロールレベルと比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病治療に有効である可能性があるとの指標を提供する工程と、
を含む、前記方法。

10

【請求項 4】

アルツハイマー病の検出を補助するための方法であって、
被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベルを測定する工程と、
当該被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病である可能性があるとの指標を提供する工程と、
を含む、前記方法。

【請求項 5】

アルツハイマー病治療剤の候補物質の治療効果を期待できる患者を選択する方法であって、
被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベルを測定する工程と、
当該被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病治療剤の候補物質を投与すべき患者であるとの指標を提供する工程と、
を含む、前記方法。

20

【請求項 6】

アルツハイマー病治療剤の候補物質の治療効果を予測する方法であって、
被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベルを測定する工程と、
当該被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病治療剤の候補物質が有効である可能性があるとの指標を提供する工程と、
を含む、前記方法。

【請求項 7】

アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法であって、
非ヒト動物の血中デスモステロールレベル及びアミロイドベータレベルを測定する工程と、

30

当該非ヒト動物に候補物質を投与する工程と、
候補物質投与後の非ヒト動物の血中デスモステロールレベル及びアミロイドベータレベルを測定する工程と、

前記候補物質投与後の非ヒト動物の血中デスモステロールレベルが前記候補物質投与前のレベルと比較して上昇しており、かつ、前記候補物質投与後の非ヒト動物の血中 $A_{\beta} - 42$ 又は $A_{\beta} - 42 / A_{\beta} - 40$ が前記候補物質投与前と比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標を提供する工程と、
を含む、前記方法。

40

【請求項 8】

アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法であって、
第一の非ヒト動物の血中デスモステロールレベル及びアミロイドベータレベルを測定する工程と、

第二の非ヒト動物に候補物質を投与する工程と、
候補物質投与後の第二の非ヒト動物の血中デスモステロールレベル及びアミロイドベータレベルを測定する工程と、

前記候補物質投与後の第二の非ヒト動物の血中デスモステロールレベルが、候補物質を

50

投与されていない第一の非ヒト動物の血中デスモステロールレベルと比較して上昇しており、かつ、前記候補物質投与後の第二の非ヒト動物の血中 A_{x-42} 又は A_{x-42} / A_{x-40} が、候補物質を投与されていない第一の非ヒト動物の血中 A_{x-42} 又は A_{x-42} / A_{x-40} と比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標を提供する工程と、を含む、前記方法。

【請求項 9】

アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法であって、候補物質投与前の被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル及びアミロイドベータレベルを測定する工程と、

10

候補物質投与後の被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル及びアミロイドベータレベルを測定する工程と、

前記候補物質投与後の被験者の血中デスモステロールレベルが前記候補物質投与前の血中デスモステロールレベルと比較して上昇しており、かつ、前記候補物質投与後の被験者の血中 A_{x-42} 又は A_{x-42} / A_{x-40} が前記候補物質投与前と比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標を提供する工程と、

を含む、前記方法。

【請求項 10】

アルツハイマー病又は軽度認知症の検出を補助するための方法であって、

20

被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル及びアミロイドベータレベルを測定する工程と、

当該被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、かつ、前記被験者の血中 A_{x-42} 又は A_{x-42} / A_{x-40} が基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症である可能性があるとの指標を提供する工程と、

を含む、前記方法。

【請求項 11】

アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の治療効果を期待できる患者を選択する方法であって、

30

被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル及びアミロイドベータレベルを測定する工程と、

当該被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、かつ、前記被験者の血中 A_{x-42} 又は A_{x-42} / A_{x-40} が基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質を投与すべき患者であるとの指標を提供する工程と、

を含む、前記方法。

【請求項 12】

アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の治療効果を予測する方法であって、

40

被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル及びアミロイドベータレベルを測定する工程と、

当該被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、かつ、前記被験者の血中 A_{x-42} 又は A_{x-42} / A_{x-40} が基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質が有効である可能性があるとの指標を提供する工程と、

を含む、前記方法。

【請求項 13】

アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法であって、

非ヒト動物の血中デスモステロールレベル、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレ

50

ベルを測定する工程と、

当該非ヒト動物に候補物質を投与する工程と、

候補物質投与後の非ヒト動物の血中デスモステロールレベル、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

前記候補物質投与後の非ヒト動物の血中デスモステロールレベルが前記候補物質投与前の血中デスモステロールレベルと比較して上昇しており、前記候補物質投与後の非ヒト動物の血中 $A \times - 4 2$ 又は $A \times - 4 2 / A \times - 4 0$ が前記候補物質投与前と比較して上昇しており、かつ、前記候補物質投与後の非ヒト動物の血中ゲルゾリンレベルが前記候補物質投与前の血中ゲルゾリンレベルと比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標を提供する工程と

10

を含む、前記方法。

【請求項 1 4】

アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法であって、

第一の非ヒト動物の血中デスモステロールレベル、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

第二の非ヒト動物に候補物質を投与する工程と、

候補物質投与後の第二の非ヒト動物の血中デスモステロールレベル、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

前記候補物質投与後の第二の非ヒト動物の血中デスモステロールレベルが、候補物質を投与されていない第一の非ヒト動物の血中デスモステロールレベルと比較して上昇しており、前記候補物質投与後の第二の非ヒト動物の血中 $A \times - 4 2$ 又は $A \times - 4 2 / A \times - 4 0$ が、候補物質を投与されていない第一の非ヒト動物の血中 $A \times - 4 2$ 又は $A \times - 4 2 / A \times - 4 0$ と比較して上昇しており、かつ、前記候補物質投与後の第二の非ヒト動物の血中ゲルゾリンレベルが、候補物質を投与されていない第一の非ヒト動物の血中ゲルゾリンレベルと比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標を提供する工程と、

20

を含む、前記方法。

【請求項 1 5】

アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法であって、

候補物質投与前の被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

候補物質投与後の被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

前記候補物質投与後の被験者の血中デスモステロールレベルが前記候補物質投与前の血中デスモステロールレベルと比較して上昇しており、前記候補物質投与後の被験者の血中 $A \times - 4 2$ 又は $A \times - 4 2 / A \times - 4 0$ が前記候補物質投与前と比較して上昇しており、かつ、前記候補物質投与後の被験者の血中ゲルゾリンレベルが前記候補物質投与前の血中ゲルゾリンレベルと比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標を提供する工程と、

30

40

を含む、前記方法。

【請求項 1 6】

アルツハイマー病又は軽度認知症の検出を補助するための方法であって、

被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

当該被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、前記被験者の血中 $A \times - 4 2$ 又は $A \times - 4 2 / A \times - 4 0$ が基準値と比較して低下しており、かつ、当該被験者の血中ゲルゾリンレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症である可能性があるとの指標を提供する工程と、

を含む、前記方法。

50

【請求項 17】

アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の治療効果を期待できる患者を選択する方法であって、

被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

当該被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、前記被験者の血中 A_{x-42} 又は A_{x-42} / A_{x-40} が基準値と比較して低下しており、かつ、当該被験者の血中ゲルゾリンレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質を投与すべき患者であるとの指標を提供する工程と、

10

を含む、前記方法。

【請求項 18】

アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の治療効果を予測する方法であって、

被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

当該被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、前記被験者の血中 A_{x-42} 又は A_{x-42} / A_{x-40} が基準値と比較して低下しており、かつ、当該被験者の血中ゲルゾリンレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質が有効である可能性があるとの指標を提供する工程と、

20

を含む、前記方法。

【請求項 19】

アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法であって、

非ヒト動物の血中デスモステロールレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

当該非ヒト動物に候補物質を投与する工程と、

候補物質投与後の非ヒト動物の血中デスモステロールレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

前記候補物質投与後の非ヒト動物の血中デスモステロールレベルが前記候補物質投与前の血中デスモステロールレベルと比較して上昇しており、かつ、前記候補物質投与後の非ヒト動物の血中ゲルゾリンレベルが前記候補物質投与前の血中ゲルゾリンレベルと比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標を提供する工程と、

30

を含む、前記方法。

【請求項 20】

アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法であって、

第一の非ヒト動物の血中デスモステロールレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

第二の非ヒト動物に候補物質を投与する工程と、

候補物質投与後の第二の非ヒト動物の血中デスモステロールレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

40

前記候補物質投与後の第二の非ヒト動物の血中デスモステロールレベルが、候補物質を投与されていない第一の非ヒト動物の血中デスモステロールレベルと比較して上昇しており、かつ、前記候補物質投与後の第二の非ヒト動物の血中ゲルゾリンレベルが、候補物質を投与されていない第一の非ヒト動物の血中ゲルゾリンレベルと比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標を提供する工程と、

を含む、前記方法。

【請求項 21】

アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法であって、

50

候補物質投与前の被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

候補物質投与後の被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

前記候補物質投与後の被験者の血中デスモステロールレベルが前記候補物質投与前の血中デスモステロールレベルと比較して上昇しており、かつ、前記候補物質投与後の被験者の血中ゲルゾリンレベルが前記候補物質投与前の血中ゲルゾリンレベルと比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があると指標を提供する工程と、

を含む、前記方法。

10

【請求項 2 2】

アルツハイマー病又は軽度認知症の検出を補助するための方法であって、

被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

当該被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、かつ、当該被験者の血中ゲルゾリンレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症である可能性があると指標を提供する工程と、

を含む、前記方法。

【請求項 2 3】

アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の治療効果を期待できる患者を選択する方法であって、

20

被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

当該被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、かつ、当該被験者の血中ゲルゾリンレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質を投与すべき患者であるとの指標を提供する工程と、

を含む、前記方法。

【請求項 2 4】

アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の治療効果を予測する方法であって

30

、
被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル、及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

当該被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、かつ、当該被験者の血中ゲルゾリンレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質が有効である可能性があると指標を提供する工程と、

を含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は、アルツハイマー病又は軽度認知症のバイオマーカーに関する。より詳細には、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法、アルツハイマー病又は軽度認知症の診断を補助する方法及びアルツハイマー病又は軽度認知症を診断する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

バイオマーカーは疾患の進行を診断及び監視するのに非常に有用であり、患者の選別、副作用の監視、適切な治療の選択の支援及び新薬の発見にとって重要である。アルツハイマー病では、脳脊髄液の A β （アミロイドベータ）1 - 42 及びリン酸化タウタンパク質

50

が、現在、最も有用なバイオマーカーと考えられている（非特許文献 1 及び 2）。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献 1】Ibach et al., "Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid in Alzheimer patients, disease controls and an age-matched random sample", Neurobiol. Aging., 2006; vol.27 (no.9): p.1202-1211.

【非特許文献 2】Bouwman et al., "CSF biomarker levels in early and late onset Alzheimer's disease", Neurobiol. Aging., 2009; vol.30 (no.12): p.1895-1901.

【非特許文献 3】Koelsch et al. "Alterations of cholesterol precursor levels in Alzheimer's disease", Biochim. Biophys. Acta., 2010; vol.1801 (no.8): p.945-950

10

【非特許文献 4】Guentert et al., "Plasma Gelsolin is Decreased and Correlates with Rate of Decline in Alzheimer's Disease", J. Alzheimer's Dis., 2010; vol. 21 (no.2): p.585-596.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

しかしながら、上記バイオマーカーでは、脳脊髄液を用いる必要があり、特にアルツハイマー病態の経時変化をモニタリングする際にその都度脳脊髄液を採集することは患者への負担が大きく、より低侵襲性の血液等でのバイオマーカーが求められている。

20

【課題を解決するための手段】

【0005】

デスモステロールは、コレステロールの前駆体である。アルツハイマー病ではコレステロール代謝の異常が起きていると考えられ、アルツハイマー病患者では血漿中のデスモステロールレベルは変化しないものの、脳脊髄液中のデスモステロールレベルが高齢健常者と比較して低下していることが報告されている（非特許文献 3）。本発明者らは、この知見に反して、アルツハイマー病患者の血漿中のデスモステロールレベルが高齢健常者と比較して低下していることを見出し、血漿中のデスモステロールがアルツハイマー病のバイオマーカーとして利用できることを見出した。さらに本発明者らは、デスモステロールはアルツハイマー病の先行疾患である軽度な認知機能障害を示す、軽度認知症をも単独で診断可能であることを発見した。

30

【0006】

また、本発明者らは、血中のデスモステロール及びアミロイドベータを組み合わせることで、血中デスモステロール単独をバイオマーカーとするよりも正確にアルツハイマー病又は軽度認知症を診断できることを見出した。

【0007】

さらに、本発明者らは、血中のデスモステロール及びゲルゾリンを組み合わせることで、あるいは、血中のデスモステロール、アミロイドベータ及びゲルゾリンを組み合わせることで、血中デスモステロール単独をバイオマーカーとするよりも正確にアルツハイマー病又は軽度認知症を診断できることを見出した。なお、血漿ゲルゾリンレベルがアルツハイマー病患者では低下していることが知られている（非特許文献 4）。

40

【0008】

すなわち、本発明は、以下の [1] ~ [28] を提供する。

[1] アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法であって、

非ヒト動物の血中デスモステロールレベルを測定する工程と、

当該非ヒト動物に候補物質を投与する工程と、

候補物質投与後の非ヒト動物の血中デスモステロールレベルを測定する工程と、

50

前記候補物質投与後の非ヒト動物の血中デスマステロールレベルが前記候補物質投与前のレベルと比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標を提供する工程と、
を含む、前記方法。

[2] アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法であって、

、
第一の非ヒト動物の血中デスマステロールレベルを測定する工程と、
第二の非ヒト動物に候補物質を投与する工程と、
候補物質投与後の第二の非ヒト動物の血中デスマステロールレベルを測定する工程と、
前記候補物質投与後の第二の非ヒト動物の血中デスマステロールレベルが、候補物質を
投与されていない第一の非ヒト動物の血中デスマステロールレベルと比較して上昇している
場合に、当該候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性がある
との指標を提供する工程と、
を含む、前記方法。

10

[3] アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法であって、

、
候補物質投与前の被験者の血液サンプル中のデスマステロールレベルを測定する工程と
、
候補物質投与後の被験者の血液サンプル中のデスマステロールレベルを測定する工程と

20

、
前記候補物質投与後の被験者の血中デスマステロールレベルが前記候補物質投与前の血
中デスマステロールレベルと比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマ
ー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標を提供する工程と、
を含む、前記方法。

[4] アルツハイマー病又は軽度認知症の診断を補助するための方法であって、

被験者の血液サンプル中のデスマステロールレベルを測定する工程と、
当該被験者の血中デスマステロールレベルが基準値と比較して低下している場合に、ア
ルツハイマー病又は軽度認知症である可能性があるとの指標を提供する工程と、
を含む、前記方法。

[5] アルツハイマー病又は軽度認知症を診断する方法であって、

被験者の血中デスマステロールレベルを測定する工程と、
当該被験者の血中デスマステロールレベルが基準値と比較して低下している場合に、ア
ルツハイマー病又は軽度認知症であると判定する工程と、
を含む、前記方法。

30

[6] アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の治療効果を期待できる患者を
選択する方法であって、

被験者の血液サンプル中のデスマステロールレベルを測定する工程と、
当該被験者の血中デスマステロールレベルが基準値と比較して低下している場合に、ア
ルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質を投与すべき患者であるとの指標を提供
する工程と、
を含む、前記方法。

40

[7] アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の治療効果を予測する方法であ
って、

被験者の血液サンプル中のデスマステロールレベルを測定する工程と、
当該被験者の血中デスマステロールレベルが基準値と比較して低下している場合に、ア
ルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質が有効である可能性があるとの指標を提
供する工程と、
を含む、前記方法。

[8] アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法であって、

50

非ヒト動物の血中デスモステロールレベル及びアミロイドベータレベルを測定する工程と、

当該非ヒト動物に候補物質を投与する工程と、

候補物質投与後の非ヒト動物の血中デスモステロールレベル及びアミロイドベータレベルを測定する工程と、

前記候補物質投与後の非ヒト動物の血中デスモステロールレベルが前記候補物質投与前のレベルと比較して上昇しており、かつ、前記候補物質投与後の非ヒト動物の血中 $A \times - 42$ 又は $A \times - 42 / A \times - 40$ が前記候補物質投与前と比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があると

の指標を提供する工程と、

を含む、前記方法。

[9] アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法であって、

第一の非ヒト動物の血中デスモステロールレベル及びアミロイドベータレベルを測定する工程と、

第二の非ヒト動物に候補物質を投与する工程と、

候補物質投与後の第二の非ヒト動物の血中デスモステロールレベル及びアミロイドベータレベルを測定する工程と、

前記候補物質投与後の第二の非ヒト動物の血中デスモステロールレベルが、候補物質を投与されていない第一の非ヒト動物の血中デスモステロールレベルと比較して上昇しており、かつ、前記候補物質投与後の第二の非ヒト動物の血中 $A \times - 42$ 又は $A \times - 42 / A \times - 40$ が、候補物質を投与されていない第一の非ヒト動物の血中 $A \times - 42$ 又は $A \times - 42 / A \times - 40$ と比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があると

の指標を提供する工程と、

を含む、前記方法。

[10] アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法であって、

候補物質投与前の被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル及びアミロイドベータレベルを測定する工程と、

候補物質投与後の被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル及びアミロイドベータレベルを測定する工程と、

前記候補物質投与後の被験者の血中デスモステロールレベルが前記候補物質投与前の血中デスモステロールレベルと比較して上昇しており、かつ、前記候補物質投与後の被験者の血中 $A \times - 42$ 又は $A \times - 42 / A \times - 40$ が前記候補物質投与前と比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があると

の指標を提供する工程と、

を含む、前記方法。

[11] アルツハイマー病又は軽度認知症の診断を補助するための方法であって、被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル及びアミロイドベータレベルを測定する工程と、

当該被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、かつ、前記被験者の血中 $A \times - 42$ 又は $A \times - 42 / A \times - 40$ が基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症である可能性があると

の指標を提供する工程と、

を含む、前記方法。

[12] アルツハイマー病又は軽度認知症を診断する方法であって、被験者の血中デスモステロールレベル及びアミロイドベータレベルを測定する工程と、

当該被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、かつ、前記被験者の血中 $A \times - 42$ 又は $A \times - 42 / A \times - 40$ が基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症であると判定する工程と、

10

20

30

40

50

を含む、前記方法。

[1 3] アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の治療効果を期待できる患者を選択する方法であって、

被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル及びアミロイドベータレベルを測定する工程と、

当該被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、かつ、前記被験者の血中 $A\beta_{42}$ 又は $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ が基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質を投与すべき患者であるとの指標を提供する工程と、

を含む、前記方法。

10

[1 4] アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の治療効果を予測する方法であって、

被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル及びアミロイドベータレベルを測定する工程と、

当該被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、かつ、前記被験者の血中 $A\beta_{42}$ 又は $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ が基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質が有効である可能性があるとの指標を提供する工程と、

を含む、前記方法。

[1 5] アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法であって、

20

非ヒト動物の血中デスモステロールレベル、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

当該非ヒト動物に候補物質を投与する工程と、

候補物質投与後の非ヒト動物の血中デスモステロールレベル、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

前記候補物質投与後の非ヒト動物の血中デスモステロールレベルが前記候補物質投与前の血中デスモステロールレベルと比較して上昇しており、前記候補物質投与後の非ヒト動物の血中 $A\beta_{42}$ 又は $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ が前記候補物質投与前と比較して上昇しており、かつ、前記候補物質投与後の非ヒト動物の血中ゲルゾリンレベルが前記候補物質投与前の血中ゲルゾリンレベルと比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標を提供する工程と、

30

を含む、前記方法。

[1 6] アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法であって、

第一の非ヒト動物の血中デスモステロールレベル、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

第二の非ヒト動物に候補物質を投与する工程と、

候補物質投与後の第二の非ヒト動物の血中デスモステロールレベル、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

40

前記候補物質投与後の第二の非ヒト動物の血中デスモステロールレベルが、候補物質を投与されていない第一の非ヒト動物の血中デスモステロールレベルと比較して上昇しており、前記候補物質投与後の第二の非ヒト動物の血中 $A\beta_{42}$ 又は $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ が、候補物質を投与されていない第一の非ヒト動物の血中 $A\beta_{42}$ 又は $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ と比較して上昇しており、かつ、前記候補物質投与後の第二の非ヒト動物の血中ゲルゾリンレベルが、候補物質を投与されていない第一の非ヒト動物の血中ゲルゾリンレベルと比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標を提供する工程と、

を含む、前記方法。

50

[17] アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法であって、

候補物質投与前の被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

候補物質投与後の被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

前記候補物質投与後の被験者の血中デスモステロールレベルが前記候補物質投与前の血中デスモステロールレベルと比較して上昇しており、前記候補物質投与後の被験者の血中 A_{x-42} 又は A_{x-42} / A_{x-40} が前記候補物質投与前と比較して上昇しており、かつ、前記候補物質投与後の被験者の血中ゲルゾリンレベルが前記候補物質投与前の血中ゲルゾリンレベルと比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標を提供する工程と、
を含む、前記方法。

10

[18] アルツハイマー病又は軽度認知症の診断を補助するための方法であって、

被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

当該被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、前記被験者の血中 A_{x-42} 又は A_{x-42} / A_{x-40} が基準値と比較して低下しており、かつ、当該被験者の血中ゲルゾリンレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症である可能性があるとの指標を提供する工程と、
を含む、前記方法。

20

[19] アルツハイマー病又は軽度認知症を診断する方法であって、

被験者の血中デスモステロールレベル、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

当該被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、前記被験者の血中 A_{x-42} 又は A_{x-42} / A_{x-40} が基準値と比較して低下しており、かつ、当該被験者の血中ゲルゾリンレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症であると判定する工程と、
を含む、前記方法。

[20] アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の治療効果を期待できる患者を選択する方法であって、

30

被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

当該被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、前記被験者の血中 A_{x-42} 又は A_{x-42} / A_{x-40} が基準値と比較して低下しており、かつ、当該被験者の血中ゲルゾリンレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質を投与すべき患者であるとの指標を提供する工程と、
を含む、前記方法。

[21] アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の治療効果を予測する方法であって、

40

被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

当該被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、前記被験者の血中 A_{x-42} 又は A_{x-42} / A_{x-40} が基準値と比較して低下しており、かつ、当該被験者の血中ゲルゾリンレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質が有効である可能性があるとの指標を提供する工程と、
を含む、前記方法。

[22] アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法であっ

50

て、

非ヒト動物の血中デスマステロールレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、
当該非ヒト動物に候補物質を投与する工程と、

候補物質投与後の非ヒト動物の血中デスマステロールレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

前記候補物質投与後の非ヒト動物の血中デスマステロールレベルが前記候補物質投与前の血中デスマステロールレベルと比較して上昇しており、かつ、前記候補物質投与後の非ヒト動物の血中ゲルゾリンレベルが前記候補物質投与前の血中ゲルゾリンレベルと比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標を提供する工程と、

を含む、前記方法。

[2 3] アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法であって、

第一の非ヒト動物の血中デスマステロールレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

第二の非ヒト動物に候補物質を投与する工程と、

候補物質投与後の第二の非ヒト動物の血中デスマステロールレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

前記候補物質投与後の第二の非ヒト動物の血中デスマステロールレベルが、候補物質を投与されていない第一の非ヒト動物の血中デスマステロールレベルと比較して上昇しており、かつ、前記候補物質投与後の第二の非ヒト動物の血中ゲルゾリンレベルが、候補物質を投与されていない第一の非ヒト動物の血中ゲルゾリンレベルと比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標を提供する工程と、

を含む、前記方法。

[2 4] アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法であって、

候補物質投与前の被験者の血液サンプル中のデスマステロールレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

候補物質投与後の被験者の血液サンプル中のデスマステロールレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

前記候補物質投与後の被験者の血中デスマステロールレベルが前記候補物質投与前の血中デスマステロールレベルと比較して上昇しており、かつ、前記候補物質投与後の被験者の血中ゲルゾリンレベルが前記候補物質投与前の血中ゲルゾリンレベルと比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標を提供する工程と、

を含む、前記方法。

[2 5] アルツハイマー病又は軽度認知症の診断を補助するための方法であって、

被験者の血液サンプル中のデスマステロールレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

当該被験者の血中デスマステロールレベルが基準値と比較して低下しており、かつ、当該被験者の血中ゲルゾリンレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症である可能性があるとの指標を提供する工程と、

を含む、前記方法。

[2 6] アルツハイマー病又は軽度認知症を診断する方法であって、

被験者の血中デスマステロールレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

当該被験者の血中デスマステロールレベルが基準値と比較して低下しており、かつ、当該被験者の血中ゲルゾリンレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症であると判定する工程と、

を含む、前記方法。

10

20

30

40

50

[27] アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の治療効果を期待できる患者を選択する方法であって、

被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

当該被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、かつ、当該被験者の血中ゲルゾリンレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質を投与すべき患者であるとの指標を提供する工程と、
を含む、前記方法。

[28] アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の治療効果を予測する方法であって、

被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル、及びゲルゾリンレベルを測定する工程と、

当該被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、かつ、当該被験者の血中ゲルゾリンレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質が有効である可能性があるとの指標を提供する工程と、
を含む、前記方法。

【発明の効果】

【 0009 】

血中デスモステロールレベル等を指標とすることにより、アルツハイマー病又は軽度認知症の進行を正確に診断することが可能であり、また、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を正確に評価することが可能であり、さらに、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の治療効果を期待できる患者を選択することが可能であり、また、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の治療効果を予測することが可能である。本発明に係るデスモステロール等は血中バイオマーカーであるため、脳脊髄液を採取することなく、アルツハイマー病又は軽度認知症を正確に診断等することが可能である。

【図面の簡単な説明】

【 0010 】

【図1】高齢健常者及びアルツハイマー病患者に関する、デスモステロール、 A_{x-42} / A_{x-40} 、及びそれらの組み合わせの受信者動作特性プロットを示す図である。

【図2】高齢健常者及び軽度認知症患者に関する、デスモステロール、 A_{x-42} / A_{x-40} 、及びそれらの組み合わせの受信者動作特性プロットを示す図である。

【図3】高齢健常者及びアルツハイマー病患者に関する、デスモステロール/コレステロール、 A_{x-42} / A_{x-40} 、ゲルゾリン及びそれらの組み合わせの受信者動作特性プロットを示す図である。

【図4】高齢健常者及び軽度認知症患者に関する、デスモステロール/コレステロール、 A_{x-42} / A_{x-40} 、ゲルゾリン及びそれらの組み合わせの受信者動作特性プロットを示す図である。

【図5】高齢健常者及びアルツハイマー病患者に関する、デスモステロール/コレステロール、ゲルゾリン及びそれらの組み合わせの受信者動作特性プロットを示す図である。

【図6】高齢健常者及び軽度認知症患者に関する、デスモステロール/コレステロール、ゲルゾリン及びそれらの組み合わせの受信者動作特性プロットを示す図である。

【図7】高齢健常者及び軽度認知症患者の、デスモステロールレベルを示す図である。図中の太いバーはメジアン値を表す。高齢健常者に対する軽度認知症患者の倍率変化は0.7368である。

【図8】高齢健常者及び軽度認知症患者に関する、デスモステロールの受信者動作特性プロットを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明に係る、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法は、非ヒト動物又はヒトを対象に行う。非ヒト動物は、哺乳動物であることが好ましい。非ヒト動物は、アルツハイマー病又は軽度認知症のモデル動物を利用することが好ましい。アルツハイマー病又は軽度認知症のモデル動物は、例えば、アミロイド前駆体タンパク質（APP）やプレセリニン2を改変することで、アミロイドベータの産生が増大している動物が挙げられる。より具体的には、APPを過剰発現する遺伝子改変マウスであるTg2576が挙げられる。ヒトは、アルツハイマー病又は軽度認知症に罹患した患者を対象とすることが好ましい。

【0012】

同一個体の非ヒト動物又はヒトの血中デスモステロールレベルを、候補物質を投与する前後で測定し、それらのレベルを比較することで、候補物質の効果を評価することができる。

【0013】

ここで、血中デスモステロールレベルは、液体クロマトグラフィー/質量分析法（LC/MS）により測定することができる。より詳細には、実施例に記載した条件で測定することができる。血中デスモステロールレベルは、デスモステロールの濃度でもよく、コレステロールに対するデスモステロールの比であるデスモステロール/コレステロールでもよく、好ましくはデスモステロールの濃度である。また、血中デスモステロールレベルは、Enzyme-Linked Immunosorbent Assay法（ELISA）やガスクロマトグラフィー/質量分析法（GC-MS）でも測定することができる。血中デスモステロールレベルは、好ましくは血漿中レベルである。

【0014】

候補物質の薬効の評価は、候補物質投与後の血中デスモステロールレベルが候補物質投与前の血中デスモステロールレベルと比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標に基づいて行うことができる。

【0015】

また、異なる個体の非ヒト動物を用いて、一方の1又は複数の個体は候補物質を投与せず（コントロール群）に血中デスモステロールレベルを測定し、他方の1又は複数の個体は候補物質を投与した後（候補物質投与群）に血中デスモステロールレベルを測定し、それらのレベルを比較することで、候補物質の効果を評価することができる。この場合、候補物質の薬効の評価は、候補物質投与群の血中デスモステロールレベルがコントロール群の血中デスモステロールレベルと比較して上昇している場合に、候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標に基づいて行うことができる。

【0016】

本発明に係る、アルツハイマー病又は軽度認知症の診断を補助するための方法は、アルツハイマー病又は軽度認知症が疑われる被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベルを測定し、基準値と比較することで診断の指標を提供する。すなわち、被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症である可能性があるとの指標を提供する。血中デスモステロールレベルの基準値は、健常人、アルツハイマー病又は軽度認知症と確定診断された患者の値を参照することにより導き出すことができる。

【0017】

本発明に係る、アルツハイマー病又は軽度認知症を診断する方法は、アルツハイマー病又は軽度認知症が疑われる被験者の血中デスモステロールレベルを測定し、基準値と比較することで判定を行う。すなわち、被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症であると判定する。血中デスモステロールレベルの基準値は、上記の通りである。

10

20

30

40

50

【0018】

本発明に係る、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の治療効果を期待できる患者を選択する方法は、アルツハイマー病又は軽度認知症と診断された被験者の血中デスモステロールレベルを測定し、基準値と比較することで判定を行う。すなわち、被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質を投与すべき患者であるとの指標に基づいて行うことができる。血中デスモステロールレベルの基準値は、上記の通りである。

【0019】

本発明に係る、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の治療効果を予測する方法は、アルツハイマー病又は軽度認知症と診断された被験者の血中デスモステロールレベルを測定し、基準値と比較することで判定を行う。すなわち、被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下している場合に、候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標に基づいて行うことができる。血中デスモステロールレベルの基準値は、上記の通りである。

10

【0020】

なお、本発明に係る、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質は、特に限定されないが、好ましくはコレステロール代謝経路修飾物質又はA 仮説に基づく修飾物質であり、より好ましくは - セクレターゼ阻害剤、 - セクレターゼ阻害剤、 - セクレターゼ修飾剤、抗A 抗体、抗A オリゴマー抗体などである。

【0021】

上記方法において、血中デスモステロールレベル単独をバイオマーカーとしても用いてもよく、他のバイオマーカーと組み合わせて用いてもよい。他のバイオマーカーと組み合わせることで、よりの確な評価等を行うことが可能である。中でも、血中アミロイドベータレベルとの組み合わせ、血中ゲルゾリンレベルとの組み合わせ又は血中アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルとの組み合わせは、著しく的確な評価等を行うことができるため好ましい。以下に、これらのバイオマーカーと組み合わせた態様について詳細に説明する。

20

【0022】

血中デスモステロールレベル及びアミロイドベータレベルをバイオマーカーとした方法について説明する。

30

【0023】

本発明に係る、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法は、非ヒト動物又はヒトを対象に行う。具体的には、上記の通りである。

【0024】

同一個体の非ヒト動物又はヒトの血中デスモステロールレベル及びアミロイドベータレベルを、候補物質を投与する前後で測定し、それらのレベルを比較することで、候補物質の効果を評価することができる。

【0025】

血中デスモステロールレベルの測定方法は、上記の通りである。

【0026】

血中アミロイドベータレベルは、例えばELISA法、LC/MSなどの公知の方法で測定することができる。アミロイドベータは、A_{x-40}及びA_{x-42}の双方の測定を行うことが望ましい。A_{x-40}とは、A₁₋₄₀及びそのN末端側の一部を欠いたペプチドを意味し、A_{x-42}とは、A₁₋₄₂及びそのN末端側の一部を欠いたペプチドを意味する。血中アミロイドベータレベルは、血中A_{x-42}の濃度でもよく、A_{x-40}に対するA_{x-42}の比であるA_{x-42}/A_{x-40}でもよく、好ましくはA_{x-42}/A_{x-40}である。血中アミロイドベータレベルは、好ましくは血漿中レベルである。

40

【0027】

候補物質の薬効の評価は、候補物質投与後の血中デスモステロールレベルが候補物質投

50

与前の血中デスモステロールレベルと比較して上昇しており、かつ、候補物質投与後の血中 A_{x-42} 又は A_{x-42} / A_{x-40} が候補物質投与前と比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標に基づいて行うことができる。血中 A_{x-42} / A_{x-40} は、血中 A_{x-40} レベルに対する血中 A_{x-42} レベルの比を意味する。

【0028】

また、異なる個体の非ヒト動物を用いて、一方の1又は複数の個体は候補物質を投与せず（コントロール群）に血中デスモステロールレベル及びアミロイドベータレベルを測定し、他方の1又は複数の個体は候補物質を投与した後（候補物質投与群）に血中デスモステロールレベル及びアミロイドベータレベル測定し、それらのレベルを比較することで、候補物質の効果を評価することができる。この場合、候補物質の薬効の評価は、候補物質投与群の血中デスモステロールレベルがコントロール群のレベルと比較して上昇しており、かつ、候補物質投与群の血中 A_{x-42} 又は A_{x-42} / A_{x-40} がコントロール群と比較して上昇している場合に、候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標に基づいて行うことができる。

10

【0029】

本発明に係る、アルツハイマー病又は軽度認知症の診断を補助するための方法は、アルツハイマー病又は軽度認知症が疑われる被験者の血液サンプル中のデスモステロール及びアミロイドベータレベルを測定し、基準値と比較することで診断の指標を提供する。すなわち、被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、かつ、被験者の血中 A_{x-42} 又は A_{x-42} / A_{x-40} が基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症である可能性があるとの指標を提供する。血中デスモステロールレベルの基準値及び血中 A_{x-42} 又は A_{x-42} / A_{x-40} の基準値は、アルツハイマー病又は軽度認知症と確定診断された患者の値を参照することにより導き出すことができる。

20

【0030】

本発明に係る、アルツハイマー病又は軽度認知症を診断する方法は、アルツハイマー病又は軽度認知症が疑われる被験者の血中デスモステロール及びアミロイドベータレベルを測定し、基準値と比較することで判定を行う。すなわち、被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、かつ、被験者の血中 A_{x-42} 又は A_{x-42} / A_{x-40} が基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症であると判定する。血中デスモステロールレベルの基準値及び血中 A_{x-42} 又は A_{x-42} / A_{x-40} の基準値は、上記の通りである。

30

【0031】

本発明に係る、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の治療効果を期待できる患者を選択する方法は、アルツハイマー病又は軽度認知症と診断された被験者の血中デスモステロール及びアミロイドベータレベルを測定し、基準値と比較することで判定を行う。すなわち、被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、かつ、被験者の血中 A_{x-42} 又は A_{x-42} / A_{x-40} が基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質を投与すべき患者であるとの指標に基づいて行うことができる。血中デスモステロールレベルの基準値及び血中 A_{x-42} 又は A_{x-42} / A_{x-40} の基準値は、上記の通りである。

40

【0032】

本発明に係る、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の治療効果を予測する方法は、アルツハイマー病又は軽度認知症と診断された被験者の血中デスモステロール及びアミロイドベータレベルを測定し、基準値と比較することで判定を行う。すなわち、被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、かつ、被験者の血中 A_{x-42} 又は A_{x-42} / A_{x-40} が基準値と比較して低下している場合に、候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標に基づいて行うことができる。血中デスモステロールレベルの基準値及び血中 A_{x-4}

50

2又は $A \times - 42 / A \times - 40$ の基準値は、上記の通りである。

【0033】

なお、本発明に係る、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質は特に限定されず、好ましくは上記の通りである。

【0034】

血中デスモステロールレベル、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルをバイオマーカーとした方法について説明する。

【0035】

本発明に係る、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法は、非ヒト動物又はヒトを対象に行う。具体的には、上記の通りである。

10

【0036】

同一個体の非ヒト動物又はヒトの血中デスモステロールレベル、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルを、候補物質を投与する前後で測定し、それらのレベルを比較することで、候補物質の効果を評価することができる。

【0037】

血中デスモステロールレベル及びアミロイドベータレベルの測定方法は、上記の通りである。

【0038】

血中ゲルゾリンレベルは、例えばELISA法などの公知の方法で測定することができる。血中ゲルゾリンレベルは、好ましくは血漿中レベルである。

20

【0039】

候補物質の薬効の評価は、候補物質投与後の血中デスモステロールレベルが候補物質投与前の血中デスモステロールレベルと比較して上昇しており、候補物質投与後の血中 $A \times - 42$ 又は $A \times - 42 / A \times - 40$ が候補物質投与前と比較して上昇しており、かつ、候補物質投与後の血中ゲルゾリンレベルが候補物質投与前の血中ゲルゾリンレベルと比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標に基づいて行うことができる。

【0040】

また、異なる個体の非ヒト動物を用いて、一方の1又は複数の個体は候補物質を投与せず(コントロール群)に血中デスモステロールレベル、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルを測定し、他方の1又は複数の個体は候補物質を投与した後(候補物質投与群)に血中デスモステロールレベル、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルを測定し、それらのレベルを比較することで、候補物質の効果を評価することができる。この場合、候補物質の薬効の評価は、候補物質投与群の血中デスモステロールレベルがコントロール群のレベルと比較して上昇しており、候補物質投与群の血中 $A \times - 42$ 又は $A \times - 42 / A \times - 40$ がコントロール群と比較して上昇しており、かつ、候補物質投与群の血中ゲルゾリンレベルがコントロール群のレベルと比較して上昇している場合に、候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標に基づいて行うことができる。

30

【0041】

本発明に係る、アルツハイマー病又は軽度認知症の診断を補助するための方法は、アルツハイマー病又は軽度認知症が疑われる被験者の血液サンプル中のデスモステロールレベル、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルを測定し、基準値と比較することで診断の指標を提供する。すなわち、被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、被験者の血中 $A \times - 42$ 又は $A \times - 42 / A \times - 40$ が基準値と比較して低下しており、かつ、被験者の血中ゲルゾリンレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症である可能性があるとの指標を提供する。血中デスモステロールレベルの基準値、血中 $A \times - 42$ 又は $A \times - 42 / A \times - 40$ の基準値及び血中ゲルゾリンレベルの基準値は、アルツハイマー病又は軽度認知症と確定診断された患者の値を参照することにより導き出すことができる。

40

50

【0042】

本発明に係る、アルツハイマー病又は軽度認知症を診断する方法は、アルツハイマー病又は軽度認知症が疑われる被験者の血中デスモステロール、アミロイドベータレベル及び血中ゲルゾリンレベルを測定し、基準値と比較することで判定を行う。すなわち、被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、被験者の血中A \times -42又はA \times -42/A \times -40が基準値と比較して低下しており、かつ、被験者の血中ゲルゾリンレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症であると判定する。血中デスモステロールレベルの基準値、血中A \times -42又はA \times -42/A \times -40の基準値及び血中ゲルゾリンレベルの基準値は、上記の通りである。

10

【0043】

本発明に係る、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の治療効果を期待できる患者を選択する方法は、アルツハイマー病又は軽度認知症と診断された被験者の血中デスモステロール、アミロイドベータレベル及び血中ゲルゾリンレベルを測定し、基準値と比較することで判定を行う。すなわち、被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、被験者の血中A \times -42又はA \times -42/A \times -40が基準値と比較して低下しており、かつ、被験者の血中ゲルゾリンレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質を投与すべき患者であるとの指標に基づいて行うことができる。血中デスモステロールレベルの基準値、血中A \times -42又はA \times -42/A \times -40の基準値及び血中ゲルゾリンレベルの基準値は、上記の通りである。

20

【0044】

本発明に係る、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の治療効果を予測する方法は、アルツハイマー病又は軽度認知症と診断された被験者の血中デスモステロール、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルを測定し、基準値と比較することで判定を行う。すなわち、被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、被験者の血中A \times -42又はA \times -42/A \times -40が基準値と比較して低下しており、かつ、被験者の血中ゲルゾリンレベルが基準値と比較して低下している場合に、候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標に基づいて行うことができる。血中デスモステロールレベルの基準値、血中A \times -42又はA \times -42/A \times -40の基準値及び血中ゲルゾリンレベルの基準値は、上記の通りである。

30

【0045】

なお、本発明に係る、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質は特に限定されず、好ましくは上記の通りである。

【0046】

血中デスモステロールレベル及びゲルゾリンレベルをバイオマーカーとした方法について説明する。

【0047】

本発明に係る、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の効果を評価する方法は、非ヒト動物又はヒトを対象に行う。具体的には、上記の通りである。

40

【0048】

同一個体の非ヒト動物又はヒトの血中デスモステロールレベル及びゲルゾリンレベルを、候補物質を投与する前後で測定し、それらのレベルを比較することで、候補物質の効果を評価することができる。

【0049】

血中デスモステロールレベル及び血中ゲルゾリンレベルの測定方法は、上記の通りである。

【0050】

候補物質の薬効の評価は、候補物質投与後の血中デスモステロールレベルが候補物質投

50

与前の血中デスモステロールレベルと比較して上昇しており、かつ、候補物質投与後の血中ゲルゾリンレベルが候補物質投与前の血中ゲルゾリンレベルと比較して上昇している場合に、当該候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標に基づいて行うことができる。

【0051】

また、異なる個体の非ヒト動物を用いて、一方の1又は複数の個体は候補物質を投与せず(コントロール群)に血中デスモステロールレベル及びゲルゾリンレベルを測定し、他方の1又は複数の個体は候補物質を投与した後(候補物質投与群)に血中デスモステロールレベル及びゲルゾリンレベル測定し、それらのレベルを比較することで、候補物質の効果を評価することができる。この場合、候補物質の薬効の評価は、候補物質投与群の血中デスモステロールレベルがコントロール群のレベルと比較して上昇しており、かつ、候補物質投与群の血中ゲルゾリンレベルがコントロール群のレベルと比較して上昇している場合に、候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標に基づいて行うことができる。

10

【0052】

本発明に係る、アルツハイマー病又は軽度認知症の診断を補助するための方法は、アルツハイマー病又は軽度認知症が疑われる被験者の血液サンプル中のデスモステロール及びゲルゾリンレベルを測定し、基準値と比較することで診断の指標を提供する。すなわち、被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、かつ、被験者の血中ゲルゾリンレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症である可能性があるとの指標を提供する。血中デスモステロールレベルの基準値及び血中ゲルゾリンレベルの基準値は、アルツハイマー病又は軽度認知症と確定診断された患者の値を参照することにより導き出すことができる。

20

【0053】

本発明に係る、アルツハイマー病又は軽度認知症を診断する方法は、アルツハイマー病又は軽度認知症が疑われる被験者の血中デスモステロール及び血中ゲルゾリンレベルを測定し、基準値と比較することで判定を行う。すなわち、被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、かつ、被験者の血中ゲルゾリンレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症であると判定する。血中デスモステロールレベルの基準値、及び血中ゲルゾリンレベルの基準値は、上記の通りである。

30

【0054】

本発明に係る、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の治療効果を期待できる患者を選択する方法は、アルツハイマー病又は軽度認知症と診断された被験者の血中デスモステロール及び血中ゲルゾリンレベルを測定し、基準値と比較することで判定を行う。すなわち、被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、かつ、被験者の血中ゲルゾリンレベルが基準値と比較して低下している場合に、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質を投与すべき患者であるとの指標に基づいて行うことができる。血中デスモステロールレベルの基準値及び血中ゲルゾリンレベルの基準値は、上記の通りである。

40

【0055】

本発明に係る、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質の治療効果を予測する方法は、アルツハイマー病と診断された被験者の血中デスモステロール及びゲルゾリンレベルを測定し、基準値と比較することで判定を行う。すなわち、被験者の血中デスモステロールレベルが基準値と比較して低下しており、かつ、被験者の血中ゲルゾリンレベルが基準値と比較して低下している場合に、候補物質がアルツハイマー病又は軽度認知症治療に有効である可能性があるとの指標に基づいて行うことができる。血中デスモステロールレベルの基準値及び血中ゲルゾリンレベルの基準値は、上記の通りである。

【0056】

なお、本発明に係る、アルツハイマー病又は軽度認知症治療剤の候補物質は特に限定さ

50

れず、好ましくは上記の通りである。

【実施例】

【0057】

実施例1：高齢健常者及びアルツハイマー病患者の血中デスモステロールレベルの測定
サンプル

高齢健常者（10例）及びアルツハイマー病患者（10例）の血漿をサンプルに用いた。

【0058】

デスモステロールの測定

血漿25 μ lに、内部標準として500ng/mlのデスモステロール-d6（Avanti Polar Lipids, Inc.から購入）を100 μ L、200 μ g/mlのコレステロール-d7（関東化学株式会社から購入）を100 μ L添加し、さらに50%水酸化カリウム水溶液を100 μ L添加し、70 $^{\circ}$ Cにて60分インキュベートした。その後、ヘキサン2mLとリン酸緩衝生理食塩水（pH6.8）0.5mLを添加し、攪拌、遠心後、ヘキサン層を取り出した。この抽出操作を2回繰り返した。得られたヘキサン層をまとめた後、窒素ガスにて溶媒を蒸発乾固させた。ペレットをエタノールに溶解させ、液体クロマトグラフィー/大気圧化学イオン化質量分析（LC/APCI-MS）に付した。

【0059】

LC/APCI-MSの装置は、オートサンプラーSIL-20AC、カラムオープンCTO-20AC及び四重極型質量分析計LCMS-2010EVを備えたLC-20ADシステム（島津製作所製）を使用した。カラムとして内径4.6mm、長さ250mmのYMC-Pack Pro C18 RS column（YMC社から購入）を用いカラム温度を50 $^{\circ}$ Cとした。移動相として水とメタノールの混合溶媒（流速1ml/分）を用いた。より詳細には、溶媒A（水：メタノール=50：50）及び溶媒B（メタノール）を使用し、0-45分を85%Bとし、45-55分を100%Bとし、55-70分を85%Bとした。

【0060】

MS分析はモニタリングイオンとして、m/z369.3、376.3、367.3及び373.3（それぞれ、コレステロール、コレステロール-d7、デスモステロール、デスモステロール-d6に相当）を用いるSelective Ion Monitoring（SIM）モードで実施した。各サンプルの濃度は、測定対象物の検量線を基に算出した。

【0061】

結果を以下の表1及び2に示す。アルツハイマー病患者の血漿中のデスモステロールレベルは高齢健常者と比較して低下していることが確認された。

【0062】

【表1】

高齢健常者		
性別	年齢	デスモステロール (ng/mL)
F	63	931
M	72	865
F	66	880
M	68	886
M	71	854
F	60	1261
M	61	500
M	69	795
F	74	621
F	71	889
平均	67.5	848

【0063】

10

20

30

40

【表 2】

アルツハイマー病患者		
性別	年齢	デスモステロール (ng/mL)
M	80	367
M	70	519
M	77	367
M	84	590
F	86	284
F	70	337
F	75	427
F	71	692
M	74	322
F	90	433
平均	77.7	434

10

【0064】

実施例 2：高齢健常者及びアルツハイマー病患者の血中デスモステロールレベル及びアミロイドベータレベルの測定

サンプル

高齢健常者（10例）及びアルツハイマー病患者（10例）の血漿をサンプルに用いた。

【0065】

デスモステロールの測定

実施例 1 と同様の方法により測定した。

20

【0066】

A x - 4 0、A x - 4 2 の測定

血液中の A x - 4 0、A x - 4 2 の濃度は WAKO A x - 4 0 E L I S A k i t（和光純薬工業）、WAKO A x - 4 2 H i g h s e n s i t i v i t y E L I S A k i t（和光純薬工業）を使用し、キットのマニュアルに沿って測定を実施した。

【0067】

結果を以下の表 3 及び 4 に示す。

【0068】

【表 3】

30

高齢健常者					
性別	年齢	デスモステロール (ng/mL)	x-40 (pM)	x-42 (pM)	x-42/x-40
F	63	931	88	6.7	0.076
M	72	865	77	7.7	0.101
F	66	880	61	7.3	0.120
M	68	886	92	8.9	0.096
M	71	854	98	8.8	0.090
F	60	1261	67	7.2	0.107
M	61	500	94	8.5	0.091
M	69	795	61	5.9	0.097
F	74	621	64	5.5	0.086
F	71	889	53	5.1	0.097
平均	67.5	848	75.5	7.2	0.096

40

【0069】

【表 4】

アルツハイマー病患者					
性別	年齢	デスモステロール (ng/mL)	x-40 (pM)	x-42 (pM)	x-42/x-40
M	80	367	96	8.7	0.090
M	70	519	99	7.7	0.078
M	77	367	88	5.3	0.060
M	84	590	88	5.3	0.060
F	86	284	99	8.2	0.083
F	70	337	55	4.3	0.078
F	75	427	78	6.0	0.076
F	71	692	34	1.7	0.049
M	74	322	87	7.6	0.088
F	90	433	84	7.2	0.085
平均	77.7	434	80.9	6.2	0.075

10

【0070】

統計解析

上記データを使用し、各々の測定値及びその組み合わせの診断精度を評価するために、受信者動作特性プロット (Receiver Operating Characteristic Curve) を利用した。デスモステロール及び A_{x-42}/A_{x-40} 各々の受信者動作特性プロットは R の基本パッケージ ROC を利用して描画した。デスモステロール及び A_{x-42}/A_{x-40} の組み合わせは学習モデル SVM (Support Vector Machine) (R パッケージ e1071) を利用した。評価は高齢健常者群 10 検体、アルツハイマー病患者群 10 検体、合計 20 検体の中から無作為に 10 検体を抽出し学習セットとし、残りの 10 検体をテストセットとして行った。また、テストデータの予測結果の受信者動作特性プロットは ROC R パッケージを用いて実施した (図 1)。デスモステロール単独の AUC は 0.96 であり、 A_{x-42}/A_{x-40} の AUC は 0.91 であり、デスモステロール及び A_{x-42}/A_{x-40} の組み合わせの AUC は 1 であった。

20

【0071】

実施例 3：高齢健常者及び軽度認知症患者の血中デスモステロールレベル及びアミロイドベータレベルの測定

サンプル

高齢健常者 (42 例) 及び軽度認知症患者 (26 例) の血漿をサンプルに用いた。

30

【0072】

デスモステロールの測定

実施例 1 と同様の方法により測定した。

【0073】

 A_{x-40} 、 A_{x-42} の測定

実施例 2 と同様の方法により測定した。

【0074】

統計解析

上記データを使用し、各々の測定値及びその組み合わせの診断精度を評価するために、実施例 2 と同様に受信者動作特性プロットを利用した。評価は高齢健常者群 42 検体、軽度認知症患者群 26 検体、合計 68 検体の中から無作為に 34 検体を抽出し学習セットとし、残りの 34 検体をテストセットとして行った。また、テストデータの予測結果の受信者動作特性プロットは ROC R パッケージを用いて実施した (図 2)。デスモステロール単独の AUC は 0.71 であり、 A_{x-42}/A_{x-40} の AUC は 0.84 であり、デスモステロール及び A_{x-42}/A_{x-40} の組み合わせの AUC は 0.92 であった。

40

【0075】

実施例 4：高齢健常者、アルツハイマー病患者及び軽度認知症患者の血中デスモステロールレベル、アミロイドベータレベル及びゲルゾリンレベルの測定

サンプル

50

高齢健常者（37例）、アルツハイマー病患者（39例）及び軽度認知症患者（26例）の血漿をサンプルに用いた。

【0076】

デスマステロールの測定

実施例1と同様の方法により測定した。

【0077】

A_{x-40}、A_{x-42}の測定

実施例2と同様の方法により測定した。

【0078】

ゲルゾリンの測定

血液中のゲルゾリンの濃度は *gelsolin ELISA kit for human* (USCN Life science 社) を使用し、キットのマニュアルに沿って測定を実施した。

【0079】

統計解析

上記データを使用し、各々の測定値及びその組み合わせの診断精度を評価するために、実施例2と同様に受信者動作特性プロットを利用して行った。評価は高齢健常者群37検体、アルツハイマー病患者群39検体、合計76検体の中から無作為に38検体を抽出し学習セットとし、残りの38検体をテストセットとして行った。テストデータの予測結果の受信者動作特性プロットはROCパッケージを用いて実施した(図3)。デスマステロール/コレステロールのAUCは0.80であり、A_{x-42}/A_{x-40}のAUCは0.88であり、ゲルゾリンのAUCは0.88であり、三者の組み合わせのAUCは0.98であった。三者の組み合わせについて、特異性を100%とすると感度は90%であった。

【0080】

また、高齢健常者群37検体、軽度認知症患者群26検体、合計63検体の中から無作為に32検体を抽出し学習セットとし、残りの31検体をテストセットとして行った。テストデータの予測結果の受信者動作特性プロットはROCパッケージを用いて実施した(図4)。デスマステロール/コレステロールのAUCは0.71であり、A_{x-42}/A_{x-40}のAUCは0.81であり、ゲルゾリンのAUCは0.80であり、三者の組み合わせのAUCは0.86であった。三者の組み合わせについて、特異性を85%とすると感度は85%であった。

【0081】

実施例5：高齢健常者、アルツハイマー病患者及び軽度認知症患者の血中デスマステロールレベル及びゲルゾリンレベルの測定

サンプル

高齢健常者（42例）、アルツハイマー病患者（41例）及び軽度認知症患者（26例）の血漿をサンプルに用いた。

【0082】

デスマステロールの測定

実施例1と同様の方法により測定した。

【0083】

ゲルゾリンの測定

実施例4と同様の方法により測定した。

【0084】

統計解析

上記データを使用し、各々の測定値及びその組み合わせの診断精度を評価するために、実施例2と同様に受信者動作特性プロットを利用して行った。評価は高齢健常者群42検体、アルツハイマー病患者群41検体、合計83検体の中から無作為に42検体を抽出し学習セットとし、残りの41検体をテストセットとして行った。テストデータの予測結果

10

20

30

40

50

の受信者動作特性プロットはROCパッケージを用いて実施した(図5)。デスモステロール/コレステロールのAUCは0.80であり、ゲルゾリンのAUCは0.88であり、両者の組み合わせのAUCは0.96であった。

【0085】

また、高齢健常者群42検体、軽度認知症患者群26検体、合計68検体の中から無作為に34検体を抽出し学習セットとし、残りの34検体をテストセットとして行った。テストデータの予測結果の受信者動作特性プロットはROCパッケージを用いて実施した(図6)。デスモステロール/コレステロールのAUCは0.71であり、ゲルゾリンのAUCは0.80であり、両者の組み合わせのAUCは0.82であった。

【0086】

10

実施例6：高齢健常者及び軽度認知症患者の血中デスモステロールレベルの測定
サンプル

高齢健常者(42例)及び軽度認知症患者(26例)の血漿をサンプルに用いた。

【0087】

デスモステロールの測定

実施例1と同様の方法により測定した。高齢健常者及び軽度認知症患者の血中デスモステロールレベルを図7に示した。高齢健常者の平均血漿デスモステロールレベルは、1046ng/mlであり、軽度認知症患者の平均血漿デスモステロールレベルは、770ng/mlであった。両者の間に、有意差が認められた($p < 0.01$; t検定)。

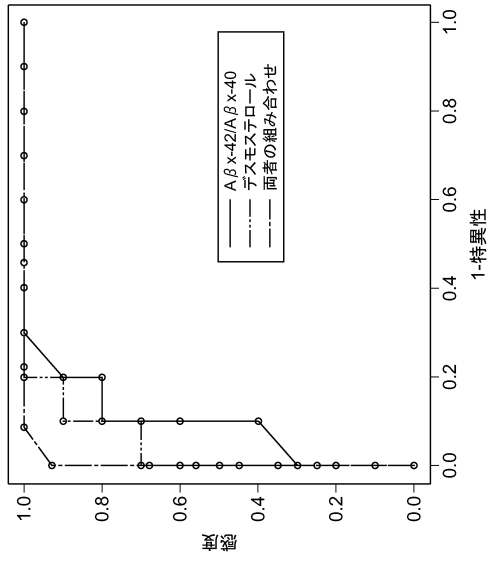
【0088】

20

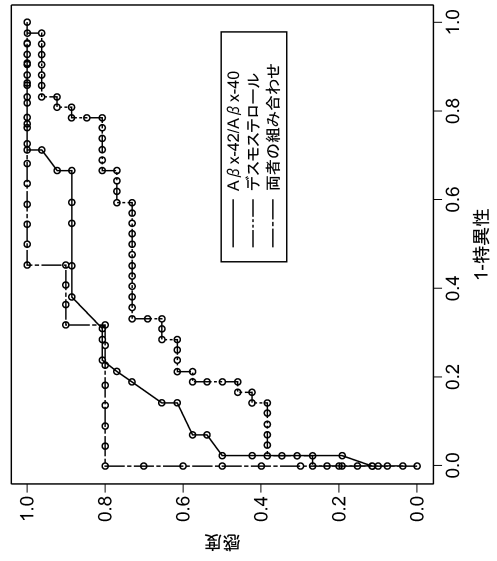
統計解析

上記データを使用し、診断精度を評価するために、実施例2と同様に受信者動作特性プロットを利用して行った。評価は高齢健常者群42検体、軽度認知症患者群26検体、合計68検体の中から無作為に34検体を抽出し学習セットとし、残りの34検体をテストセットとして行った。テストデータの予測結果の受信者動作特性プロットはROCパッケージを用いて実施した(図8)。AUCは0.72であった。

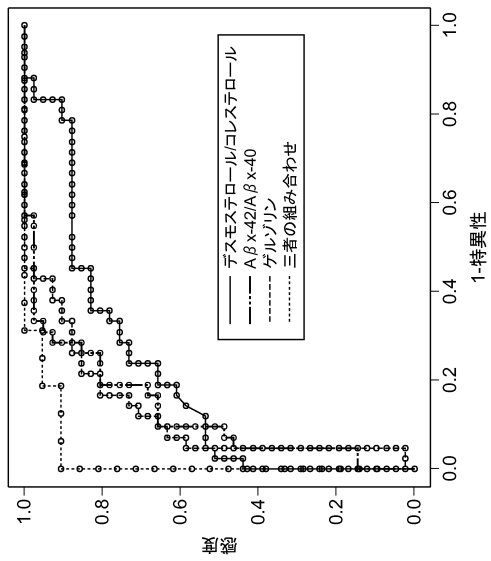
【 図 1 】



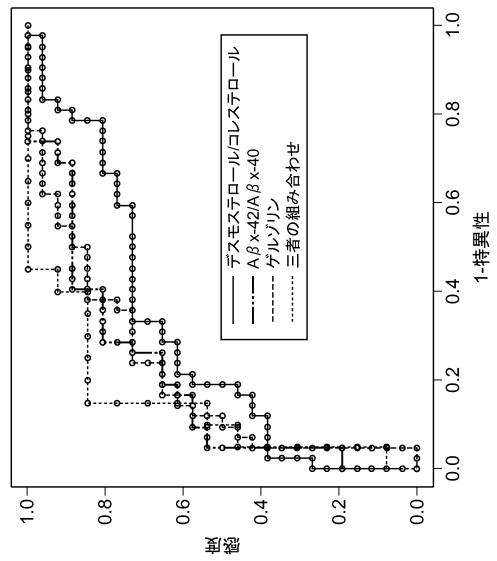
【 図 2 】



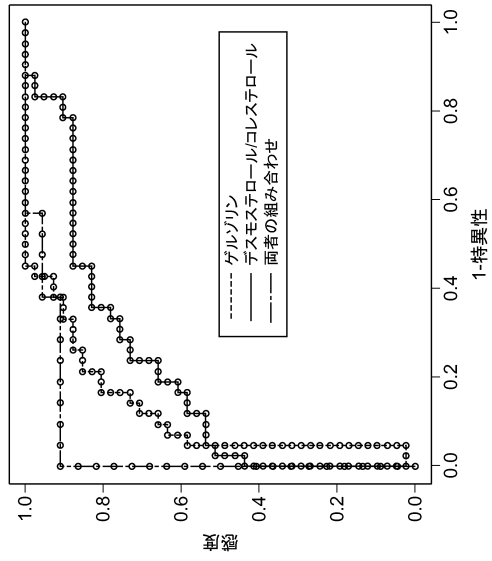
【 図 3 】



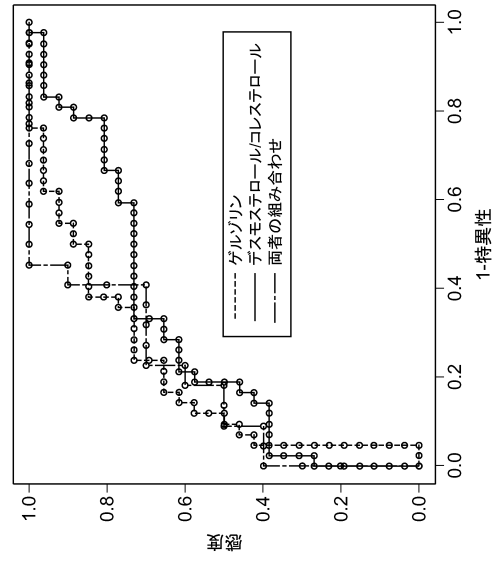
【 図 4 】



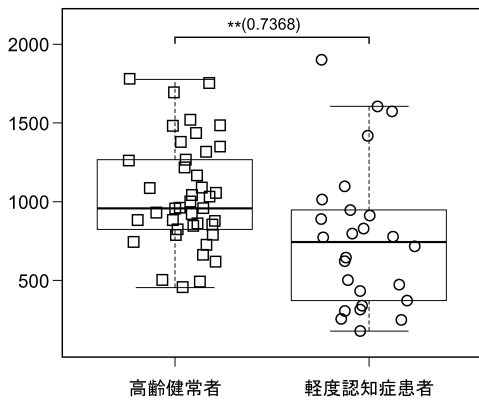
【 図 5 】



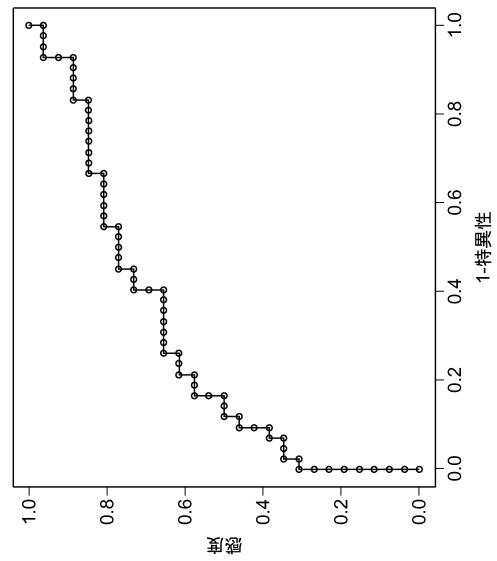
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



フロントページの続き

特許法第30条第1項適用 刊行物名 第23回 バイオメディカル分析科学シンポジウム講演要旨集 発行日
平成22年7月21日 発行所 社団法人日本薬学会 物理系薬学学会

(72)発明者 青島 健

茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社筑波研究所内

(72)発明者 ベルニエ フランソワ

茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社筑波研究所内

審査官 三木 隆

(56)参考文献 Biochim Biophys Acta, 2010.08, Vol.1801, No.8, Page.945-950

日本臨床, 2008, Vol.66, 増刊号1, Page.232-236

臨床神経, 48:467-475, 2008

J. Alzheimer's. Dis., 2010, Vol.21, No.2, Page.585-596

日本老年医学会雑誌, 1992, Vol.29, No.7/8, Page.559-564

バイオメディカル分析科学シンポジウム講演要旨集, 2010.07.21, Vol.23rd, Page.196-197

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 33/92

G01N 33/15

G01N 33/50

G01N 33/68