(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2023 년 8 월 17 일 (17.08.2023)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2023/153674 A1

(51) 국제특허분류:
A61B 5/00 (2006.01) *A61B 6/03* (2006.01)
A61B 5/055 (2006.01) *G16H 50/20* (2018.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2023/001091

(22) 국제출원일: 2023 년 1 월 25 일 (25.01.2023)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2022-0016537 2022 년 2 월 8 일 (08.02.2022) KR

(71) 출원인: 고려대학교 산학협력단 (**KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION**) [KR/KR]; 02841 서울특별시 성북구 안암로 145, Seoul (KR).

(72) 발명자: 성준경 (**SEONG, Jun Kyung**); 06276 서울특별시 강남구 선릉로221 404동 1203호, Seoul (KR). 이화진 (**LEE, Wha-Jin**); 02843 서울특별시 성북구 고려대로 47 502호, Seoul (KR). 김승욱 (**KIM, Seung-Wook**); 02843 서울특별시 성북구 고려대로 45 406호, Seoul (KR).

(74) 대리인: 특허법인 에스알비 (**SRB IP & LAW FIRM**); 06130 서울특별시 강남구 강남대로94길 53, 4층, Seoul (KR).

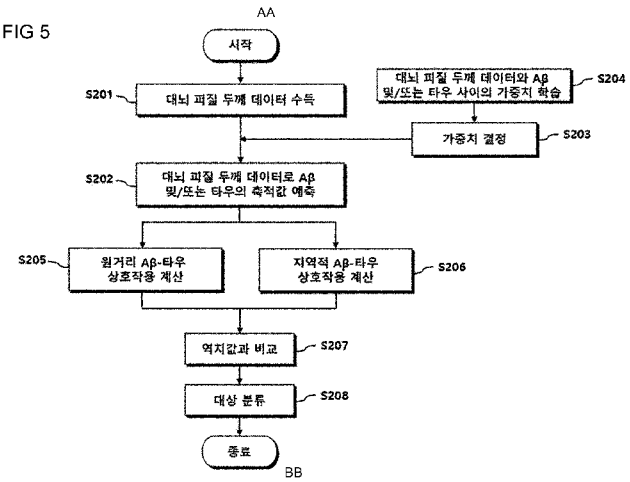
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

WO 2023/153674 A1

(54) **Title:** MRI-BASED METHOD FOR PREDICTING DEGREE OF ACCUMULATION OF BIOMARKER ASSOCIATED WITH ALZHEIMER'S DISEASE AND COMPANION DIAGNOSIS METHOD USING SAME

(54) **발명의 명칭:** MRI를 기반으로 알츠하이머 관련 바이오마커 축적 정도를 예측하는 방법 및 이를 이용한 동반진단 방법

FIG 5



S201 ... Acquire data of cerebral cortex thickness
S202 ... Predict accumulation value of Aβ and/or tau with data of cerebral cortex thickness
S203 ... Determine weight
S204 ... Learn weight between data of cerebral cortex thickness and Aβ and/or tau
S205 ... Calculate distal Aβ-tau interaction
S206 ... Calculate proximal Aβ-tau interaction
S207 ... Compare with threshold value
S208 ... Classify subject
AA ... Start
BB ... End

(57) **Abstract:** The present invention relates to an MRI-based method for predicting a degree of accumulation of a biomarker associated with Alzheimer's disease and a companion diagnosis method using same, wherein a degree of accumulation of a biomarker associated with Alzheimer's disease in each brain area of a subject can be accurately predicted using positron emission tomography (PET) or in cerebrospinal fluid (CSF) through a lumbar puncture without directly measuring an accumulated level of the biomarker associated with Alzheimer's disease, whereby the present invention can be used for diagnosis and companion diagnosis of various neurodegenerative diseases.

[다음 쪽 계속]

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(57) 요약서: 본 발명은 MRI 를 기반으로 알츠하이머 관련 바이오마커 축적 정도를 예측하는 방법 및 이를 이용한 동반진단 방법에 관한 것으로, 양전자 방출 단층 촬영 영상 (positron emission tomography; PET) 을 이용하거나 또는 뇌척수액 (cerebrospinal fluid; CSF) 에서 요추천자 (lumbar puncture) 를 통해 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을 직접적으로 측정하지 않고도 정확하게 대상의 뇌 영역별 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측할 수 있어, 다양한 신경퇴행성 질환의 진단 및 동반진단에 이용될 수 있다.

명세서

발명의 명칭: MRI를 기반으로 알츠하이머 관련 바이오마커 축적 정도를 예측하는 방법 및 이를 이용한 동반진단 방법

기술분야

[1] 본 발명은 MRI를 기반으로 알츠하이머 관련 바이오마커 축적 정도를 예측하는 방법 및 이를 이용한 동반진단 방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는, 양전자 방출 단층 촬영 영상 (positron emission tomography; PET)을 이용하거나 또는 뇌척수액 (cerebrospinal fluid; CSF)에서 요추천자 (lumbar puncture)를 통해 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 직접적으로 측정하지 않고도 정확하게 대상의 각 뇌영역에서 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하는 방법 및 이를 활용한 동반진단 방법에 관한 것이다.

배경기술

[2] 알츠하이머병 (Alzheimer's disease)은 기억력 감퇴, 언어 및 인지장애 등을 증상으로 하는 만성 신경퇴행성 질환이다. 알츠하이머병은 신경병리학적으로 뇌세포, 신경조직 및 혈관 내 침착물 (plaque)의 존재, 신경섬유 농축제 (neurofibrillary tangles; NFT), 아밀로이드 플라크를 형성하는 아밀로이드 펩타이드의 존재, 타우 단백질의 존재 및 시냅스 손상 등을 특징으로 한다. 알츠하이머병의 원인은 완전히 알려져 있지 않으며, 그 치유법도 현재까지는 존재하지 않는다. 알츠하이머병은 치매의 통상적인 형태이며, 심혈관계 질환 및 암과 함께 주요한 사망 원인이다. 인간의 평균 수명이 증가함에 따라, 알츠하이머병의 빈도 역시 증가할 것으로 예상된다.

[3] 한편, 기존에는 알츠하이머병의 진단을 위해 일반적으로 양전자 방출 단층 촬영 영상 (positron emission tomography; PET) 또는 뇌척수액 (cerebrospinal fluid; CSF)에서 요추천자 (lumbar puncture) 방법을 이용하여 아밀로이드 및 타우와 같은 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 측정하였다. 하지만 양전자 방출 단층 촬영 영상의 경우 방사능 추적자 (tracer)의 체내 주입으로 인한 부작용에 대한 우려와 환자가 높은 비용을 부담하는데 문제가 있었으며, 요추천자 방법은 침습적 (invasive)인 방법으로 환자에게 고통을 수반하는 문제가 있었다.

[4] 이러한 배경에서, 대상의 각 뇌영역에서 비침습적이며 경제적으로 알츠하이머 관련된 바이오마커의 축적 정도를 측정 또는 예측하는 방법에 대한 개발이 요구되고 있는 실정이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[5] 이에 본 발명자들은 양전자 방출 단층 촬영 영상 (positron emission tomography; PET) 또는 뇌척수액 (cerebrospinal fluid; CSF)에서 요추천자 (lumbar puncture)를

통해 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을 직접적으로 측정하지 않고도 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하는 방법을 개발하였으며, 본 발명에 따른 방법으로 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측한 결과, 실제 측정된 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값과 매우 유사한 결과를 확인하여, 그 정확도가 월등히 우수한 것을 확인하였다.

[6] 이에, 본 발명의 목적은 의료 영상을 이용하여 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하는 방법을 제공하는 것이다.

[7] 본 발명의 다른 목적은 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하는 장치를 제공하는 것이다.

[8] 본 발명의 또 다른 목적은 알츠하이머 치료제에 대한 동반진단을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공하는 것이다.

[9] 본 발명의 또 다른 목적은 알츠하이머 치료제에 대한 동반진단을 위한 장치를 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

[10] 본 발명은 MRI를 기반으로 알츠하이머 관련 바이오마커 축적 정도를 예측하는 방법 및 이를 이용한 동반진단 방법에 관한 것으로, 본 발명에 따른 예측 방법은 양전자 방출 단층 촬영 영상 (positron emission tomography; PET)을 이용하거나 또는 뇌척수액 (cerebrospinal fluid; CSF)에서 요추천자 (lumbar puncture)를 시행하지 않고도 정확하게 대상의 뇌 영역별 알츠하이머와 관련한 바이오마커의 축적 정도를 예측할 수 있다.

[11] 이하 본 발명을 더욱 자세히 설명하고자 한다.

[12]

[13] 본 발명의 일 양태는, 의료 영상을 이용하여 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하는 방법에 있어서, 대상 뇌의 영역별 제1대뇌 피질 두께 (cortical thickness) 데이터를 얻는 수득 단계; 및 가중치 정보와 제1대뇌 피질 두께 데이터로부터, 대상 뇌의 각 영역별 알츠하이머 관련 바이오마커 축적값의 예측값을 산출하는 예측 단계;를 포함하는, 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하는 방법이다.

[14] 본 발명의 일 구현예에서, 가중치는 하나 이상의 제2대뇌 피질 두께 데이터와 하나 이상의 바이오마커 축적 데이터 사이에서 정의되는 것일 수 있다.

[15] 본 명세서 상의 용어 "알츠하이머 관련 바이오마커"는 알츠하이머병이 발병한 조직, 기관 또는 개체를 정상 조직, 기관 또는 개체와 구분하여 검출 또는 진단할 수 있는 물질을 의미한다. 구체적으로, 알츠하이머 관련 바이오마커는 알츠하이머 병이 발명한 대상의 뇌 영역에 축적되는 물질을 의미할 수 있다. 알츠하이머 관련 바이오마커는 알츠하이머병이 발병하지 않은 정상 대상에 비하여 증가 또는 감소 양상을 보이는 단백질 또는 핵산 (예: mRNA 등), 지질, 당지질, 당단백질 또는 당 (단당류, 이당류, 올리고당류 등) 등과 같은 유기 생체

분자들을 포함할 수 있다. 알츠하이머 관련 바이오마커는 PET 영상에서 측정할 수 있는 바이오마커 일 수 있다. 알츠하이머 관련 바이오마커는, 타우, 베타-아밀로이드, 플루오로 디옥시 글루코오스, APOE-입실론4 등일 수 있다.

[16] 본 발명에 따른 알츠하이머 관련 바이오마커는 양전자 방출 단층 촬영 영상 (positron emission tomography; PET)을 통해 측정되는 바이오마커 일 수 있다. 따라서, 본 발명은 기존에 PET 영상을 통해 측정해야 했던 알츠하이머 관련 바이오마커를 PET 영상을 사용하지 않고 대뇌 피질 두께 정보만으로 예측할 수 있기 때문에, 알츠하이머의 진단 또는 치료 시 PET 영상에 대한 의존도를 낮추고 진단 및 치료 과정에서 발생할 수 있는 비용을 감소시킬 수 있다. PET 영상을 통해 측정되는 바이오마커는 당업계에 알려진 바이오마커라면 제한되지 않고 포함될 수 있으나, 예를 들어, 베타-아밀로이드, 타우, 플루오로 디옥시 글루코오스 등 일 수 있다.

[17] 본 명세서 상의 용어 "가중치 정보"는 각각의 뇌 영역에 축적된 알츠하이머 관련 바이오마커와 뇌 영역의 대뇌 피질 두께 사이의 연관정도를 수치적으로 표현한 특정값 또는 특정값들의 집합을 의미한다. 따라서, 가중치 정보는 가중치 또는 가중치값들의 집합을 포함할 수 있다. 이때, 가중치는 복수의 대상에서 측정된 알츠하이머 관련 바이오마커 축적값 데이터와 해당 데이터가 측정된 대상과 동일한 대상에서 측정된 대뇌 피질 두께 사이의 연관 정도를 반복적으로 도출함에 따라 정의될 수 있다. 가중치 정보는, 알츠하이머 관련 바이오마커 축적 데이터와 대뇌 피질 두께 데이터 사이의 연관정도를 특정 모형 또는 모델을 이용해 산출함에 따라 정의될 수 있고, 예를 들어, 상관분석 또는 회귀분석이 수행됨에 따라 정의될 수 있다. 상관분석 (correlation analysis) 또는 회귀분석 (regression analysis)에 따라 가중치가 정의되는 경우, 가중치는 상관계수 또는 회귀계수로 정의될 수 있다. 가중치 정보는 복수의 가중치 값들을 포함하는 것일 수 있다.

[18] 가중치 정보는 일 뇌영역의 알츠하이머 관련 바이오마커 축적값과 일 뇌영역과 동일하거나 동일하지 않은 뇌영역의 대뇌 피질 두께 사이의 연관정도에 대한 정보를 포함하는 것일 수 있다. 즉, 가중치 정보는 각각의 뇌영역의 대뇌 피질 두께와, 각각의 뇌영역의 알츠하이머 관련 바이오마커 축적값 사이의 연관정도에 대한 정보를 포함하는 것일 수 있다.

[19] 예를 들어, 5개의 뇌영역이 존재하는 경우를 가정하면, 가중치 정보는 첫번째 뇌영역의 알츠하이머 관련 바이오마커 축적값과 첫번째 내지 다섯번째 뇌영역의 대뇌 피질 두께 사이의 연관정도에 대한 정보 (5개의 가중치), 두번째 뇌영역의 알츠하이머 관련 바이오마커 축적값과 첫번째 내지 다섯번째 뇌영역의 대뇌 피질 두께 사이의 연관정도 정도에 대한 정보 (5개의 가중치), 세번째 뇌영역의 알츠하이머 관련 바이오마커 축적값과 첫번째 내지 다섯번째 뇌영역의 대뇌 피질 두께 사이의 연관정도 정도에 대한 정보 (5개의 가중치), 네번째 뇌영역의 알츠하이머 관련 바이오마커 축적값과 첫번째 내지 다섯번째

뇌영역의 대뇌 피질 두께 사이의 연관정도 정도에 대한 정보 (5개의 가중치), 다섯번째 뇌영역의 알츠하이머 관련 바이오마커 축적값과 첫번째 내지 다섯번째 뇌영역의 대뇌 피질 두께 사이의 연관정도 정도에 대한 정보 (5개의 가중치)를 포함하는 것일 수 있다.

[20] 본 발명의 일 구현예에서, 가중치 정보는 뇌의 각 영역별 대뇌 피질 두께 정보와 뇌의 각 영역별 알츠하이머 관련 바이오마커 축적 정보 사이의 연관정도를 수치화한 것일 수 있다.

[21] 본 발명에 따른 가중치 정보는 하나 이상의 제2대뇌 피질 두께 데이터와 하나 이상의 바이오마커 축적 데이터 사이에서 정의된 것으로, 미리 결정된 가중치 정보를 포함하는 것일 수 있다.

[22] 본 발명의 일 구현예에서, 알츠하이머 관련 바이오마커는 아밀로이드 및/또는 타우인 것일 수 있다.

[23] 본 명세서 상의 용어 "아밀로이드 (Amyloid)"는 "아밀로이드 베타 (Amyloid beta)", 또는 "Aβ"로 상호교차하여 지칭될 수 있다. 아밀로이드는 알츠하이머병을 비롯한 다양한 퇴행성 신경계질환 환자의 뇌, 척수 등에서 발견되는 주요 화학적 성분 계열을 의미한다. 아밀로이드는 다양한 수의 아미노산, 통상 38-43 아미노산을 포함하는 베타-아밀로이드 전구 단백질 (APP)의 절편이다. 알츠하이머병과 같은 신경퇴행성 질환에서, 아밀로이드는 질병의 진행단계에 따라 뇌의 영역별로 축적되는 양이 다를 수 있다. 구체적으로, 아밀로이드는 알츠하이머병의 진행 초기에는 뇌의 국소적인 영역에 존재할 수 있으나, 질병 진행 (Disease progression)에 따라서 하나 이상의 뇌영역에 존재하거나, 뇌의 전역에 존재할 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따른 방법은 대상의 뇌 영역별 대뇌 피질 두께 데이터를 이용하며, 이를 통해 뇌의 각 영역에 존재하는 아밀로이드의 축적값을 예측 또는 산출할 수 있고, 대상에서 알츠하이머병 등의 신경퇴행성 질환의 유무를 진단하는 동시에 질병의 진행정도에 대한 정보를 수득하거나, 이를 통해 질병을 진단하는 것이 용이하다.

[24] 본 명세서 상의 용어 "타우"는 다수의 아이소형을 갖는 풍부한 중추 및 말초 신경계 단백질을 지칭하는 것으로, 용어 "타우 단백질"로 상호교차되어 지칭될 수 있다. 타우는 다양한 퇴행성 신경질환이 진행됨에 따라 뇌영역에 변형된 상태로 존재하는 것으로 알려져 있다. 인간 중추 신경계(CNS)에는, 선택적 스플라이싱으로 인해 크기가 352 내지 441 아미노산 길이의 범위인 6개의 주요 타우 아이소형이 존재하는 것으로 알려져 있다. 본 명세서 상에서 지칭되는 용어 "타우"는 전장 야생형 타우의 점 돌연변이, 단편, 삽입, 결실, 스플라이스 변이체 등의 돌연변이가 발생한 것이거나, 번역후 인산화 등의 변형이 일어난 단백질을 포함한다. 따라서, 본 발명의 일 구현예에서, 타우는 인산화된 타우 단백질을 포함하는 것일 수 있다. 전술한 아밀로이드와 마찬가지로, 본 발명의 일 실시예에 따른 방법은 대상의 뇌 영역별 대뇌 피질 두께 데이터를 이용할 수 있으며, 이를 통해 뇌의 특정 영역에 존재하는 타우의 축적값을 예측할 수 있다.

그리고, 이를 통해 대상에서 알츠하이머병 등의 신경퇴행성 질환의 존재 유무 및 진행정도가 파악될 수 있다.

[25] 일 실시예에 따른 방법은 신경퇴행성 질환의 진단 및 치료에 이용될 수 있다. 구체적으로, 일 실시예에 따라 대상의 뇌에 존재하는 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도가 예측되면, 이를 통해 특정 신경퇴행성 질환의 유무 또는 이의 진행 정도를 진단하는 것이 가능하다.

[26] 본 명세서에서 상의 용어 "신경퇴행성 질환"은 신경세포의 기능 감소 또는 소실에 의해 운동조절능력, 인지기능, 지각기능, 감각기능 및 자율신경의 기능 이상을 의미하며, "퇴행성 신경질환", "퇴행성 뇌질환"과 동일한 의미로 사용될 수 있다.

[27] 본 명세서상의 용어 "알츠하이머병"은 신경퇴행성 장애를 나타내며 가족성 및 산발성 AD를 포함한다. 인간 대상체에서 알츠하이머병을 나타내는 전형적인 증상은 경도 내지 중증의 인지 장애 치매, 기억의 진행성 손상(경도 건망증으로부터 방향감각 상실 및 중증의 기억 상실까지), 시공간 기술 부족, 성격 변화, 충동 제어 부족, 판단력 부족, 타인에 대한 불신, 고집 증가, 안절부절 못함, 계획 능력 부족, 의사 결정 부족, 및 사회적 철회를 들 수 있으며, 다만 이에 제한되는 것은 아니다. 뇌 조직 내의 특징적인 병리로는 세포외 신경 아밀로이드 플라크, 신경원섬유 엉킴, 신경원섬유 퇴행, 과립혈관 신경 퇴행, 시냅스 손실, 변형된 타우 단백질의 축적 및 광범위한 신경 세포 사멸을 들 수 있다.

[28] 본 명세서 상의 용어 "예측"은 대상의 각 뇌 영역 또는 뇌 전역에 존재하는 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예상하는 것을 의미한다. 본 발명에 있어서, 예상은 다른 파라미터, 예를 들어, 대뇌 피질 두께를 통해 간접적으로 예상되는 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을 수치화하는 과정을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값 또는 축적 정도를 대뇌 피질 두께를 통해 간접적으로 예측하는 경우, 용어 "예측"은 추정의 의미를 포함할 수 있다.

[29] 본 명세서 상의 용어 "대상"은 알츠하이머병을 포함하는 신경퇴행성 질환을 가지거나, 또는 알츠하이머병을 포함하는 신경퇴행성 질환이 의심되는 객체일 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 대상은 포유류 일 수 있고, 예를 들어, 대상은 인간, 원숭이, 개, 고양이, 마우스, 래트, 소, 말, 돼지, 염소 및 양으로 이루어지는 그룹에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.

[30] 본 명세서 상의 용어 "뇌 영역"은 특정 기준으로 구획되어 일정 부피를 갖는 뇌의 일부분을 의미한다. 본 발명에 있어서 뇌 영역은 진단 목적 및 대상의 특성을 고려하여 영역의 기능, 연관성, 위치, 세포의 구조와 구성 등의 임의의 기준으로 나누어질 수 있거나, 또는 기존에 존재하는 구획방법으로 나누어질 수 있다. 예를 들어, 뇌 영역은 위치 및 기능에 따라 일차 몸감각피질 (primary somatosensory cortex), 일차 운동피질 (primary motor cortex), 아래쪽 측두이랑 (inferior temporal gyrus), 위쪽 측두이랑 (superior temporal gyrus), 아래 전두이랑

(inferior frontal gyrus), 앞쪽 띠다발피질 (anterior cingulate cortex), 후각주위피질 (perirhinal cortex), 내후각피질 (entorhinal cortex) 등으로 구분될 수 있다. 또는, 뇌영역은 브로드만 영역 (Brodmann Area)에 따라 구획되어 브로드만 영역 1 내지 브로드만 영역 52로 구획될 수 있다.

[31] 본 명세서 상의 용어 "대뇌 피질 두께 (cortical thickness) 데이터"는 대상의 뇌 영역 중 대뇌의 피질 부분의 두께가 측정된 값을 포함하는 데이터를 의미한다. 대뇌 피질 두께 데이터는 하나 이상의 뇌 영역의 대뇌 피질 두께 정보를 포함하는 것일 수 있다. 따라서, 대뇌 피질 두께 데이터는 뇌의 영역별 대뇌 피질 두께 정보를 포함하거나, 또는 뇌 전역에 대한 대뇌 피질 두께 정보를 포함하는 것일 수 있다. 대뇌 피질 두께는 신경 퇴행성 질환의 하나인 치매 환자와 정상인 사이에서 차이가 발생하는 것으로 알려져 있다. 본 발명에 있어서 대뇌 피질 두께는 대상의 뇌 실물을 통해 직접적으로 측정되거나, 또는 영상 이미지 등을 통해 간접적으로 측정될 수 있다. 간접적으로 측정되는 경우, 자기 공명 영상 (magnetic resonance imaging; MRI)의 영상 이미지 데이터를 소프트웨어를 이용하여 측정될 수 있다. 일 실시예에 있어서 대뇌 피질 두께는 대상의 뇌에 축적된 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을 예측하기 위한 데이터인 제1대뇌 피질 두께 데이터일 수 있고, 또는 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값의 예측값을 산출하기 위한 가중치 정보를 도출하기 위한 제2대뇌 피질 두께데이터일 수 있다.

[32] 본 발명의 일 구현예에서, 바이오마커 축적 데이터는, 제2대뇌 피질 두께 데이터의 측정 대상과 동일한 대상에서 측정된 뇌의 각 영역별 알츠하이머 관련 바이오마커 축적 데이터를 포함하는 것일 수 있다.

[33] 본 명세서 상의 용어 "바이오마커 축적 데이터"는 특정 대상의 뇌에 축적된 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을 포함하는 데이터를 의미한다. 바이오마커 축적 데이터는 제2대뇌 피질 두께 데이터와 함께 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도와 대뇌 피질 두께 사이의 연관정도를 특정한 값으로 수치화한 가중치를 결정하는데 이용될 수 있다.

[34] 본 발명의 일 구현예에서, 가중치 정보는 하나 이상의 뇌영역의 각각의 대뇌 피질 두께와, 하나 이상의 뇌영역의 각각의 알츠하이머 관련 바이오마커 축적값 사이의 연관정도에 대한 정보를 포함하는 것일 수 있다.

[35] 본 발명의 일 구현예에서, 수득 단계는 의료 영상에서 대상 뇌의 영역별 제1대뇌 피질 두께 (cortical thickness) 데이터를 얻는 것일 수 있다.

[36] 본 발명의 일 구현예에서, 제1대뇌 피질 두께 데이터는 자기 공명 영상 (magnetic resonance imaging; MRI)의 T1 강조 영상에서 측정된 것일 수 있다.

[37] 본 발명의 일 구현예에서, 방법은 제2대뇌 피질 두께 데이터와 바이오마커 축적 데이터 사이의 연관정도를 도출하여 뇌의 각 영역별 가중치 정보를 결정하는 결정 단계를 더 포함하는 것일 수 있다.

[38] 본 발명의 일 구현예에서, 결정 단계는 머신러닝을 이용하여 제2대뇌 피질 두께

데이터와 바이오마커 축적 데이터를 바탕으로 가중치 정보를 결정 및 학습하는 학습 단계를 포함하는 것일 수 있다.

[39] 본 명세서 상의 용어 "머신 러닝 (machine learning)은 인공지능의 한 분야로, 컴퓨터에 명시적인 프로그램 없이 배울 수 있는 능력을 부여하는 수단을 의미한다. 구체적으로 머신 러닝은, 경험적 데이터를 기반으로 학습을 하고 예측을 수행하고 스스로의 성능을 향상시키는 시스템과 이를 위한 알고리즘을 연구하고 구축하는 기술을 의미할 수 있다. 머신 러닝의 알고리즘들은 엄격하게 정해진 정적인 프로그램 명령들을 수행하는 것이라기보단, 입력 데이터를 기반으로 예측이나 결정을 이끌어내기 위해 특정한 모델을 구축하는 방식을 취한다. 본 발명에 있어서 용어 "머신 러닝"은 용어 "기계 학습"으로 상호 교차되어 사용될 수 있다.

[40] 본 발명에 있어서 머신러닝은 의사결정나무 (Decision Tree), 베이지안 망(Bayesian network), 서포트벡터머신 (support vector machine; SVM), 인공 신경망 (Artificial Neural Network; ANN), 로지스틱 회귀분석 (Logistic Regression) 또는 합성곱 신경망 (Convolutional Neural Network; CNN) 알고리즘을 포함하는 것일 수 있다.

[41] 본 발명의 일 구현예에서, 바이오마커 축적 데이터는 양전자 방출 단층 촬영 영상 (positron emission tomography; PET)으로부터 수득되는 것일 수 있다.

[42] 본 발명의 일 구현예에서, 바이오마커 축적 데이터는 표준 섭취 계수율 (Standard Uptake Value Ratio; SUVR) 값으로 변환된 것일 수 있다.

[43] 본 발명의 일 구현예에서, 결정 단계는 가중치 정보를 상관분석 (correlation analysis) 또는 회귀분석 (regression analysis)으로 산출하는 분석 단계를 포함하는 것일 수 있다.

[44] 본 발명의 일 구현예에서, 분석 단계는 상관 계수 또는 회귀계수를 인구통계학적 또는 임상적 정보를 공변량 (covariate)으로 사용하여 표준화하는 표준화 단계를 포함하는 것일 수 있다.

[45] 본 발명의 일 구현예에서, 가중치 정보는 상관 계수 (correlation coefficient) 또는 회귀계수 (regression coefficient)인 것일 수 있다.

[46] 본 발명의 일 구현예에서, 제1대뇌 피질 두께 데이터, 제2대뇌 피질 두께 데이터 및 바이오마커 축적 데이터로 이루어지는 그룹에서 선택되는 하나 이상은 나이, 성별 및 교육년수를 포함하는 공변량을 사용하여 정규화 (Normalization)된 것일 수 있다.

[47] 본 발명의 일 구현예에서, 방법은 제1대뇌 피질 두께 데이터, 제2대뇌 피질 두께 데이터 및 바이오마커 축적 데이터로 이루어지는 그룹에서 선택되는 하나 이상을 정규화하는 데이터 보정 단계를 더 포함하는 것일 수 있다.

[48] 본 발명의 일 구현예에서, 방법은 적어도 하나의 프로세서에 의해 동작하는 뇌의 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하는 장치에 의해서 처리되는 것일 수 있다.

[49] 본 발명의 일 구현예에서, 예측 단계는, 하나 이상의 뇌영역 각각의 제1대뇌 피질 두께 데이터와, 상기 하나 이상의 뇌영역에 포함되는 각 뇌영역의 제2대뇌 피질 데이터와 특정 뇌영역의 바이오마커 축적 데이터 사이에서 정의된 가중치를 이용하여, 특정 뇌영역의 알츠하이머 관련 바이오마커 축적 값의 예측값을 산출하는 산출 단계를 포함할 수 있다.

[50] 본 발명의 일 구현예에서, 수득 단계, 예측 단계, 결정 단계, 데이터 보정 단계, 학습 단계, 표준화 단계, 산출 단계 및 분석 단계로 이루어지는 그룹에서 선택된 하나 이상은, 컴퓨팅 장치에 의해 수행되는 것일 수 있다.

[51] 본 발명의 다른 양태는, 대상 뇌의 영역별 제1대뇌 피질 두께 (cortical thickness) 데이터를 획득하는 데이터 획득부; 하나 이상의 제2대뇌 피질 두께 데이터와 하나 이상의 바이오마커 축적 데이터 사이에서 정의된 가중치 정보를 이용하여, 제1대뇌 피질 두께 데이터로부터 대상 뇌의 각 영역별 알츠하이머 관련 바이오마커 축적값의 예측값을 산출하는 예측부;를 포함하는, 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하는 장치이다.

[52] 본 발명의 일 구현예에서, 바이오마커 축적 데이터는, 제2대뇌 피질 두께 데이터 측정 대상과 동일한 대상에서 측정된 것일 수 있다.

[53] 본 발명의 일 구현예에서, 제1대뇌 피질 두께 데이터는 자기 공명 영상 (magnetic resonance imaging; MRI)의 T1 강조 영상에서 측정된 것일 수 있다.

[54] 본 발명의 일 구현예에서, 장치는 제2대뇌 피질 두께 데이터와 바이오마커 축적 데이터 사이의 연관정도를 도출하여 가중치 정보를 결정하는 가중치 결정부를 포함하는 것일 수 있다.

[55] 본 발명의 일 구현예에서, 장치는 머신러닝을 이용하여 제2대뇌 피질 두께 데이터와 바이오마커 축적 데이터 사이에서 가중치 정보를 결정 및 학습하는 학습부를 포함하는 것일 수 있다.

[56] 본 발명의 일 구현예에서, 가중치 결정부는 머신러닝을 이용하여 제2대뇌 피질 두께 데이터와 바이오마커 축적 데이터 사이에서 가중치 정보를 결정 및 학습하는 학습부를 포함하는 것일 수 있다.

[57] 본 발명의 일 구현예에서, 바이오마커 축적 데이터는 양전자 방출 단층 촬영 영상 (positron emission tomography; PET)으로부터 수득되는 것일 수 있다.

[58] 본 발명의 일 구현예에서, 바이오마커 축적 데이터는 표준 섭취 계수율 (Standard Uptake Value Ratio; SUVR) 값으로 변환된 것일 수 있다.

[59] 본 발명의 일 구현예에서, 가중치 정보는 상관 계수 (correlation coefficient) 또는 회귀계수 (regression coefficient)인 것일 수 있다.

[60] 본 발명의 일 구현예에서, 가중치 결정부는 가중치 정보를 상관분석 (correlation analysis) 또는 회귀분석 (regression analysis)으로 산출하는 분석부를 포함하는 것일 수 있다.

[61] 본 발명의 일 구현예에서, 장치는 제1대뇌 피질 두께 데이터, 제2대뇌 피질 두께 데이터 및 바이오마커 축적 데이터로 이루어지는 그룹에서 선택되는 하나

이상의 데이터를 보정하는 데이터 보정부를 포함하는 것일 수 있다.

[62] 본 발명의 일 구현예에서, 데이터 보정부는 제1대뇌 피질 두께 데이터, 제2대뇌 피질 두께 데이터 및 바이오마커 축적 데이터로 이루어지는 그룹에서 선택되는 하나 이상을 나이, 성별 및 교육년수를 포함하는 공변량을 사용하여 정규화하는 정규화부를 포함하는 것일 수 있다.

[63] 본 발명의 일 구현예에서, 장치는 제1대뇌 피질 두께 데이터, 제2대뇌 피질 두께 데이터 및 바이오마커 축적 데이터로 이루어지는 그룹에서 선택되는 하나 이상을 나이, 성별 및 교육년수를 포함하는 공변량을 사용하여 정규화하는 정규화부를 포함하는 것일 수 있다.

[64] 본 발명의 일 구현예에서, 분석부는 상관 계수 또는 회귀계수를 인구통계학적 또는 임상적 정보를 공변량 (covariate)으로 사용하여 표준화하는 것일 수 있다.

[65] 본 발명의 또 다른 양태는, 의료 영상을 이용하여 알츠하이머 치료제에 대한 동반진단을 위한 정보를 제공하는 방법에 있어서, 대상 뇌의 영역별 제1대뇌 피질 두께 (cortical thickness) 데이터를 얻는 수득 단계; 가중치 정보 및 제1대뇌 피질 두께 데이터를 이용하여 대상의 뇌 영역별 아밀로이드 및 타우의 축적값의 예측값을 산출하는 예측 단계; 대상의 제1뇌영역에 축적된 아밀로이드 및 제1뇌영역과 인접한 제3뇌영역에 축적된 아밀로이드 사이의 상호작용을 점수화한 아밀로이드 상호작용값과, 제1뇌영역의 타우 예측값으로부터 제1아밀로이드-타우 점수를 계산하는 제1계산 단계; 대상의 제2뇌영역의 아밀로이드 예측값과 타우 예측값으로부터 제2아밀로이드-타우 점수를 계산하는 제2계산 단계; 제1뇌영역에서 아밀로이드 및 타우의 양성과 음성이 구분되는 제1역치값과 제1아밀로이드-타우 점수를 비교하는 제1비교단계; 및 제2뇌영역에서 아밀로이드 및 타우의 양성과 음성이 구분되는 제2역치값과 제2아밀로이드-타우 점수를 비교하는 제2비교단계;를 포함하는, 알츠하이머 치료제에 대한 동반진단을 위한 정보를 제공하는 방법이다.

[66] 본 발명의 일 구현예에서, 가중치 정보는 하나 이상의 제2대뇌 피질 두께 데이터와 하나 이상의 아밀로이드-타우 데이터 사이에서 정의되는 것일 수 있다.

[67] 본 발명의 일 구현예에서, 아밀로이드-타우 데이터는, 제2대뇌 피질 두께 데이터를 수득한 대상과 동일한 대상에서 측정된 뇌의 각 영역별 아밀로이드 또는 타우의 축적 데이터를 포함하는 것일 수 있다.

[68] 본 명세서 상의 용어 "동반진단 (Companion Diagnostic)"이란, 특정 치료 약물을 특정 환자에 적용하기 위한 가능성을 확인하기 위한 진단 방법 또는 검사를 의미한다. 동반진단은 약물이 안전하고 효과적으로 반응할 수 있는 대상자를 선정하고, 치료 효과를 관찰할 수 있도록 도움을 줄 수 있다.

[69] 본 명세서 상의 용어 "알츠하이머 치료제에 대한 동반진단"은 알츠하이머병에서 아밀로이드와 타우 단백질 사이의 상호작용 분석을 통해 대상에서 알츠하이머병의 진행 단계를 판단하고, 이를 통해 대상에게 적합한 치료제를 결정하기 위한 방법 또는 검사를 의미한다. 알츠하이머 치료제에 대한

동반진단은 복수의 뇌 영역 중, 하나의 뇌 영역과 인접한 뇌 영역 사이의 아밀로이드와 타우 간의 원격 상호작용 점수와 다른 하나의 뇌 영역에서의 아밀로이드와 타우의 지역 상호작용 점수를 정의하고, 정의된 두 점수의 값에 따라 알츠하이머병의 질병 진행정도를 진단함에 따라 수행될 수 있다. 또한, 정의된 두 점수 값과 알츠하이머병의 질병 진행정도를 통해 대상에게 투여하기위한 최적의 치료제를 결정할 수 있다.

[70] 본 명세서 상의 용어 "아밀로이드-타우 데이터"는 특정 대상의 뇌에 축적된 아밀로이드 및/또는 타우의 축적값을 포함하는 데이터를 의미한다. 아밀로이드-타우 데이터는 제2대뇌 피질 두께 데이터와 함께 아밀로이드 및 타우의 축적 정도와 대뇌 피질 두께 사이의 연관정도를 특정한 값으로 수치화한 가중치를 결정하는데 이용될 수 있다. 아밀로이드-타우 데이터는 특정한 개체에 축적된 아밀로이드 축적값에 대한 데이터 및 타우 축적값에 대한 데이터를 모두 포함할 수 있다. 또는, 아밀로이드-타우 데이터는 특정한 개체에 축적된 아밀로이드 또는 타우 중 하나의 축적값에 대한 데이터만을 포함할 수 있다. 아밀로이드-타우 데이터는 특정 대상의 각 뇌 영역에 축적된 아밀로이드 및/또는 타우의 축적값을 포함하는 데이터를 포함할 수 있고, 또는 대상의 뇌 전역에 축적된 아밀로이드 및/또는 타우의 축적값을 포함하는 데이터를 포함할 수 있다.

[71] 본 명세서 상의 용어 "아밀로이드-타우 점수"는 특정 뇌영역과 특정 뇌영역에 인접한 뇌영역 사이의 아밀로이드와 타우의 원거리 상호작용, 또는 특정 뇌영역의 아밀로이드와 타우 사이의 지역적인 상호작용을 점수화한 것을 의미한다. 이때, 원거리 상호작용을 점수화한 것은 제1아밀로이드-타우 점수로, 지역적 상호작용을 점수화한 것은 제2아밀로이드-타우 점수로 표현될 수 있다. 원거리 상호작용을 점수화한 아밀로이드-타우 점수는 다양한 방법으로 계산될 수 있고, 예를 들어, 특정 뇌영역과 특정 뇌영역에 인접한 뇌영역에 축적된 아밀로이드 간의 상호작용 정도와 특정 뇌영역의 타우 축적정도를 통해 계산될 수 있다. 이때, 인접한 뇌영역은 하나 이상의 뇌영역일 수 있다. 그리고, 지역적인 상호작용을 점수화한 아밀로이드-타우 점수도 다양한 방법으로 계산될 수 있고, 예를 들어, 특정 뇌영역에 존재하는 아밀로이드 축적 정도와 타우 축적 정도를 통해 계산될 수 있다.

[72] 본 명세서 상의 용어 "아밀로이드 상호작용값"은 특정 뇌영역과 특정 뇌영역에 인접한 뇌 영역에 축적된 아밀로이드 사이의 상호작용을 점수화한 값을 의미한다. 아밀로이드 상호작용 값은 특정 뇌영역과 특정 뇌영역에 인접한 뇌영역 사이의 신경망의 강도 또는 연결성 (connectivity)값과 두 뇌 영역에 존재하는 아밀로이드 축적값으로부터 계산될 수 있다.

[73] 본 명세서 상의 용어 "역치값"은 특정 뇌 영역과 관련이 있는 아밀로이드 및/또는 타우의 양성과 음성이 가장 정확하게 구분되는 수치값을 의미한다. 역치값은 정상군과 알츠하이머병 환자 및 경도인지장애를 가진 질환군의 아밀로이드 및/또는 타우의 축적 데이터를 통해 정상군과 질환군이 구분되는

기준점의 아밀로이드 및/또는 타우의 축적값을 의미하는 것일 수 있다.

[74] 본 발명의 일 구현예에서, 아밀로이드 상호작용값은 제1뇌영역 및 제3뇌영역의 아밀로이드 축적값과 신경망 가중치값으로부터 계산될 수 있다.

[75] 본 발명에 있어서, 신경망 가중치는 제1뇌영역과 제3뇌영역 사이의 신경망의 강도를 통해 도출되는 것일 수 있다. 예를 들어, 신경망 가중치는 제1뇌영역과 제3뇌영역사이의 아밀로이드에 대한 영역별 가중치일 수 있다.

[76] 본 발명의 일 구현예에서, 제1아밀로이드-타우 점수가 제1역치값 이하인 경우 대상을 1군으로 분류하고, 제1아밀로이드-타우 점수가 제1역치값을 초과하면서 제2아밀로이드-타우 상호작용점수가 제2역치값 이하인 경우 대상을 2군으로 분류하고, 및 제2아밀로이드-타우 점수가 제2역치값을 초과하는 경우 대상을 3군으로 분류하는 분류 단계를 더 포함하는 것일 수 있다.

[77] 본 발명에 있어서 1군은 정상인들의 집합일 수 있고, 제2군은 경도인지장애(aMCI)를 가진 대상들의 집합일 수 있고, 제3군은 알츠하이머병을 가진 대상들의 집합일 수 있다.

[78] 본 발명의 또 다른 양태는, 대상 뇌의 영역별 제1대뇌 피질 두께 (cortical thickness) 데이터를 획득하는 데이터 획득부; 가중치 정보 및 제1대뇌 피질 두께 데이터를 이용하여 대상의 뇌 영역별 아밀로이드 및 타우의 축적값의 예측값을 산출하는 예측부; 대상의 제1뇌영역에 축적된 아밀로이드 및 제1뇌영역과 인접한 제3뇌영역에 축적된 아밀로이드 사이의 상호작용을 점수화한 아밀로이드 상호작용값과, 제1뇌영역의 타우 축적값으로부터 제1아밀로이드-타우 점수를 계산하는 제1계산부; 대상의 제2뇌영역의 아밀로이드 축적값과 타우 축적값으로부터 제2아밀로이드-타우 점수를 계산하는 제2계산부; 제1뇌영역에서 아밀로이드 및/또는 타우의 양성과 음성이 구분되는 제1역치값과 제1아밀로이드-타우 점수를 비교하는 제1비교부; 및 제2뇌영역에서 아밀로이드 및/또는 타우의 양성과 음성이 구분되는 제2역치값과 제2아밀로이드-타우 점수를 비교하는 제2비교부를 포함하는, 알츠하이머병의 동반진단 장치이다.

[79] 본 발명의 일 구현예에서, 아밀로이드-타우 데이터는, 제2대뇌 피질 두께 데이터 측정 대상과 동일한 대상에서 측정된 뇌의 각 영역별 아밀로이드 및/또는 타우의 축적 데이터를 포함하는 것일 수 있다.

[80] 본 발명의 일 구현예에서, 가중치 정보는 하나 이상의 제2대뇌 피질 두께 데이터와 하나 이상의 아밀로이드-타우 데이터 사이에서 정의된 것일 수 있다.

[81] 본 발명의 일 구현예에서, 제1대뇌 피질 두께 데이터는 자기 공명 영상 (magnetic resonance imaging; MRI)의 T1 강조 영상에서 측정된 것일 수 있다.

[82] 본 발명의 일 구현예에서, 장치는 제2대뇌 피질 두께 데이터와 아밀로이드-타우 데이터 사이의 연관정도를 도출하여 뇌의 각 영역별 가중치 정보를 결정하는 가중치 결정부를 포함하는 것일 수 있다.

[83] 본 발명의 일 구현예에서, 장치는 머신러닝을 이용하여 제2대뇌 피질 두께

데이터와 아밀로이드-타우 데이터 사이에서 가중치 정보를 결정 및 학습하는 학습부를 포함하는 것일 수 있다.

[84] 본 발명의 일 구현예에서, 가중치 결정부는 머신러닝을 이용하여 제2대뇌 피질 두께 데이터와 아밀로이드-타우 데이터 사이에서 가중치 정보를 결정 및 학습하는 학습부를 포함하는 것일 수 있다.

[85] 본 발명의 일 구현예에서, 아밀로이드-타우 데이터는 양전자 방출 단층 촬영 영상으로부터 수득되는 것일 수 있다.

[86] 본 발명의 일 구현예에서, 아밀로이드-타우 데이터는 표준 섭취 계수율 (Standard Uptake Value Ratio; SUVR) 값으로 변환된 것일 수 있다.

[87] 본 발명의 일 구현예에서, 가중치 정보는 상관 계수 (correlation coefficient) 또는 회귀계수 (regression coefficient)인 것일 수 있다.

[88] 본 발명의 일 구현예에서, 가중치 결정부는 가중치를 상관분석 (correlation analysis) 또는 회귀분석 (regression analysis)으로 산출하는 분석부를 포함하는 것일 수 있다.

[89] 본 발명의 일 구현예에서, 장치는 제1대뇌 피질 두께 데이터, 제2대뇌 피질 두께 데이터 및 아밀로이드-타우 데이터로 이루어지는 그룹에서 선택되는 하나 이상의 데이터를 보정하는 데이터 보정부를 포함하는 것일 수 있다.

[90] 본 발명의 일 구현예에서, 데이터 보정부는 제1대뇌 피질 두께 데이터, 제2대뇌 피질 두께 데이터 및 아밀로이드-타우 데이터로 이루어지는 그룹에서 선택되는 하나 이상을 나이, 성별 및 교육년수를 포함하는 공변량을 사용하여 정규화하는 정규화부를 포함하는 것일 수 있다.

[91] 본 발명의 일 구현예에서, 장치는 제1대뇌 피질 두께 데이터, 제2대뇌 피질 두께 데이터 및 아밀로이드-타우 데이터로 이루어지는 그룹에서 선택되는 하나 이상을 나이, 성별 및 교육년수를 포함하는 공변량을 사용하여 정규화하는 정규화부를 포함하는 것일 수 있다.

[92] 본 발명의 일 구현예에서, 분석부는 상관 계수 또는 회귀계수를 인구통계학적 또는 임상적 정보를 공변량 (covariate)으로 사용하여 표준화하는 것일 수 있다.

[93] 본 발명의 일 구현예에서, 아밀로이드 상호작용값은 제1뇌영역 및 제3뇌영역의 아밀로이드 축적값과 신경망 가중치값으로부터 계산될 수 있다.

[94] 본 발명의 일 구현예에서, 제1아밀로이드-타우 점수가 제1역치값 이하인 경우 대상을 1군으로 분류하고, 제1아밀로이드-타우 점수가 제1역치값을 초과하면서 제2아밀로이드-타우 상호작용점수가 제2역치값 이하인 경우 대상을 2군으로 분류하고, 및 제2아밀로이드-타우 점수가 제2역치값을 초과하는 경우 대상을 3군으로 분류하는 분류부를 더 포함하는 것일 수 있다.

발명의 효과

[95] 본 발명은 MRI를 기반으로 알츠하이머 관련 바이오마커 축적 정도를 예측하는 방법 및 이를 이용한 동반진단 방법에 관한 것으로, 양전자 방출 단층 촬영 영상

(positron emission tomography; PET)을 이용하거나 또는 뇌척수액 (cerebrospinal fluid; CSF)에서 요추천자 (lumbar puncture)를 통해 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을 직접적으로 측정하지 않고도 정확하게 대상의 뇌 영역별 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측할 수 있어, 다양한 신경퇴행성 질환의 진단 및 동반진단에 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[96] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을 예측하는 과정을 설명하기 위한 블록구성도를 도시한 도면이다.

[97] 도 2는 본 발명의 다른 실시예에 따른 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을 예측하는 과정을 설명하기 위한 블록구성도를 도시한 도면이다.

[98] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을 예측하기 위한 동작을 수행하는 컴퓨팅 장치의 블록구성도를 도시한 도면이다.

[99] 도 4는 알츠하이머의 질병 진행 (Disease progression) 정도에 따른 아밀로이드와 타우의 변형 및 전파 과정을 나타낸 도면이다.

[100] 도 5은 본 발명의 일 실시예에 따른 알츠하이머 치료제에 대한 동반진단을 위한 정보를 제공하는 과정을 설명하기 위한 블록구성도를 도시한 도면이다.

[101] 도 6은 알츠하이머병의 진행에 따른 치료 전략을 도시한 도면이다.

[102] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 알츠하이머 관련 바이오마커 예측 방법에 따른 정확도를 수신자 조작 특성 그래프 아래의 면적 (area under receiver operating characteristic curve, AUROC)을 통해 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

[103] 도 8은 본 발명의 일 실시예에 따라 아래쪽 측두이랑 (inferior temporal gyrus), 쐐기앞소엽 (precuneus), 중전두회 (caudal middle frontal gyrus)에서 아밀로이드 축적 정도를 예측하고, 이의 정확도를 상관분석을 거쳐 평가한 결과를 나타낸 도면이다.

[104] 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따라 내후각피질 (entorhinal cortex), 아래쪽 측두이랑 (inferior temporal gyrus), 아래마루소엽 (inferior parietal lobule)에서 타우 축적 정도를 예측하고, 이의 정확도를 상관분석을 거쳐 평가한 결과를 나타낸 도면이다.

[105] 도 10은 본 발명의 일 실시예에 따라 알츠하이머 치료제 효능 예측 실험을 진행한 결과를 나타낸 도면이다.

발명의 실시를 위한 형태

[106] 아래에서는 첨부한 도면을 참고로 하여 본 발명의 실시예에 대하여 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본 발명을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.

[107] 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성 요소를 "포함" 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다. 용어 "및/또는," "그리고/또는"은 그 관련되어 나열되는 항목들의 모든 조합들 및 어느 하나를 포함한다.

[108] 또한, 명세서에 기재된 "... 부", "... 모듈"의 용어는 적어도 하나의 기능이나 동작을 처리하는 단위를 의미하며, 이는 하드웨어나 소프트웨어 또는 하드웨어 및 소프트웨어의 결합으로 구현될 수 있다.

[109] 본 명세서 상에서 실시예들과 관련되어 설명된 다양한 예시적 논리적 블록들, 구성들, 모듈들, 회로들, 수단들, 로직들, 및 알고리즘 단계들이 전자 하드웨어, 컴퓨터 소프트웨어, 또는 양쪽 모두의 조합들로 구현될 수 있음을 인식해야 한다. 하드웨어 및 소프트웨어의 상호교환성을 명백하게 예시하기 위해, 다양한 예시적 컴포넌트들, 블록들, 구성들, 수단들, 로직들, 모듈들, 회로들, 및 단계들은 그들의 기능성 측면에서 일반적으로 위에서 설명되었다. 그러한 기능성이 하드웨어로 또는 소프트웨어로서 구현되는지 여부는 전반적인 시스템에 부과된 특정 어플리케이션(application) 및 설계 제한들에 달려 있다. 숙련된 기술자들은 각각의 특정 어플리케이션들을 위해 다양한 방법들로 설명된 기능성을 구현할 수 있다. 다만, 그러한 구현의 결정들이 본 개시내용의 영역을 벗어나게 하는 것으로 해석되어서는안된다.

[110]

[111] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을 예측하는 과정을 설명하기 위한 블록구성도를 도시한 도면이다.

[112]

[113] 도 1을 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하는 방법은 대뇌 피질 두께 데이터를 수득하고, 이를 통해 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을 예측할 수 있다.

[114] S101 단계에서 획득되는 대뇌 피질 두께 데이터 (이하 "제1대뇌 피질 두께 데이터"로 서술함)는 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하고자 하는 대상의 대뇌 피질 두께 정보를 포함하는 것일 수 있다.

[115] 제1대뇌 피질 두께 데이터는 의료 영상에서 수득되는 것일 수 있다.

[116] S101 단계에서 획득되는 제1대뇌 피질 두께 데이터는 자기 공명 영상 (magnetic resonance imaging; MRI)에서 측정된 것일 수 있다. 구체적으로, S101 단계에서 획득되는 제1대뇌 피질 두께 데이터는 자기 공명 영상의 T1 또는 T2 강조 영상 데이터를 통해 측정된 것일 수 있고, 예를 들어, 제1대뇌 피질 두께 데이터는 자기 공명 영상의 T1 강조 영상 데이터를 통해 측정되는 것일 수 있다. 이때, 획득되는 제1대뇌 피질 두께 데이터는 뇌의 전역의 대뇌 피질 두께 정보를 포함하거나, 또는 뇌의 각 영역별 대뇌 피질 두께 정보를 포함하는 것일 수 있다.

[117] 대뇌 피질 두께 정보는 소프트웨어 프로그램을 이용하여 자기 공명 영상에서 측정될 수 있다. 소프트웨어 프로그램으로는, 예를 들어, FreeSurfer 프로그램이

이용될 수 있다. 따라서, 상기 프로그램을 통해 자기 공명 영상에서 pial/white surface를 생성하여 대뇌피질 부분을 추출하고, 표면 (surface) 위에서 정의된 각 정점 (vertex)의 위치마다 해당하는 대뇌피질 부분의 두께를 구하고, 각 뇌 영역에 해당하는 정점의 평균 두께를 구함에 따라 제1대뇌 피질 두께 데이터가 생성될 수 있다.

[118] S101 단계에서 획득된 대상의 제1대뇌 피질 두께 데이터를 통해 S102 단계에서 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값이 예측 또는 산출될 수 있다. 구체적으로, 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값은 대뇌 피질 두께와 바이오마커 축적 데이터사이의 연관정도를 고려하여 대상의 대뇌 피질 두께 데이터로부터 예측 또는 산출될 수 있다.

[119] 이때, 대뇌 피질 두께 데이터와 바이오마커 축적 데이터 사이의 연관정도는 가중치 정보로써 표현될 수 있다. 가중치 정보는 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하려는 대상의 대뇌 피질 두께 데이터와 별도의 대뇌 피질 두께 데이터 (이하 "제2대뇌 피질 두께 데이터"로 서술함) 및 제2대뇌 피질 두께 데이터가 획득된 대상과 동일한 대상에서 측정된 바이오마커 축적 데이터 사이에서 정의되는 것일 수 있다. 이때, 제2대뇌 피질 두께 데이터는 자기 공명 영상 (magnetic resonance imaging; MRI)의 T1 강조 영상에서 측정된 것일 수 있고, 바이오마커 축적 데이터는 양전자 방출 단층 촬영 영상 (positron emission tomography; PET)으로부터 수득된 것일 수 있다.

[120] 가중치 정보는 각각의 뇌 영역의 제2대뇌 피질 두께와 각각의 뇌 영역의 바이오마커 축적 데이터 사이에서 정의된 것일 수 있다. 이때, 가중치 정보는 일 뇌영역의 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값과 일 뇌영역과 동일하거나 동일하지 않은 뇌영역의 대뇌 피질 두께 데이터 사이의 연관정도 나타내는 수치값들의 집합일 수 있다. 따라서, 하나의 뇌 영역의 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값의 예측값을 산출하는 경우, 복수의 가중치들이 이용될 수 있다.

[121] 예를 들어, 대상에서 획득한 제1대뇌 피질 두께 데이터를 통해 아래쪽 측두이랑 (inferior temporal gyrus; ITG)에 축적된 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하는 경우를 설명한다. 이 경우, ITG 영역의 제2대뇌 피질 두께 데이터와 ITG 영역의 바이오마커 축적 데이터 사이에서 정의된 가중치 정보와, ITG 영역의 제1대뇌 피질 두께 데이터를 이용하여 ITG 영역에 축적된 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측할 수 있다.

[122] 또는, ITG 영역에 축적된 알츠하이머 관련 바이오마커는, 복수의 뇌영역의 대뇌 피질 두께 데이터와, 상기 복수의 뇌영역에 포함되는 각각의 뇌영역과 ITG 영역 사이의 가중치 정보로부터 예측될 수 있다 (이때, 가중치 정보는 각각의 뇌영역의 제2대뇌 피질 두께 데이터와 ITG 영역의 바이오마커 축적 데이터 사이에서 결정된 것일 수 있음). 이때, 복수의 뇌영역은 ITG 영역을 포함하지 않을 수 있다. 즉, ITG 영역의 대뇌 피질 두께 및 ITG 영역의 대뇌 피질 두께 및

ITG 영역의 바이오마커 축적 데이터 사이에서 정의된 가중치는 사용되지 않을 수 있다.

[123] 제2대뇌 피질 두께 데이터 및 같은 대상에서 측정된 바이오마커 축적 데이터는 복수의 쌍일 수 있다. 예를 들어, 제2대뇌 피질 두께 데이터 및 같은 대상에서 측정된 바이오마커 축적 데이터는 10쌍, 20쌍, 30쌍, 50쌍, 100쌍, 200쌍, 500쌍, 1000쌍, 1500쌍, 3000쌍 또는 10,000쌍 이상일 수 있다. 일 실시예에 있어서 가중치는 다수의 제2대뇌 피질 두께 데이터 및 바이오마커 축적 데이터의 연관정도 도출을 통해 정확도가 향상될 수 있다. 이에 따라, 보다 많은 제2대뇌 피질 두께 데이터 및 바이오마커 축적 데이터 쌍을 가중치 정의에 이용하는 경우, 정의되는 가중치 정보의 정확도가 향상될 수 있으며, 이를 통해 가중치 정보를 통한 알츠하이머 관련 바이오마커 축적 예측의 정확도가 향상될 수 있다.

[124] 일 실시예에 따른 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하는 방법은 전술한 바와 같이 뇌의 '영역별' 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적을 예측하는 것이 가능하다. 따라서, 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값이 뇌의 각 영역별로 예측되는 경우, 대상에서 알츠하이머병의 유무를 판단할 수 있을 뿐만 아니라, 각 뇌영역에 존재하는 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 통해 알츠하이머병의 진행단계를 진단하는 점에도 이점이 있다.

[125] 한편, 본 발명에 있어서 알츠하이머 관련 바이오마커는 아밀로이드 또는 타우를 포함하는 것일 수 있다. 아밀로이드는 파킨슨병 (Parkinson's disease; PD), 전염성 해면양뇌증 (transmissible spongiform encephalopathy; TSE)을 포함하는 대부분의 퇴행성 신경질환에서 관찰되는 것으로 알려져 있으며, 타우는 전두측두 치매 (Frototemporal dementia; FTD), 진행성 핵상 마비(Progressive cupranuclear palsy; PSP), 픽씨병 (Pick's disease), 만성 외상성 뇌병증 (Chronic traumatic encephalopathy; CTE) 등의 퇴행성 신경질환에서 관찰되는 것으로 알려져 있기 때문에, 일 실시예에 따라 각 뇌영역에서 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을 예측하는 방법은 다양한 퇴행성 신경질환을 진단하는데 이용될 수 있다. 또한, 후술할 일 실시예에 따른 알츠하이머 치료제에 대한 동반진단을 위한 정보를 제공하는 방법도 예측된 뇌 영역별 아밀로이드 및/또는 타우의 축적값을 기반으로 동반진단 및 이를 통한 최적의 치료제를 선정하므로, 일 실시예에 따라 각 뇌영역의 알츠하이머 관련 바이오마커 축적 정도를 예측하는 방법은 신경퇴행성 질환의 진단뿐만 아니라 치료제 선정 등, 신경퇴행성 질환의 치료 전반에 걸쳐 다양하게 이용될 수 있다.

[126] 일 실시예에 따른 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을 예측하는 방법에서 가중치 정보는 미리 정의된 가중치 정보가 사용될 수 있다. 따라서, 일 실시예에 따른 알츠하이머 관련 바이오마커 축적 정도를 예측하는 방법은 가중치 정보를 결정하는 단계를 포함하지 않을 수 있고, 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을 예측하는 과정과 가중치 정보를 결정 (정의)하는 과정이 별도로 수행될 수 있다.

[127] S102 단계에서는 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적정도를 예측하려는 영역에서 정의된 가중치 정보를 이용하여 해당 영역의 대뇌 피질 두께 데이터로부터 알츠하이머 관련 바이오마커 축적 정도가 계산될 수 있다.

[128] 또는, 하나 이상의 뇌영역의 대뇌 피질 두께 데이터와, 상기 하나 이상의 뇌영역에 포함되는 각 뇌영역의 대뇌 피질 데이터와 예측하려는 뇌영역의 바이오마커 축적 데이터 사이에서 정의된 가중치 정보를 이용하여, 예측하려는 뇌영역의 알츠하이머 관련 바이오마커 축적 값의 예측값을 산출할 수 있다. 구체적으로, 예측하고자 하는 뇌영역의 알츠하이머 관련 바이오마커 축적 값은, 하나 이상의 뇌영역 각각의 대뇌 피질 데이터와 예측하려는 뇌영역의 바이오마커 축적 데이터 사이에서 정의된 가중치와, 상기 하나 이상의 뇌영역에 포함되는 각 뇌영역의 대뇌 피질 데이터의 곱을 더함으로써 계산될 수 있다.

[129] 예를 들어, 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값은 하기의 수학식 1에 의해서 계산될 수 있다.

[130] [수학식 1]

[131]

$$pX_i = \sum_{j=1}^{m} a_j \hat{\beta}_{ij}$$

[132] [여기서, $_{pX_i}$는 알츠하이머 관련 바이오마커 축적 정도 예측 값 (i는 하나의 특정 영역 혹은 전역을 의미할 수 있음), m은 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을 예측하고 하는 영역의 수, a_j는 선정 영역의 대뇌 피질 두께, $\hat{\beta}_{ij}$는 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을 예측하고자 하는 영역의 가중치임]

[133] 일 실시예에 따른 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을 예측하는 방법은 제1대뇌 피질 두께 데이터, 제2대뇌 피질 두께 데이터 및 바이오마커 축적 데이터로 이루어지는 그룹에서 선택되는 하나 이상을 정규화하는 데이터 보정 단계를 포함할 수 있다.

[134] 데이터 보정 단계가 포함되는 경우, 제1대뇌 피질 두께 데이터, 제2대뇌 피질 두께 데이터 및 바이오마커 축적 데이터 등은 정규화될 수 있으며, 이를 통해, 각각의 데이터가 같은 중요도로 알츠하이머 관련 바이오마커 축적 정도의 예측에 반영될 수 있다.

[135] 도 2는 본 발명의 다른 실시예에 따른 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을 예측하는 과정을 설명하기 위한 블록구성도를 도시한 도면이다.

[136] 도 2를 참조하면, 다른 실시예에 따른 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하는 방법은 대뇌 피질 두께 데이터를 수득하고, 대뇌 피질 두께 데이터와 알츠하이머 관련 바이오마커 축적 데이터 사이의 가중치 정보를 결정하고, 이를 통해 알츠하이머 관련 바이오마커 축적값을 예측 또는 산출할 수 있다.

[137] S103 단계에서 뇌영역별 가중치 정보는 뇌 영역별 제2대뇌 피질 두께 데이터와 뇌 영역별 바이오마커 축적 데이터 사이의 연관정도를 통해 정의될 수 있다.

[138] 바이오마커 축적 데이터는 양전자 방출 단층 촬영 영상 (positron emission tomography; PET)을 이용하거나 또는 뇌척수액 (cerebrospinal fluid; CSF)에서 요추천자 (lumbar puncture)를 통해 수득될 수 있다. 뇌의 각 영역별 알츠하이머 관련 바이오마커 축적 데이터를 수득하는 경우에는, 양전자 방출 단층 촬영 영상이 이용될 수 있다. 양전자 방출 단층 촬영 영상을 통해 바이오 마커 축적 데이터를 획득하는 경우, 바이오마커 축적 데이터는 표준 섭취 계수율 (Standard Uptake Value Ratio; SUVR) 값으로 변환된 수치로 표현될 수 있다. 이때, SUVR 값은 선형 정합 (registration) 방법을 통해 같은 사람의 T1 강조 자기 공명 영상에 맞춰진 PET 영상에서 뇌 영역 별 표준화된 섭취 계수 값 (standardized uptake value, SUV)을 추출하고, 이를 기준 영역 (reference region)의 계수 값에 대해 비율을 구하여 산출될 수 있다.

[139] 가중치 정보는 대뇌 피질 두께와 알츠하이머 관련 바이오마커 축적값 사이의 연관정도에 대한 모형을 구한 뒤 적합도를 측정해 내는 방식으로 정의될 수 있다. 가중치는 당업계에 알려진 수학적 모델을 통해서 정의될 수 있고, 예를 들어, 가중치 정보는 선형 회귀 모델 (linear regression model), 로지스틱 회귀 모델 (Logistic regression model), 리지 회귀 모델 (Ridge regression model), 라쏘 회귀 (Lasso regression), 다항 회귀 모델 (Polynomial regression model)을 통해 정의될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 가중치 정보가 회귀분석에 의해 정의되는 경우, 가중치 정보에 포함되는 가중치는 회귀계수 (regression coefficient)로 표현될 수 있다.

[140] 예를 들어, S103 단계는 연관정도를 상관분석 (correlation analysis) 또는 회귀분석 (regression analysis)를 이용하여 가중치 정보를 정의하는 것일 수 있다. 가중치 정보가 상관분석에 의해 정의되는 경우, 가중치는 상관계수 (correlation coefficient)로 표현될 수 있고, 이때 연관정도는 절대값이 클수록 유의미한 것일 수 있다.

[141] 예를 들어, 일 실시예에 따른 가중치는 하기 수학식 2를 통해 정의될 수 있다.

[142] [수학식 2]

[143]

$$H(X) = \frac{1}{1+e^{-(Wz+b)}} = sigmoid(Wx+b) = \sigma(Wx+b)$$

[144] (여기서, sigmoid는 sigmoid 함수로 어떤 입력값에 대해 출력값이 0~1 사이의 값을 가지는 함수, W는 주어진 데이터에 가장 적합한 가중치, b는 편향 (intercept)을 나타냄.)

[145] 가중치 정보는 머신러닝 모델 또는 딥러닝 모델을 통해 정의될 수 있다. 이때, 머신러닝 모델 또는 딥러닝 모델은 사전 학습된 모델이 이용되거나, 또는, 하나 이상의 제2대뇌 피질 두께 데이터 및 하나 이상의 바이오마커 축적 데이터를

통해 학습과정을 거쳐 확립된 모델이 이용될 수 있다.

[146] 머신러닝이 이용되는 경우 머신러닝 모델은 의사결정나무 (Decision Tree), 베이지안 망 (Bayesian network) 또는 서포트벡터머신 (support vector machine; SVM) 알고리즘을 포함하는 것일 수 있다.

[147] 딥러닝 모델이 이용되는 경우, 딥러닝 모델은 딥 뉴럴 네트워크일 수 있다. 딥 뉴럴 네트워크 deep neural network; DNN)는 입력 레이어와 출력 레이어 외에 복수의 히든 레이어를 포함하는 신경망을 의미할 수 있다. 딥 뉴럴 네트워크를 이용하면 데이터의 잠재적인 구조 (latent structures)를 파악할 수 있다. 딥 뉴럴 네트워크는 컨벌루셔널 뉴럴 네트워크 (convolutional neural network; CNN), 리커런트 뉴럴 네트워크 (recurrent neural network; RNN), 제한 볼츠만 머신(restricted boltzmann machine; RBM), 심층 신뢰 네트워크(deep belief network; DBN), Q 네트워크, U 네트워크, 샴 네트워크 등을 포함할 수 있다.

[148] 가중치 결정 과정이 머신러닝 또는 딥러닝을 통해 수행되는 경우, 대뇌 피질 두께 데이터와 바이오마커 축적 데이터 사이의 연관정도에 대한 학습이 반복적으로 이루어짐에 따라 알고리즘 모델을 통한 각 뇌영역별 가중치 정보 결정의 정확성이 향상될 수 있다.

[149] 일 실시예에 따른 뇌의 알츠하이머 관련 바이오마커 축적 정도를 예측하는 방법에서, 제1대뇌 피질 두께 데이터, 제2대뇌 피질 두께 데이터 및 바이오 마커 축적 데이터로 이루어지는 그룹에서 선택되는 하나 이상을 정규화하는 데이터 보정 단계가 수행될 수 있다 (미도시). 제1대뇌 피질 두께 데이터, 제2대뇌 피질 두께 데이터 및 바이오마커 축적 데이터는 데이터 보정 과정을 거침에 따라 동일한 중요도로 반영될 수 있다.

[150] 이때, 데이터 보정 과정에는 나이, 성별, 교육년수를 포함한 인구통계학적 정보 또는 임상적 정보가 공변량 (covariate)으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 데이터 표준화는 W-score로 표현될 수 있고, 이는 하기 수학식 3에 의해서 도출될 수 있다.

[151] [수학식 3]

[152]

$$W-score_i = \frac{E_i - \hat{E}_i}{\sqrt{Var(E_{CN,i} - \hat{E}_{CN,i})}}$$

[153] (여기서, E_i는 표준화하고자 하는 데이터로, i 영역의 대뇌피질 두께, 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을 포함함, $\hat{E}_i$는 정상군에서 공변량과 표준화하고자 하는 값 간에 회귀 모델을 통해 공변량만을 사용해서 예측된 i 영역의 데이터, $\sqrt{Var(E_{CN,i} - \hat{E}_{CN,i})}$는 정상군에서 구한 i 영역의 실제 값과 회귀모델을 통해 예측된 값의 잔차 (residual) 표준편차를 나타냄.)

[154] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을

예측하기 위한 동작을 수행하는 컴퓨팅 장치의 블록구성도를 도시한 도면이다.

[155] 도 3을 참조하면, 일 실시예에 따른 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하는 장치는 데이터 획득부 (100), 예측부 (200), 데이터 보정부 (300) 및 가중치 결정부 (400)를 포함할 수 있다.

[156] 데이터 획득부 (100)는 제1대뇌 피질 두께 데이터를 획득할 수 있다. 이때, 제1대뇌 피질 두께 데이터는 데이터 보정부 (300)를 통해 보정된 값으로 변환되고, 데이터 보정부 (300)로부터 데이터 획득부 (100)로 전송될 수 있다.

[157] 예측부 (200)는 데이터 획득부 (100)로부터 전송된 제1대뇌 피질 두께 데이터 및 가중치 결정부 (400)를 통해 전달된 가중치 정보를 통해 대상의 뇌 영역에 존재하는 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을 예측 또는 산출할 수 있다. 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값은 하나 이상의 뇌영역의 대뇌 피질 두께 데이터와, 하나 이상의 뇌영역에 포함되는 각 뇌영역의 대뇌 피질 데이터와 예측하려는 뇌영역의 바이오마커 축적 데이터 사이에서 정의된 가중치 정보를 이용하여, 예측하려는 뇌영역의 알츠하이머 관련 바이오마커 축적 값의 예측값을 산출할 수 있다. 구체적으로, 예측하고자 하는 뇌영역의 알츠하이머 관련 바이오마커 축적 값은, 하나 이상의 뇌영역의 대뇌 피질 두께 데이터와, 하나 이상의 뇌영역에 포함되는 각 뇌영역의 대뇌 피질 데이터와 예측하려는 뇌영역의 바이오마커 축적 데이터 사이에서 정의된 가중치의 곱을 더함으로써 계산될 수 있다.

[158] 예를 들어, 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값은 하기의 수학식 1에 의해서 계산될 수 있다.

[159] [수학식 1]

[160]

$$pX_i = \sum_{j=1}^{m} a_j \hat{\beta}_{ij}$$

[161] [여기서, $_{pX_i}$는 알츠하이머 관련 바이오마커 축적 정도 예측 값 (i는 하나의 특정 영역 혹은 전역을 의미할 수 있음), m은 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을 예측하고 하는 영역의 수, a_j는 선정 영역의 대뇌 피질 두께, $\hat{\beta}_{ij}$는 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을 예측하고자 하는 영역의 가중치임]

[162] 데이터 보정부 (300)에는 제1대뇌 피질 두께 데이터, 제2대뇌 피질 두께 데이터 및 바이오마커 축적 데이터가 입력될 수 있다. 이때, 제1대뇌 피질 두께 데이터, 제2대뇌 피질 두께 데이터 및 바이오마커 축적 데이터 중 하나 이상은 데이터 보정부를 통해 정규화 과정을 거칠 수 있다.

[163] 데이터 보정부 (300)는 나이, 성별, 교육년수를 포함한 인구통계학적 정보 또는 임상적 정보가 공변량 (covariate)으로 사용하여 데이터를 보정할 수 있다. 예를 들어, 데이터 표준화는 W-score로 표현될 수 있고, 이는 하기 수학식 3에 의해서

도출될 수 있다.

[164] [수학식 3]

[165]

$$W-score_i = \frac{E_i - \hat{E}_i}{\sqrt{Var(E_{CN,i} - \hat{E}_{CN,i})}}$$

[166] (여기서, E_i는 표준화하고자 하는 데이터로, i 영역의 대뇌피질 두께, 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을 포함함, $\hat{E}_i$는 정상군에서 공변량과 표준화하고자 하는 값 간에 회귀 모델을 통해 공변량만을 사용해서 예측된 i 영역의 데이터, $\sqrt{Var(E_{CN,i} - \hat{E}_{CN,i})}$는 정상군에서 구한 i 영역의 실제 값과 회귀모델을 통해 예측된 값의 잔차 (residual) 표준편차를 나타냄.)

[167] 가중치 결정부 (400)는 제2대뇌 피질 두께 데이터 및 바이오마커 축적 데이터를 입력받을 수 있다. 또는, 가중치 결정부 (400)는 데이터 보정부 (300)로부터 보정된 제1대뇌 피질 두께 데이터, 제2대뇌 피질 두께 데이터 및 바이오마커 축적 데이터를 수신할 수 있다.

[168] 가중치 결정부(400)는 뇌 영역별 제2대뇌 피질 두께 데이터와 뇌 영역별 바이오마커 축적 데이터 사이의 연관정도를 도출할 수 있다. 그리고, 상기 연관정도를 구체적인 수치값인 가중치로써 산출할 수 있다.

[169] 가중치 결정부(400)는 딥러닝 또는 머신러닝을 이용하여 제2대뇌 피질 두께 데이터와 바이오마커 축적 데이터 사이에서 가중치 정보를 결정 및 학습하는 학습부를 포함할 수 있다.

[170] 학습부가 머신러닝을 통해 가중치를 결정 및 학습하는 경우, 학습부는 당업계에 알려진 머신러닝 모델을 이용할 수 있다. 예를 들어, 학습부는 머신러닝 모델로써 의사결정나무 (Decision Tree), 베이지안 망 (Bayesian network) 또는 서포트벡터머신 (support vector machine; SVM) 알고리즘을 포함하는 것일 수 있다.

[171] 학습부가 딥러닝 모델을 통해 가중치를 결정 및 학습하는 경우, 학습부는 당업계에 알려진 딥러닝 모델을 이용할 수 있다. 예를 들어, 학습부는 딥러닝 모델은 딥 뉴럴 네트워크 알고리즘을 포함할 수 있다.

[172] 본 발명의 일 실시예에 따른 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하기 위한 동작을 수행하는 컴퓨팅 장치는 뇌 영상 및 기타 데이터를 송수신하기 위한 통신부 및 뇌 영상 및 기타 컴퓨팅 과정에서 이용되는 데이터를 저장 및 관리하기 위한 데이터베이스를 더 포함할 수 있다. 따라서, 일 실시예에 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하기 위한 동작을 수행하는 컴퓨팅 장치는 MRI 촬영장치, PET 촬영장치 등을 포함하는 뇌촬영 장치들과 유무선 통신이 가능할 수 있다. 또한, 가중치 데이터, 대뇌피질 두께 데이터 및 바이오마커 축적 데이터 등의 데이터는 데이터베이스에 저장될 수 있으며,

데이터베이스에 저장된 데이터는 사용자로부터 인가된 외부 입력에 의해 삭제, 수정 등의 관리가 이루어질 수 있다.

[173] 본 발명의 일 실시예에 따른 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하기 위한 동작을 수행하는 컴퓨팅 장치는 예측된 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을 시각적으로 표시할 수 있는 영상 표시 장치를 더 포함할 수 있다. 영상 표시 장치는 영상을 처리하여 출력할 수 있는 전자장치일 수 있으며, 통신부와 전자적으로 통신할 수 있다. 영상 표지 장치는 데스크톱, 스마트폰, 핸드폰, 화상 전화기, 랩톱 PC, 디지털 카메라, 웨어러블 장치 의료 장치 또는 태블릿 PC일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[174] 도 4는 알츠하이머의 질병 진행 (Disease progression) 정도에 따른 아밀로이드와 타우의 변형 및 전파 과정을 나타낸 도면이다.

[175] 도 4를 참조하면, 알츠하이머병은 아밀로이드와 타우 사이의 상호작용에 따라 질병이 진행될 수 있으며, 질병 진행정도에 따라 아밀로이드와 타우 사이의 상호작용 양상이 다르게 일어날 수 있다. 구체적으로, 알츠하이머병 진행 초기에는 특정 뇌영역에 존재하는 타우 단백질이 인접한 뇌영역의 아밀로이드와 원거리 상호작용을 할 수 있다. 특정 뇌영역에 존재하는 아밀로이드 및/또는 타우는 인접한 아밀로이드와 상호작용을 거치면서, 특정 영역에 존재하는 타우에 변형이 일어날 수 있다. 타우에 변형이 발생한 경우, 특정 영역에 국지적으로 존재하던 타우는 인접한 영역에 전파되어 인접한 영역에도 변형된 타우 단백질이 축적될 수 있다. 그리고, 지속적으로 인접한 뇌영역에 타우 단백질이 축적되는 과정을 거치게 되면, 아밀로이드가 존재하는 뇌영역에 변형된 타우 단백질이 축적되게 되는데, 이때에는 해당 뇌영역에 존재하는 변형 타우 단백질과 아밀로이드가 지역적 상호작용을 일으킬 수 있다. 아밀로이드 및 타우 사이에 지역적 상호작용이 일어나는 경우, 인접한 뇌영역에 베타 아밀로이드와 변형된 타우 단백질이 축적되도록 유도될 수 있고, 이로 인해 뇌 전역에 변형된 타우 단백질과 아밀로이드가 축적될 수 있다. 따라서, 알츠하이머병의 진행 초기에는 인접한 뇌영역 사이에 존재하는 아밀로이드와 타우 사이의 원거리 상호작용이 질병 진행의 주원인이 될 수 있으며, 알츠하이머병이 진행될 수록 해당 뇌영역에 존재하는 아밀로이드와 타우의 지역적인 상호작용이 알츠하이머병 진행의 주원인이 될 수 있다.

[176] 알츠하이머병의 치료적인 관점에서, 전술한 아밀로이드와 타우 사이의 상호작용은 알츠하이머 치료에 적합한 치료제를 선택하는데 중요한 요소로 고려될 수 있다. 예를 들어, 알츠하이머병의 진행초기의 환자군은 인접한 뇌영역사이에서 아밀로이드의 원거리 상호작용이 아직 일어나지 않고 국지적인 영역에 잠재적인 타우만이 존재할 수 있다. 이때, 특정 영역에 존재하는 타우와 아밀로이드 사이의 원거리 상호작용을 방지하기 위해, 대상에는 아밀로이드 백신이 투여될 수 있다. 아밀로이드 백신이 투여되는 경우 추후 아밀로이드의 축적 및 아밀로이드간의 원거리 상호작용에 따른 아밀로이드 및 타우 전파가

발생하는 것을 방지할 수 있다. 또한, 알츠하이머병이 어느정도 진행된 환자군의 경우 인접한 뇌 영역사이에서 아밀로이드간의 원거리 상호작용은 일어나면서, 특정 뇌 영역에서의 아밀로이드 및 타우 사이의 지역적 상호작용이 일어나지 않는 환자군에는 아밀로이드를 표적으로 하는 치료제를 선택할 수 있다. 이 경우, 아밀로이드 표적 치료제에 따라 환자의 뇌 영역에서 아밀로이드 축적 정도가 감소하면, 추후 변형 타우가 뇌의 다른 영역으로 전파되는 것을 방지하는 것이 가능할 수 있다. 또한, 환자의 뇌영역에서 원거리 아밀로이드 및 타우 간의 상호작용과 지역적인 아밀로이드와 타우의 상호작용이 동시에 발생하는 경우, 아밀로이드 및 타우를 모두 표적으로 하는 치료제를 투여하여 알츠하이머병의 증상 개선 및 치료효과를 도모할 수 있다. 이처럼 알츠하이머병을 보유한 환자 또는 알츠하이머병이 의심되는 환자에게서 발생하는 아밀로이드 및 타우의 원거리 상호작용, 및 아밀로이드와 타우의 지역적 상호작용은 알츠하이머병의 진행 단계에 있어서 최적의 알츠하이머병 치료제를 선택하는 기준이 될 수 있다. 따라서, 대상에서 아밀로이드 및 타우의 원거리 상호작용과 아밀로이드 및 타우의 지역적 상호작용 유무를 판단하는 과정은 알츠하이머병의 치료과정에 있어서 중요한 요소로 작용할 수 있으며, 상기 상호작용 유무를 결정하는 방법에 관하여는 이하에서 일 실시예를 통해 후술하도록 한다.

[177] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 알츠하이머 치료제에 대한 동반진단을 위한 정보를 제공하는 과정을 설명하기 위한 블록구성도를 도시한 도면이고, 도 6은 알츠하이머병의 진행에 따른 치료 전략을 도시한 도면이다.

[178] 도 5를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 알츠하이머 치료제에 대한 동반진단을 위한 정보를 제공하는 방법은 대뇌 피질 두께 데이터를 수득하고, 아밀로이드 및/또는 타우의 축적값을 예측하고, 원거리 아밀로이드-타우 상호작용을 계산하고, 지역적 아밀로이드 타우 상호작용을 계산하고, 계산된 상호작용 값을 역치값과 비교하여 대상을 분류함에 따라서 대상에게 투여할 치료제를 결정할 수 있다.

[179] 또한, 일 실시예에 따른 알츠하이머 치료제에 대한 동반진단을 위한 정보를 제공하는 방법은 대뇌 피질 두께 데이터와 아밀로이드 및/또는 타우의 가중치 정보를 결정하는 단계를 추가적으로 포함할 수 있다.

[180] S201 단계, S202 단계, S203 단계 및 S204 단계는 전술한 본 발명의 일 실시예에 따른 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하는 방법과 동일하게 수행될 수 있다.

[181] S205 단계에서, 아밀로이드 및 타우의 원거리 상호작용 정도가 계산될 수 있다. S205 단계에서 대상의 제1뇌영역에 축적된 아밀로이드 및 제1뇌영역과 인접한 제3뇌영역에 축적된 아밀로이드 사이의 상호작용 정도와 제1뇌영역의 타우 축적 정도로부터 원거리 아밀로이드 및 타우 상호작용을 점수화한 제1아밀로이드-타우 점수가 계산될 수 있다. 구체적으로, S205 단계는, 대상의 제1뇌영역에 축적된 아밀로이드 및 제1뇌영역과 인접한 제3뇌영역에 축적된

아밀로이드 사이의 상호작용을 점수화한 아밀로이드 상호작용값과, 제1뇌영역의 타우 축적값으로부터 제1아밀로이드-타우 점수를 계산하는 것일 수 있다. 예를 들어, 제1아밀로이드-타우 점수는 제1뇌영역과 제3뇌영역 사이의 신경망의 강도와 연결된 제3뇌영역에 존재하는 아밀로이드 축적값들의 곱들을 합한 아밀로이드 상호작용 점수와, 제1뇌영역에 존재하는 타우 축적값을 곱하여 계산할 수 있다.

[182] 일 실시예에서, 제1아밀로이드-타우 점수는 하기의 수학식 4에 의해서 계산될 수 있다.

[183] [수학식 4]

[184] $$RemInt_1 = (RemA_{1j}) \times (LocT_1)$$
$$= (\sum_{}^{m} \hat{\beta}_{1j} \cdot LocA_j) \times (LocT_1)$$

[185] (여기서, $RemInt_1$은 첫 번째 뇌 영역과 연결된 영역들 사이의 원거리 Aβ-tau 상호작용 스코어, $RemA_{1j}$은 첫 번째 뇌 영역과 연결된 영역들 사이의 원거리 아밀로이드 상호작용 정도, $\hat{\beta}_{1j}$은 첫 번째 뇌 영역과 연결된 영역들 사이의 아밀로이드에 대한 영역별 가중치, $LocA_j$은 첫 번째 뇌 영역과 연결된 영역들의 아밀로이드 축적 값, $LocT_1$은 첫 번째 뇌 영역의 타우 축적 값임.)

[186] 아밀로이드 상호작용값은 제1뇌영역 및 제3뇌영역의 아밀로이드 축적값과 신경망 가중치값으로부터 계산될 수 있으며, 신경망 가중치는 제1뇌영역과 제3뇌영역 사이의 연결성 (Connectivity) 값에 기반하여 결정될 수 있다.

[187] 제1뇌영역과 인접한 제3뇌영역은 단일 뇌영역이거나, 또는 인접한 복수의 뇌영역의 집합일 수 있다. 또한, 제1뇌영역과 제2뇌영역은 인접하거나, 인접하지 않는 것일 수 있다.

[188] S206 단계에서는, 대상의 제2뇌영역에 존재하는 아밀로이드의 축적 정도와 제2뇌영역에 존재하는 타우 축적 정도로부터 지역적 아밀로이드 및 타우 상호작용을 점수화한 제2아밀로이드-타우 점수를 계산할 수 있다. 구체적으로, S206 단계는 대상의 제2뇌영역의 아밀로이드 축적값과 타우 축적값으로부터 제2아밀로이드-타우 점수를 계산함에 따라 수행되는 것일 수 있다. 예를 들어, 제2아밀로이드-타우 점수는 제2뇌영역에 존재하는 아밀로이드 축적값과 타우 축적값을 곱하므로써 계산될 수 있다.

[189] 일 실시예에서, S206 단계는 하기의 수학식 5에 따라 제2아밀로이드-타우 점수를 계산하는 것일 수 있다.

[190] [수학식 5]

[191] $$LocInt_2 = (LocA_2) \times (LocT_2)$$

[192] (여기서, $LocInt_2$은 두 번째 뇌 영역의 지역적 Aβ-tau 상호작용 스코어,

$LocA_2$은 두 번째 뇌 영역의 아밀로이드 축적값, $LocT_2$은 두 번째 뇌 영역의 타우 축적값임.)

[193] S207 단계에서는 원거리 아밀로이드-타우 상호작용 점수 및 지역적 아밀로이드-타우 상호작용 점수를 역치값과 비교하는 과정이 수행될 수 있다. 구체적으로, 원거리 아밀로이드-타우 상호작용 점수, 즉, 제1아밀로이드-타우 상호작용 점수를 제1역치값과 비교하고, 지역적 아밀로이드-타우 상호작용 점수인 제2아밀로이드-타우 상호작용 점수와 제2역치값과 비교하는 과정이 수행될 수 있다.

[194] 이때, 일 실시예에 따른 알츠하이머 치료제에 대한 동반진단을 위한 정보를 제공하는 방법은 제1역치값 및 제2역치값을 계산하는 과정을 별도로 포함할 수 있거나, 미리 정해진 역치값을 사용할 수 있다. 미리 정해진 제1역치값 및 제2역치값을 이용하는 경우, 주어진 역치값을 이용하여 제1아밀로이드-타우 점수 또는 제2아밀로이드-타우 점수와 각각 비교할 수 있다. 역치값을 계산하는 단계를 포함하는 경우, 제1역치값 및 제2역치값은 제1뇌영역 또는 제2뇌영역과 관련이 있는 아밀로이드의 양성과 음성이 정확하게 나뉘도록 정의된 값과, 제1뇌영역 또는 제2뇌영역고 관련이 있는 타우의 양성과 음성이 정확하게 나뉘도록 정의된 값을 곱하므로써 계산될 수 있다. 예를 들어, 특정 뇌영역의 역치값은 하기 수학식 6에 의해서 계산될 수 있다.

[195] [수학식 6]

[196]
$$IntCut_i = (CutA_i) \times (CutT_i)$$

[197] (여기서, $IntCut_i$는 i번째 뇌 영역의 Aβ-tau 상호작용 정도와 비교할 역치값, $CutA_i$은 i번째 뇌 영역과 관련이 있는 아밀로이드 축적값 중에서 실제로 아밀로이드 양성/음성이 가장 정확하게 나뉘는 값, $CutT_i$는 i번째 뇌 영역과 관련이 있는 타우 축적값 중에서 실제로 타우 양성/음성이 가장 정확하게 나뉘는 값임.)

[198] S208 단계에서는 제1아밀로이드-타우 점수와 제1역치값과의 비교 및 제2아밀로이드-타우 점수와 제2역치값과의 비교를 통해 대상의 군을 분류할 수 있다.

[199] 구체적으로, 제1아밀로이드-타우 점수 및 제2아밀로이드-타우 점수가 제1역치값 및 제2역치값을 초과하는지, 또는 미달하는지 여부를 기준으로 대상에서 알츠하이머병이 진행된 정도와 이에 따른 최적의 치료제를 결정할 수 있다.

[200] 예를 들어, 알츠하이머병의 진행에 따른 치료제 결정은 도 6에 도시된 것과 같이 제1아밀로이드-타우 점수가 제1역치값의 미만 또는 초과인지 판단하고, 제2아밀로이드-타우 점수가 제2역치값의 미만 또는 초과인지 판단하여 결정될

수 있다. 도 4를 추가적으로 참조하여 구체적으로 설명하면, 제1아밀로이드-타우 점수가 제1역치값을 초과하지 않는 경우, 대상의 제1뇌영역에서 원거리 아밀로이드 및 타우의 상호작용은 일어나지 않는 것으로 판단할 수 있고, 아밀로이드 축적을 예방을 주목적으로 치료전략을 수행할 수 있다. 따라서, 제1아밀로이드-타우 점수가 제1역치값을 초과하지 않는 경우에는 대상을 제1군으로 분류하고 아밀로이드 축적을 억제하기 위한 치료제, 예를 들어, 아밀로이드 백신을 투여하는 것으로 결정할 수 있다. 그리고, 제1아밀로이드-타우 점수가 제1역치값을 초과하면서 제2아밀로이드-타우 점수가 제2역치값 이하인 경우, 대상의 뇌 영역에서 아밀로이드와 타우의 원거리 상호작용은 발생하면서 특정 뇌영역에서 지역적인 아밀로이드와 타우의 상호작용은 일어나는 것은 아니라고 판단할 수 있고, 축적된 아밀로이드 제거를 주목적으로 치료 전략을 구상할 수 있다. 따라서, 제1아밀로이드-타우 점수가 제1역치값을 초과하면서 제2아밀로이드-타우 점수가 제2역치값 이하인 경우에는, 대상을 제2군으로 분류하고 축적된 아밀로이드를 제거하기 위한 치료제, 예를 들어, 항-아밀로이드 항체를 치료제로써 선택할 수 있다. 그리고, 제2아밀로이드-타우 점수가 제2역치값을 초과하는 경우에는 대상의 특정 뇌영역에서 아밀로이드와 타우의 지역적인 상호작용이 발생하는 것으로 판단할 수 있고, 축적된 아밀로이드와 타우 모드를 제거하는 것을 목적으로 치료 전략을 구상할 수 있다. 따라서, 제2아밀로이드-타우 점수가 제2역치값을 초과하는 경우에는 축적된 아밀로이드 및 타우를 제거하기 위한 치료제를 선택할 수 있다.

[201]

[202] 이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐이며, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의하여 한정되는 것은 아니다.

[203]

[204] **실시예 1: 전역적 아밀로이드 축적 정도 예측**

[205] 강남 세브란스 병원에서 제공받은 T1 강조 자기 공명 영상, 양전자 방출 단층 촬영 영상 (positron emission tomography; PET) 과 인구통계학적/임상적 정보를 이용하여 하기의 실험을 진행하였다. 사용된 인구통계학적 정보에는 나이, 성별, 교육년수가 포함되었다.

[206] 획득한 PET 영상을 baseline으로, T1 강조 자기 공명 영상을 Follow-up으로 이용하였다. 대뇌 피질 두께를 측정하기 위해 FreeSurfer 소프트웨어를 사용하여 T1 강조 자기 공명 영상에서 pial/white surface를 생성하여 대뇌피질 부분을 추출하고, 표면 (surface) 위에서 정의된 각 정점의 (vertex) 위치마다 해당하는 대뇌피질 부분의 두께를 구해주었다. 이후, 각 뇌 영역에 해당하는 정점 (vertex)의 평균 두께를 구하였다. PET 영상은 선형 정합 (registration) 방법을 통해 동일한 사람에서 촬영된 T1 강조 자기 공명 영상에 맞추어 주었으며, 아밀로이드 축적 값의 뇌 영역 별 표준화된 섭취 계수 값 (standardized uptake value; SUV)을

추출하였다. 그리고, 이를 기준 영역(reference region)의 계수 값에 대해 비율을 구하여 SUVR 값을 만들었다.

[207] 이후, 산출한 대뇌 피질 두께 및 아밀로이드 SUVR 값이 같은 정도의 중요도로 반영시키기 위해 정규화 (Normalization)를 수행하여 W-score를 도출하였다. 구체적으로, 하기 수학식 7와 같이 획득한 인구통계학적 정보, 즉, 나이, 성별, 교육년수를 포함한 공변량(covariate)을 사용하여 보정하였으며, 이때, 보정은 정상군만을 사용하여 진행하였다.

[208] [수학식 7]

[209]

$$W-score_i = \frac{E_i - \hat{E}_i}{\sqrt{Var(E_{CN,i} - \hat{E}_{CN,i})}}$$

[210] (여기서, E_i는 표준화하고자 하는 데이터로, i 영역의 대뇌피질 두께, 아밀로이드 SUVR 값을 포함, $\hat{E}_i$는 정상군에서 공변량과 표준화하고자 하는 값 간에 회귀 모델을 통해, 공변량만을 사용해서 예측된 i 영역의 데이터, $\sqrt{Var(E_{CN,i} - \hat{E}_{CN,i})}$는 정상군에서 구한 i 영역의 실제 값과 회귀모델을 통해 예측된 값의 잔차 (residual) 표준편차를 나타냄.)

[211] 이어서, 표준화된 대뇌 피질 두께 및 아밀로이드 축적값 사이의 가중치를 결정하였다. 가중치 결정은 로지스틱 회귀분석을 거쳐 진행되었다. 구체적으로, 하기 수학식 2에 따른 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 로지스틱 회귀분석을 위해 각 뇌영역별 표준화된 대뇌 피질 두께(X)를 인풋으로 뇌 영역의 아밀로이드 양성/음성(Y)을 예측하기 위해 학습을 진행하여, 뇌 영역의 숫자만큼 각각의 로지스틱 회귀분석 모델을 학습시켰다. 이후, 학습된 로지스틱 회귀분석 모델의 베타 (Beta) 값과 해당 베타 값에 대한 P-value를 확인하였으며, 이 단계에서 P-value가 특정 임계값 (threshold) 미만인 영역들의 Beta 값을 가중치로 사용하였다.

[212] [수학식 2]

[213]

$$H(X) = \frac{1}{1+e^{-(Wz+b)}} = sigmoid(Wx+b) = \sigma(Wx+b)$$

[214] (여기서, sigmoid는 sigmoid 함수로 어떤 입력값에 대해 출력값이 0~1 사이의 값을 가지는 함수, W는 주어진 데이터에 가장 적합한 가중치, b는 편향 (intercept)을 나타냄.)

[215] 가중치 결정 후, 아밀로이드 축적 정도를 추정하였다. 구체적으로, 하기 수식 8에 따라 아밀로이드의 축적 정도를 추정하였다.

[216] [수학식 8]

[217]
$$pX_i = \sum_{j=1}^{m} a_j \hat{\beta}_{ij}$$

[218] (여기서, $_{pX_i}$는 아밀로이드와 혹은 Tau 축적 정도의 예측 값, m은 선정된 뇌 영역의 수, a_j는 선정 영역별 대뇌피질 두께, $\hat{\beta}_{ij}$는 축적 정도를 추정하고자 하는 값에 대한 선정 영역별 가중치임.)

[219] 수학식 2를 통한 가중치 결정 후, 예측 값에 대한 성능을 평가하기 위해 전역적 아밀로이드 축적 정도에 따라 나뉘는 아밀로이드 양/음성 여부를 분류하는 이진 분류기를 만들어 5-겹 교차검증 (5-fold cross validation)을 진행하였다.

[220] 실험결과, 도 7에서 확인할 수 있듯이, 이진 분류기에 대한 성능 평가 방법으로 사용되는 수신자 조작 특성 그래프 아래의 면적 (area under receiver operating characteristic curve; AUROC)을 계산한 결과, 평균 0.8895의 값을 보였으며, 이에 따라 일 실시예에 따른 아밀로이드 축적 정도를 예측하는 방법은 대상의 뇌 전역에서 아밀로이드의 양성 및 음성을 정확하게 구분할 수 있음을 확인하였다.

[221]

[222] **실시예 2: 영역별 아밀로이드 및 타우 축적 정도 추정**

[223] 강남 세브란스 병원에서 획득한 T1 강조 자기 공명 영상, 양전자 방출 단층 촬영 영상과 인구통계학적/임상적 정보를 사용하여 실험을 진행하였다. 이때, 인구통계학적 정보에는 나이, 성별, 교육년수가 포함되었으며, 임상적 정보에는 Mini mental state examination (MMSE) 점수가 포함되었다.

[224] 실시예 1과 동일하게 T1 강조 자기 공명 영상으로 대뇌 피질 두께를 측정하고, PET 영상을 통해 아밀로이드 및 타우 축적값을 측정하여 SUVR 값으로 변환하였으며, 인구통계학적 정보를 이용하여 값들을 표준화하였다.

[225] 이어서, 상관분석을 이용하여 표준화된 대뇌 피질 두께와 아밀로이드 및 타우 축적값 사이의 가중치를 결정하였다. 구체적으로, 부분 상관분석을 이용하여 상관계수가 일정 값보다 큰 영역을 선정하였고, 가중치로는 선정된 영역들의 상관계수를 사용하였다.

[226] 구체적으로, 가중치는 보유한 데이터셋에서 높은 PET의 아밀로이드 및 타우의 SUVR 값을 가진 순서대로 개체들을 나열하고 (Pseudo-longitudinal order sorting), 나열된 개체를 일정한 크기의 윈도우 (window)로 선별 (screening)하면서 뇌 영역별 PET의 아밀로이드 및 타우의 SUVR값과 대뇌 피질두께 사이의 부분 상관 (partial correlation)을 계산하였다. 이후, 윈도우마다 구해 놓은 영역별 부분 상관을 치매 질병 진행의 4 단계로 클러스터링 (Clustering) 하고, 영역별 부분상관은 각 클러스터 (Cluster) 별로 평균을 취하였다. 추정 영역 별로 실제 아밀로이드 및 타우 축적 정도와 상관 관계가 높은 클러스터를 결정하고, 해당 영역과 연결된 영역 (4단계에서 남은 값이 있는 영역)의 값을 최종 가중치로 결정하였다.

[227] 이때, 아밀로이드 축적 정도를 추정한 영역에는 아래관자이랑 (inferior temporal gyrus), 쐐기앞소엽 (precuneus), caudal middle frontal gyrus가 포함되었다. 타우 축적 정도를 추정한 영역에는 내후각피질 (entorhinal cortex), 아래관자이랑 (inferior temporal gyrus), 하두정소엽 (inferior parietal lobule)이 포함되었다. 가중치 결정 후, 결정된 가중치를 통하여 실시예 1과 동일하게 아밀로이드 및 타우의 축적 정도를 추정하였다.

[228] 추정 값에 대한 성능을 평가하기 위하여, 대뇌 피질 두께를 통해 추정된 값으로 뇌 영역별 실제 아밀로이드 및 타우 축적 정도와 상관분석을 진행하였다. 상관 분석결과, 도 8 내지 9에서 확인할 수 있듯이, 대뇌 피질 두께를 통해 추정한 값은 아밀로이드는 아래관자이랑 (inferior temporal gyrus) 영역에서 좌/우반구 평균 0.62, 쐐기앞소엽 (precunues) 영역에서 평균 0.58, caudal middle frontal gyrus 영역에서 평균 0.57의 상관계수가 획득되었다. 또한, 타우와는 내후각피질 (entorhinal cortex) 영역에서 평균 0.75, 아래관자이랑 (inferior temporal gyrus) 영역에서 평균 0.72, 하두정소엽 (inferior parietal lobule) 영역에서 평균 0.73의 상관계수가 산출되어 일 실시예에 따른 아밀로이드 및 타우 축적 추정 방법은 높은 정확도를 가짐을 확인하였다.

[229]

[230] **실시예 3: 알츠하이머 치료제 효능 예측 및 최적의 치료제 결정**

[231] 실시예 2에 이용된 대뇌 피질 두께 데이터, 아밀로이드 및 타우 축적값 및 인구통계학/임상적 정보, 실시예 2에서 획득한 대뇌피질두께-아밀로이드 가중치, 및 아밀로이드/타우 축적 추정값을 활용하여 알츠하이머 치료제 효능 예측 실험을 진행하였다.

[232] 실제 PET 영상에서 획득한 아밀로이드 및 타우의 SUVR 값과 자기 공명 영상으로부터 추정한 아밀로이드 및 타우의 SUVR 값으로 아밀로이드와 타우의 상호작용 정도를 확인하여, 각 대상의 진단 상태를 정상인 (HC), 경도인지장애 (aMCI), 알츠하이머 (AD)의 3군으로 나누었다.

[233] 상호작용 정도를 확인할 첫 번째 뇌 영역으로 아래관자이랑 (inferior temporal gyrus; ITG), 두 번째 뇌 영역으로는 내후각피질 (entorhinal cortex; EC)로 설정하여 실험을 실시하였다. 구체적으로 하기의 수학식 9 및 수학식 10를 이용하여 첫 번째 및 두번째 뇌 영역에서 아밀로이드와 타우의 상호작용 정도를 계산하였다.

[234] [수학식 9]

[235] $$RemInt_1 = (RemA_{1j}) \times (LocT_1)$$
$$= (\sum^{m} \hat{\beta}_{1j} \cdot LocA_j) \times (LocT_1)$$

[236] (여기서, $RemInt_1$은 첫 번째 뇌 영역과 연결된 영역들 사이의 원거리 Aβ-tau 상호작용 스코어, $RemA_{1j}$은 첫 번째 뇌 영역과 연결된 영역들 사이의 원거리

아밀로이드 상호작용 정도, $\hat{\beta}_{1j}$은 첫 번째 뇌 영역과 연결된 영역들 사이의 아밀로이드에 대한 영역별 가중치, $LocA_j$은 첫 번째 뇌 영역과 연결된 영역들의 아밀로이드 SUVR 값의 W-score, $LocT_1$은 첫 번째 뇌 영역의 타우 SUVR 값의 W-score임.)

[237]

[238] [수학식 10]

[239] $$LocInt_2 = (LocA_2) \times (LocT_2)$$

[240] (여기서, $LocInt_2$은 두 번째 뇌 영역의 지역적 Aβ-tau 상호작용 스코어, $LocA_2$은 두 번째 뇌 영역의 아밀로이드 SUVR 값의 W-score, $LocT_2$은 두 번째 뇌 영역의 타우 SUVR 값의 W-score임.)

[241] 이때, 뇌 영역과 연결된 영역들 사이의 아밀로이드에 대한 영역별 가중치인 $\hat{\beta}_{ij}$는 다음과 같은 과정으로 계산하였다. FSL 툴박스를 사용하여 확산 강조 자기 공명 영상 (diffusion-weighted MRI)의 와전류 효과 (eddy current effects) 및/또는 운동에 의한 인공물(motion artifact) 등을 보정하고, 각 뇌 영역이 정의된 동일인의 T1 강조 자기 공명 영상을 확산 강조 자기 공명 영상에 역정합 (inverse registration) 방법을 통해 맞추어 주었다. 이후, Diffusion toolkit를 통해서 확산 텐서 영상 (diffusion tensor imaging) 기법과 결정론적 (deterministic) tractography 기법을 적용하여 뇌신경섬유를 추출하고, 각 영역 쌍을 연결하는 모든 섬유들의 평균 분획 이등방성 (fractional anisotropy) 값을 평균 내어 두 뇌영역 간의 신경망 강도에 대한 수치 값이 산출하였다. 그리고, 모든 대상들의 영역 쌍 별 수치 값을 평균 낸 후, 각 뇌 영역과 연결된 영역들의 수치 값들은 전체 합으로 나누어 0과 1 사이의 값으로 정규화 시켜주어 가중치 값으로 사용하였다. 이 때, 명수의 삼분의 일 이상 수치 값이 존재하지 않으면 해당 영역 쌍은 신경망으로 연결되어 있지 않다고 간주하였다.

[242] 그 후, 첫 번째 뇌 영역에서 계산한 아밀로이드와 타우의 상호작용 스코어를 첫번째 역치값과 비교하고, 두번째 뇌 영역 에서 계산한 아밀로이드와 타우의 상호작용 스코어를 두번째 역치값과 비교하였다. 이때, 역치값 각각 정상인의 데이터 분포에 대비하여 상대적으로 계산된 수치로, 아래의 수학식 11를 이용하여 계산하였다.

[243] [수학식 11]

[244] $$IntCut_i = (CutA_i) \times (CutT_i)$$

[245] (여기서, $IntCut_i$는 i번째 뇌 영역의 Aβ-tau 상호작용 정도와 비교할 역치값, $CutA_i$은 i번째 뇌 영역과 관련이 있는 아밀로이드 SUVR 값의 W-score 중에서

실제로 아밀로이드 양성/음성이 가장 정확하게 나뉘는 값, $CutT_i$ 는 i번째 뇌 영역과 관련이 있는 타우 SUVR 값의 W-score 중에서 실제로 타우 양성/음성이 가장 정확하게 나뉘는 값임.)

[246] 실험 결과, 도 10에서 확인할 수 있듯이, 환자의 진단 상태가 정상인 (HC)부터 경도인지장애 (aMCI), 알츠하이머 (AD)로 이동할수록 그룹 1에서 그룹 3이 차지하는 비중이 점점 늘어나는 양상 또한 실제값과 예측값으로 진행한 실험에서 큰 차이를 보이지 않았다.

[247]

[248] 여기서 제시된 다양한 실시예들은 방법, 장치, 또는 표준 프로그래밍 및/또는 엔지니어링 기술을 사용한 제조 물품(article)으로 구현될 수 있다. 용어 제조 물품은 임의의 컴퓨터-판독가능 저장장치로부터 액세스 가능한 컴퓨터 프로그램, 캐리어, 또는 매체(media)를 포함한다. 예를 들어, 컴퓨터-판독가능 저장매체는 자기 저장 장치(예를 들면, 하드 디스크, 플로피 디스크, 자기 스트립, 등), 광학 디스크(예를 들면, CD, DVD, 등), 스마트 카드, 및 플래쉬 메모리 장치(예를 들면, EEPROM, 카드, 스틱, 키 드라이브, 등)를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 또한, 여기서 제시되는 다양한 저장 매체는 정보를 저장하기 위한 하나 이상의 장치 및/또는 다른 기계-판독가능한 매체를 포함한다.

[249] 제시된 프로세스들에 있는 단계들의 특정한 순서 또는 계층 구조는 예시적인 접근들의 일례임을 이해하도록 한다. 설계 우선순위들에 기반하여, 본 개시의 범위 내에서 프로세스들에 있는 단계들의 특정한 순서 또는 계층 구조가 재배열될 수 있다는 것을 이해하도록 한다. 첨부된 방법 청구항들은 샘플 순서로 다양한 단계들의 엘리먼트들을 제공하지만 제시된 특정한 순서 또는 계층 구조에 한정되는 것을 의미하지는 않는다.

[250] 제시된 실시예들에 대한 설명은 임의의 본 개시의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 본 개시를 이용하거나 또는 실시할 수 있도록 제공된다. 이러한 실시예들에 대한 다양한 변형들은 본 개시의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명백할 것이며, 여기에 정의된 일반적인 원리들은 본 개시의 범위를 벗어남이 없이 다른 실시예들에 적용될 수 있다. 그리하여, 본 개시는 여기에 제시된 실시예들로 한정되는 것이 아니라, 여기에 제시된 원리들 및 신규한 특징들과 일관되는 최광의의 범위에서 해석되어야 할 것이다.

청구범위

[청구항 1] 의료 영상을 이용하여 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하는 방법에 있어서,
대상 뇌의 영역별 제1대뇌 피질 두께 (cortical thickness) 데이터를 얻는 수득 단계; 및
가중치 정보와 제1대뇌 피질 두께 데이터로부터, 대상 뇌의 각 영역별 알츠하이머 관련 바이오마커 축적값의 예측값을 산출하는 예측 단계;를 포함하고,
상기 가중치 정보는 하나 이상의 제2대뇌 피질 두께 데이터와 하나 이상의 바이오마커 축적 데이터 사이에서 정의되는 것인, 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하는 방법.

[청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 제1대뇌 피질 두께 데이터는 자기 공명 영상 (magnetic resonance imaging; MRI)의 T1 강조 영상에서 측정된 것인, 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하는 방법.

[청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 방법은,
제2대뇌 피질 두께 데이터와 바이오마커 축적 데이터 사이의 연관정도를 도출하여 뇌의 각 영역별 가중치 정보를 결정하는 결정 단계를 더 포함하는 것인, 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하는 방법.

[청구항 4] 제3항에 있어서, 상기 결정 단계는 머신러닝을 이용하여 제2대뇌 피질 두께 데이터와 바이오마커 축적 데이터를 바탕으로 가중치 정보를 결정 및 학습하는 학습 단계를 포함하는 것인, 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하는 방법.

[청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 바이오마커 축적 데이터는 양전자 방출 단층 촬영 영상 (positron emission tomography; PET)으로부터 수득되는 것인, 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하는 방법.

[청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 가중치 정보는 각각의 뇌영역의 대뇌 피질 두께와, 각각의 뇌영역의 알츠하이머 관련 바이오마커 축적값 사이의 연관정도에 대한 정보를 포함하는 것인, 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하는 방법.

[청구항 7] 대상 뇌의 영역별 제1대뇌 피질 두께 (cortical thickness) 데이터를 획득하는 데이터 획득부;
하나 이상의 제2대뇌 피질 두께 데이터와 하나 이상의 바이오마커 축적 데이터 사이에서 정의된 가중치 정보를 이용하여, 제1대뇌 피질 두께 데이터로부터 대상 뇌의 각 영역별 알츠하이머 관련 바이오마커 축적값의 예측값을 산출하는 예측부;를 포함하는, 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하는 장치.

[청구항 8] 제7항에 있어서, 상기 장치는 제2대뇌 피질 두께 데이터와 바이오마커 축적 데이터 사이의 연관정도를 도출하여 뇌의 가중치 정보를 결정하는 가중치 결정부를 포함하는 것인, 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하는 장치.

[청구항 9] 제7항에 있어서, 상기 장치는 머신러닝을 이용하여 제2대뇌 피질 두께 데이터와 바이오마커 축적 데이터 사이에서 가중치 정보를 결정 및 학습하는 학습부를 포함하는 것인, 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하는 장치.

[청구항 10] 제7항에 있어서, 상기 장치는 제1대뇌 피질 두께 데이터, 제2대뇌 피질 두께 데이터 및 바이오마커 축적 데이터로 이루어지는 그룹에서 선택되는 하나 이상의 데이터를 보정하는 데이터 보정부를 포함하는 것인, 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측하는 장치.

[청구항 11] 의료 영상을 이용하여 알츠하이머 치료제에 대한 동반진단을 위한 정보를 제공하는 방법에 있어서,
대상 뇌의 영역별 제1대뇌 피질 두께 (cortical thickness) 데이터를 얻는 수득 단계;
가중치 정보 및 제1대뇌 피질 두께 데이터를 이용하여 대상의 뇌 영역별 아밀로이드 및 타우의 축적값의 예측값을 산출하는 예측 단계;
대상의 제1뇌영역에 축적된 아밀로이드 및 제1뇌영역과 인접한 제3뇌영역에 축적된 아밀로이드 사이의 상호작용을 점수화한 아밀로이드 상호작용값과, 제1뇌영역의 타우 예측값으로부터 제1아밀로이드-타우 점수를 계산하는 제1계산 단계;
대상의 제2뇌영역의 아밀로이드 예측값과 타우 예측값으로부터 제2아밀로이드-타우 점수를 계산하는 제2계산 단계;
제1뇌영역에서 아밀로이드 및 타우의 양성과 음성이 구분되는 제1역치값과 제1아밀로이드-타우 점수를 비교하는 제1비교단계; 및
제2뇌영역에서 아밀로이드 및 타우의 양성과 음성이 구분되는 제2역치값과 제2아밀로이드-타우 점수를 비교하는 제2비교단계;를 포함하고,
상기 가중치 정보는 하나 이상의 제2대뇌 피질 두께 데이터와 하나 이상의 아밀로이드-타우 데이터 사이에서 정의되는 것인, 알츠하이머 치료제에 대한 동반진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

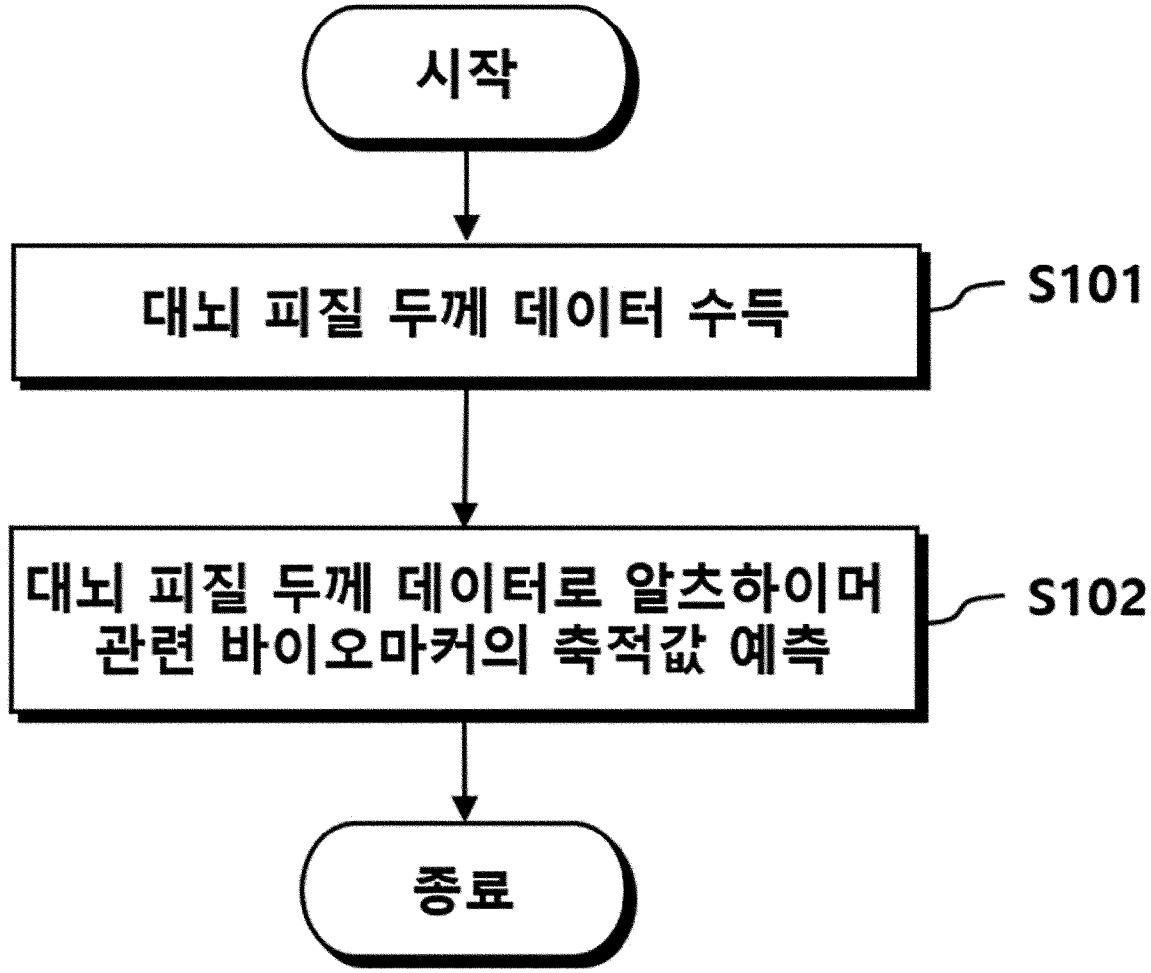
[청구항 12] 제11항에 있어서,
상기 아밀로이드 상호작용값은 상기 제1뇌영역 및 상기 제3뇌영역의 아밀로이드 예측값과 신경망 가중치값으로부터 계산되고,
상기 신경망 가중치값은 제1뇌영역과 제3뇌영역 사이의 신경망의 강도를 통해 도출되는 것인, 알츠하이머 치료제에 대한 동반진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

[청구항 13] 제11항에 있어서, 상기 방법은,
제1아밀로이드-타우 점수가 제1역치값 이하인 경우 대상을 1군으로 분류하고, 제1아밀로이드-타우 점수가 제1역치값을 초과하면서 제2아밀로이드-타우 상호작용점수가 제2역치값 이하인 경우 대상을 2군으로 분류하고, 및 제2아밀로이드-타우 점수가 제2역치값을 초과하는 경우 대상을 3군으로 분류하는 분류 단계;를 더 포함하는 것인, 알츠하이머 치료제에 대한 동반진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

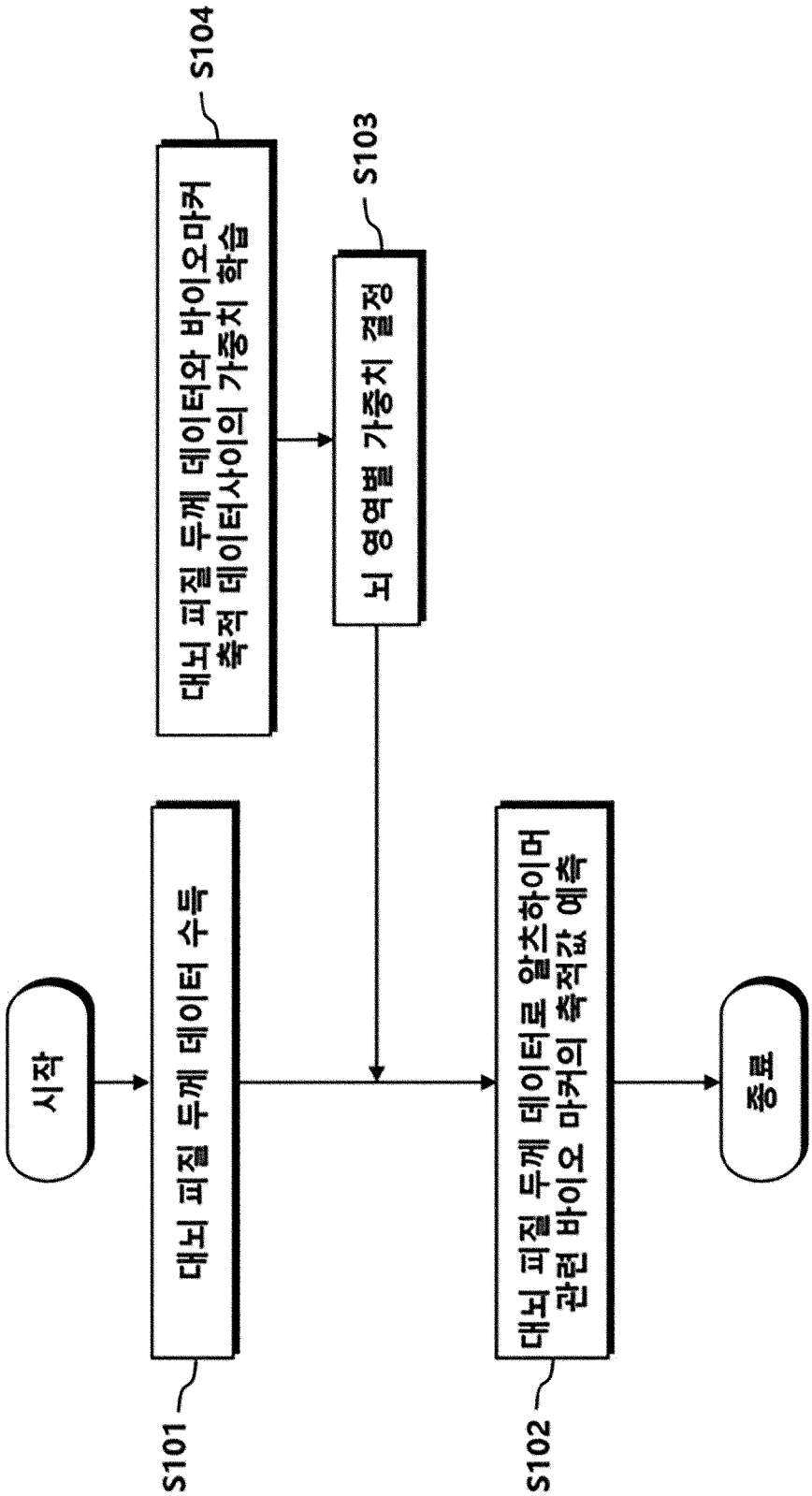
[청구항 14] 제11항에 있어서, 상기 방법은,
상기 제2대뇌 피질 두께 데이터와 상기 아밀로이드-타우 데이터를 입력받아 연관정도를 도출하여 가중치 정보를 결정하는 결정 단계를 더 포함하는 것인, 알츠하이머 치료제에 대한 동반진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

[청구항 15] 제14항에 있어서, 상기 결정 단계는 머신러닝을 이용하여 상기 제2대뇌 피질 두께 데이터와 상기 아밀로이드-타우 데이터를 바탕으로 가중치 정보를 추출 및 학습하는 학습 단계를 포함하는 것인, 알츠하이머 치료제에 대한 동반진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

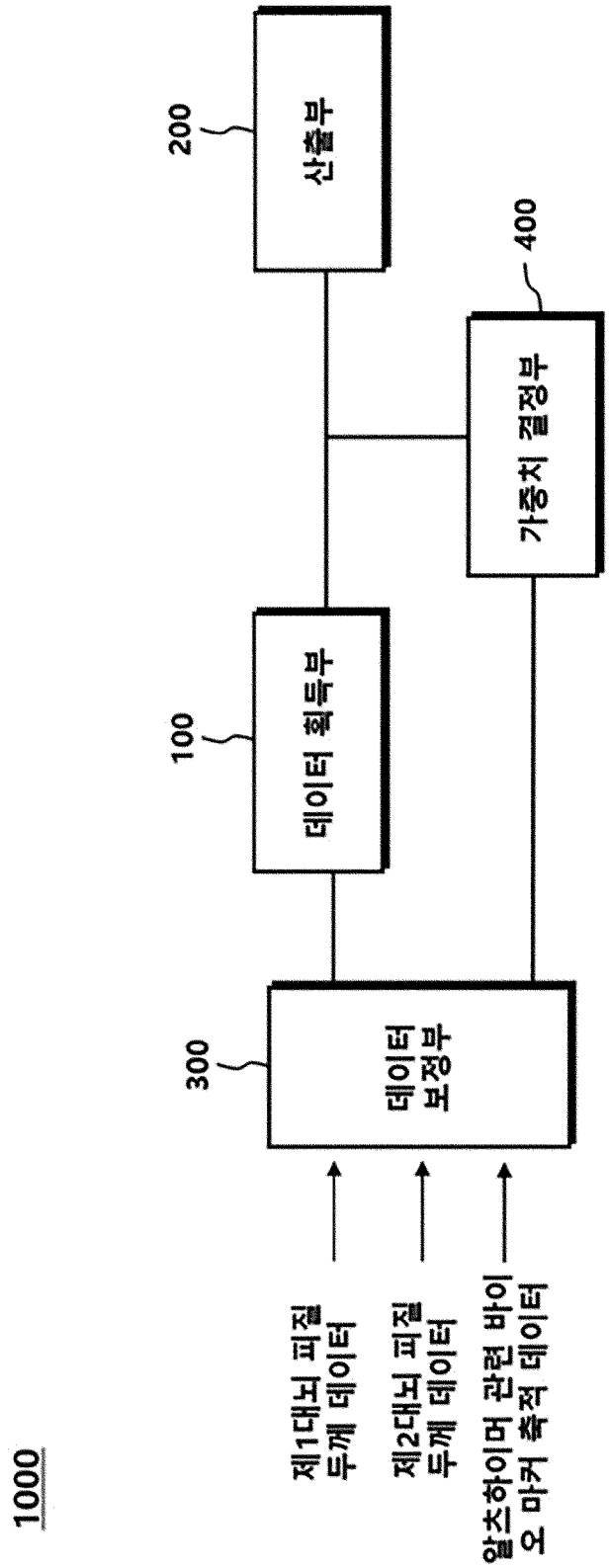
[도1]


시작
대뇌 피질 두께 데이터 수득
S101
대뇌 피질 두께 데이터로 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값 예측
S102
종료

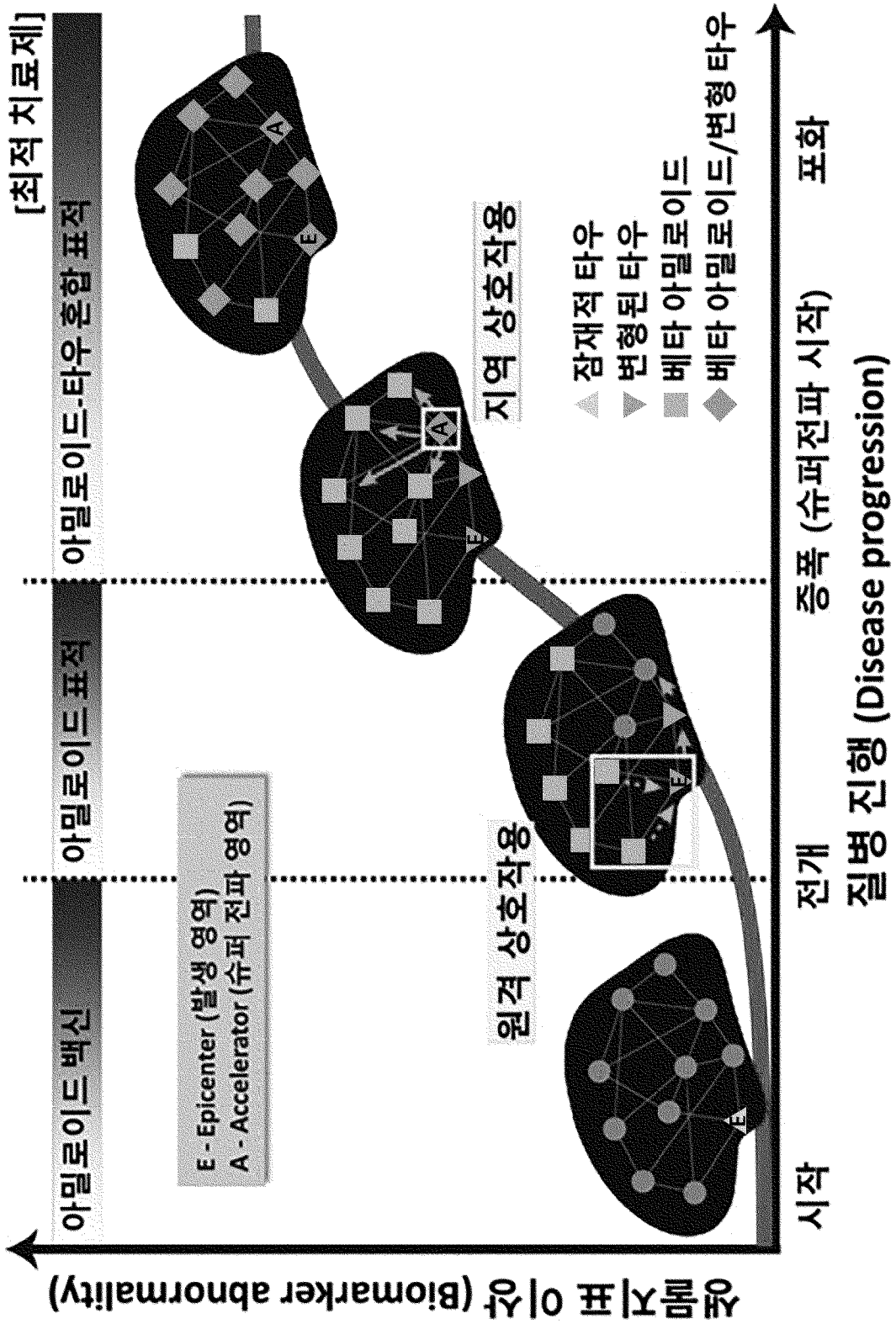
[도2]


시작
대뇌 피질 두께 데이터 수득
S101
대뇌 피질 두께 데이터와 바이오마커 측정 데이터사이의 가중치 학습
S104
뇌 영역별 가중치 결정
S103
대뇌 피질 두께 데이터로 알츠하이머 관련 바이오 마커의 측정값 예측
S102
종료

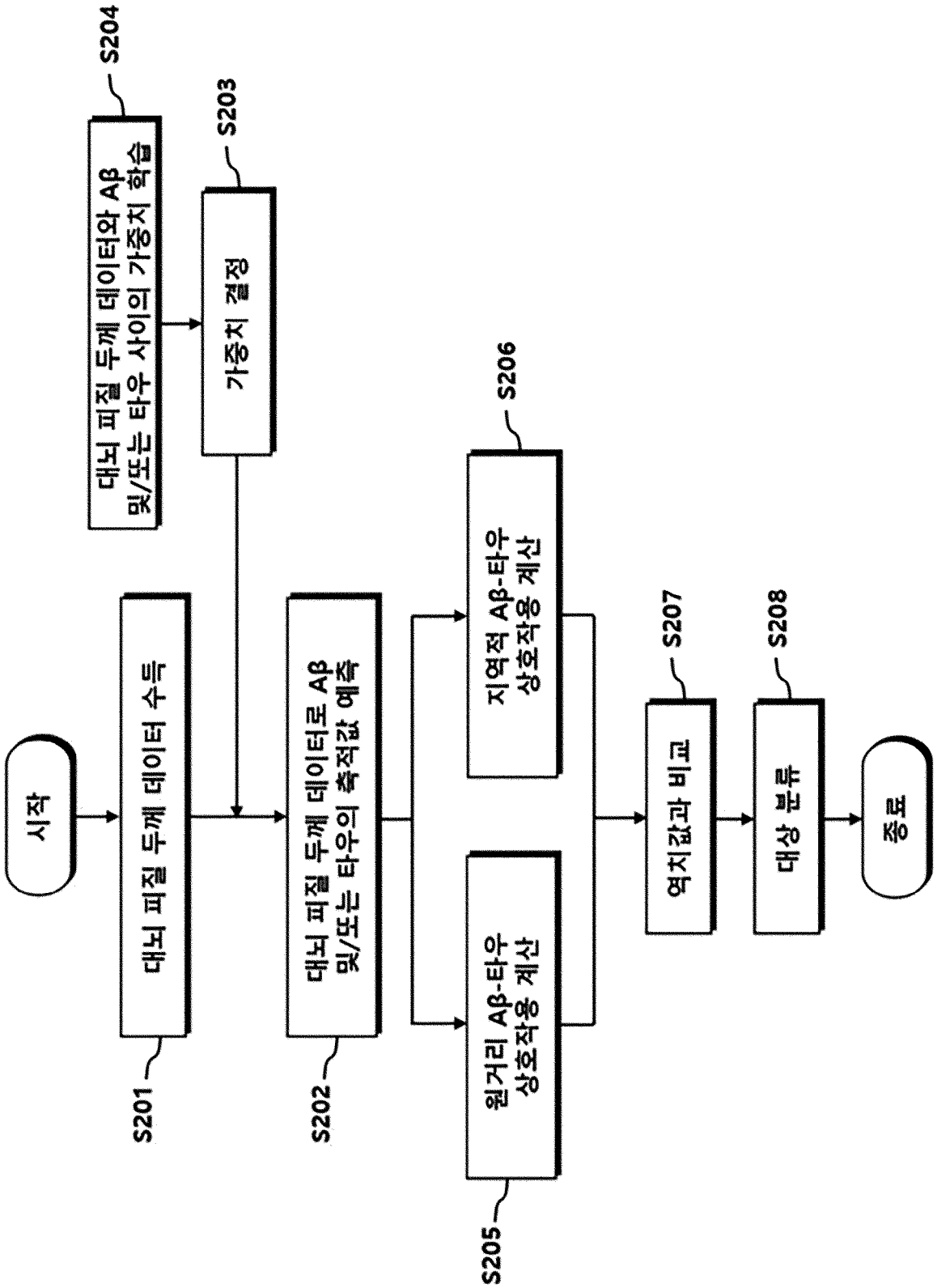
[도3]


1000
200
산출부
400
가중치 결정부
100
데이터 획득부
300
데이터 보정부
제1대뇌 피질 두께 데이터
제2대뇌 피질 두께 데이터
알츠하이머 관련 바이오 마커 측정 데이터

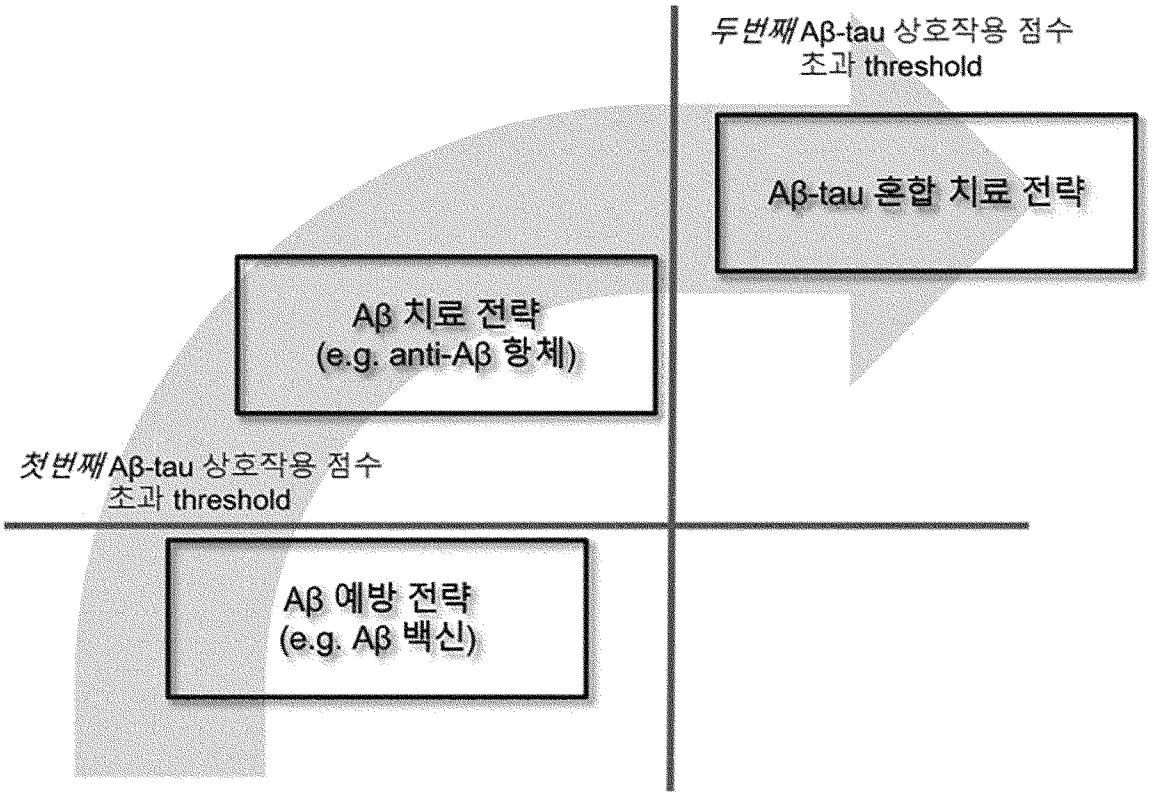
[도4]


[최적 치료제]
아밀로이드 백신
아밀로이드 표적
아밀로이드-타우 혼합 표적
E - Epicenter (발생 영역)
A - Accelerator (슈퍼 전파 영역)
원격 상호작용
지역 상호작용
잠재적 타우
변형된 타우
베타 아밀로이드
베타 아밀로이드/변형 타우
생물지표 이상 (Biomarker abnormality)
시작
전개
증폭 (슈퍼전파 시작)
포화
질병 진행 (Disease progression)

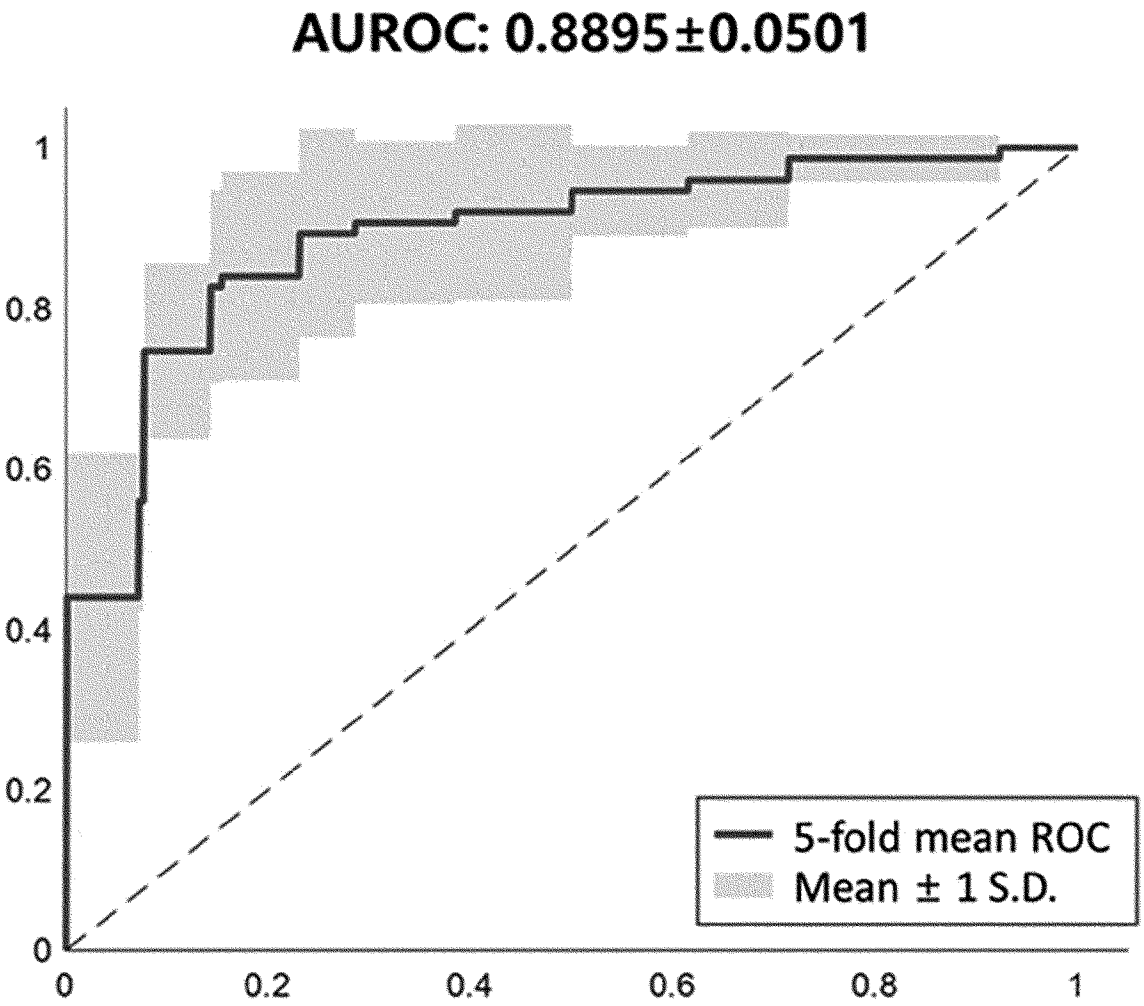
[도5]


시작
대뇌 피질 두께 데이터 수득
S201
대뇌 피질 두께 데이터로 Aβ 및/또는 타우의 축적값 예측
S202
원거리 Aβ-타우 상호작용 계산
S205
지역적 Aβ-타우 상호작용 계산
S206
가중치 결정
S203
대뇌 피질 두께 데이터와 Aβ 및/또는 타우 사이의 가중치 학습
S204
역치값과 비교
S207
대상 분류
S208
종료

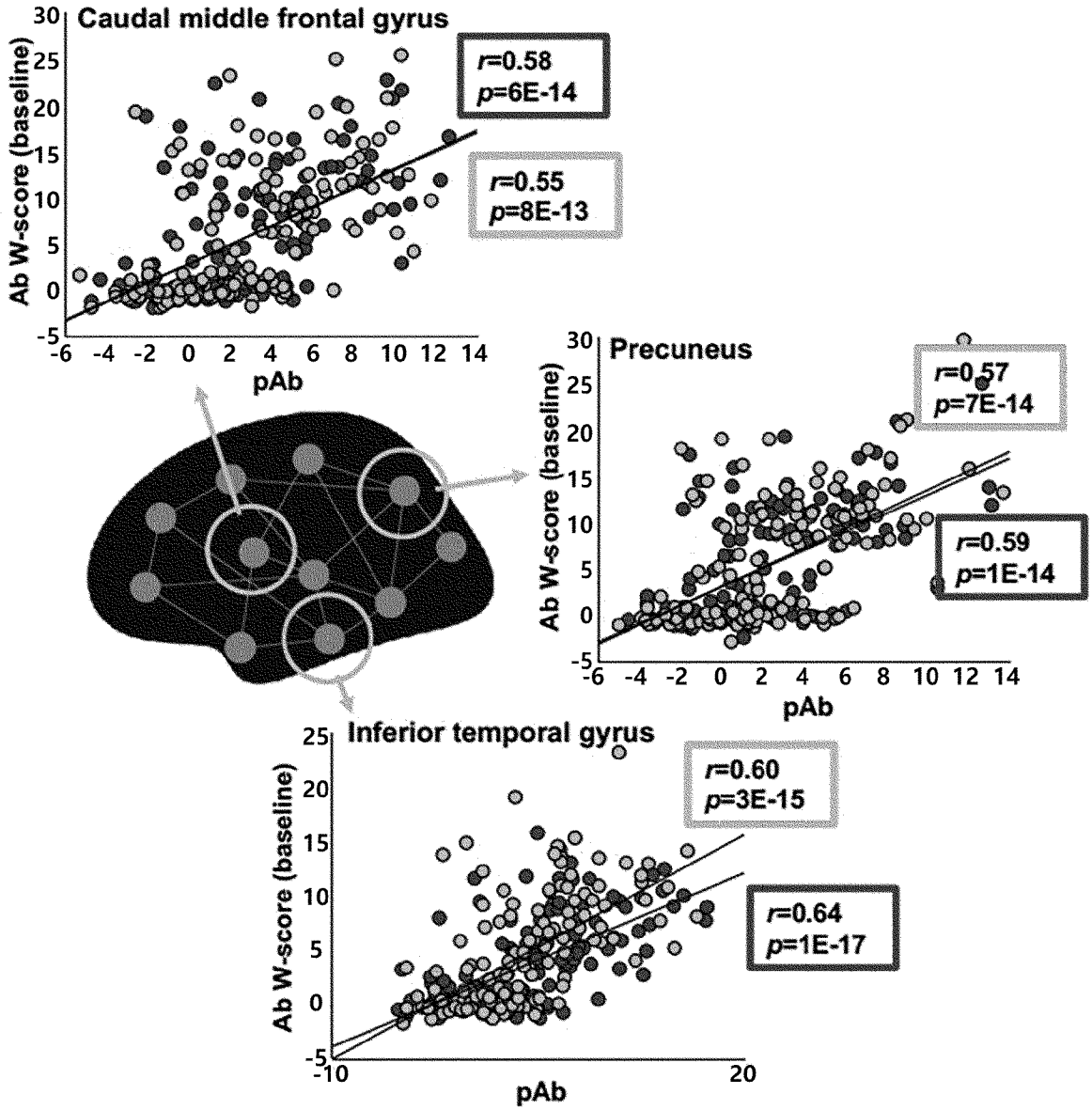
[도6]


두번째 Aβ-tau 상호작용 점수
초과 threshold
Aβ-tau 혼합 치료 전략
Aβ 치료 전략
(e.g. anti-Aβ 항체)
첫번째 Aβ-tau 상호작용 점수
초과 threshold
Aβ 예방 전략
(e.g. Aβ 백신)

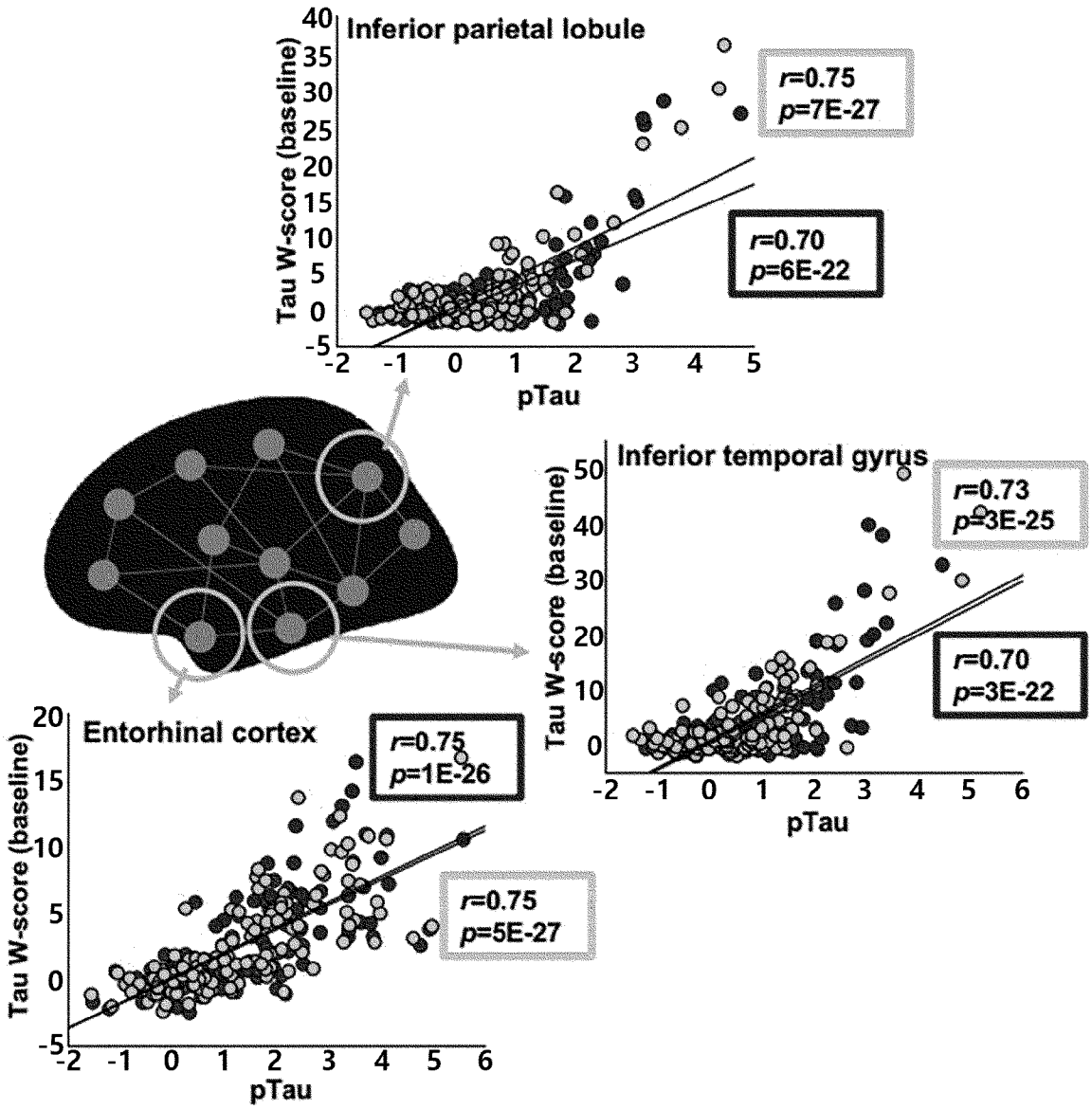
[도7]


AUROC: 0.8895±0.0501
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
5-fold mean ROC
Mean ± 1 S.D.

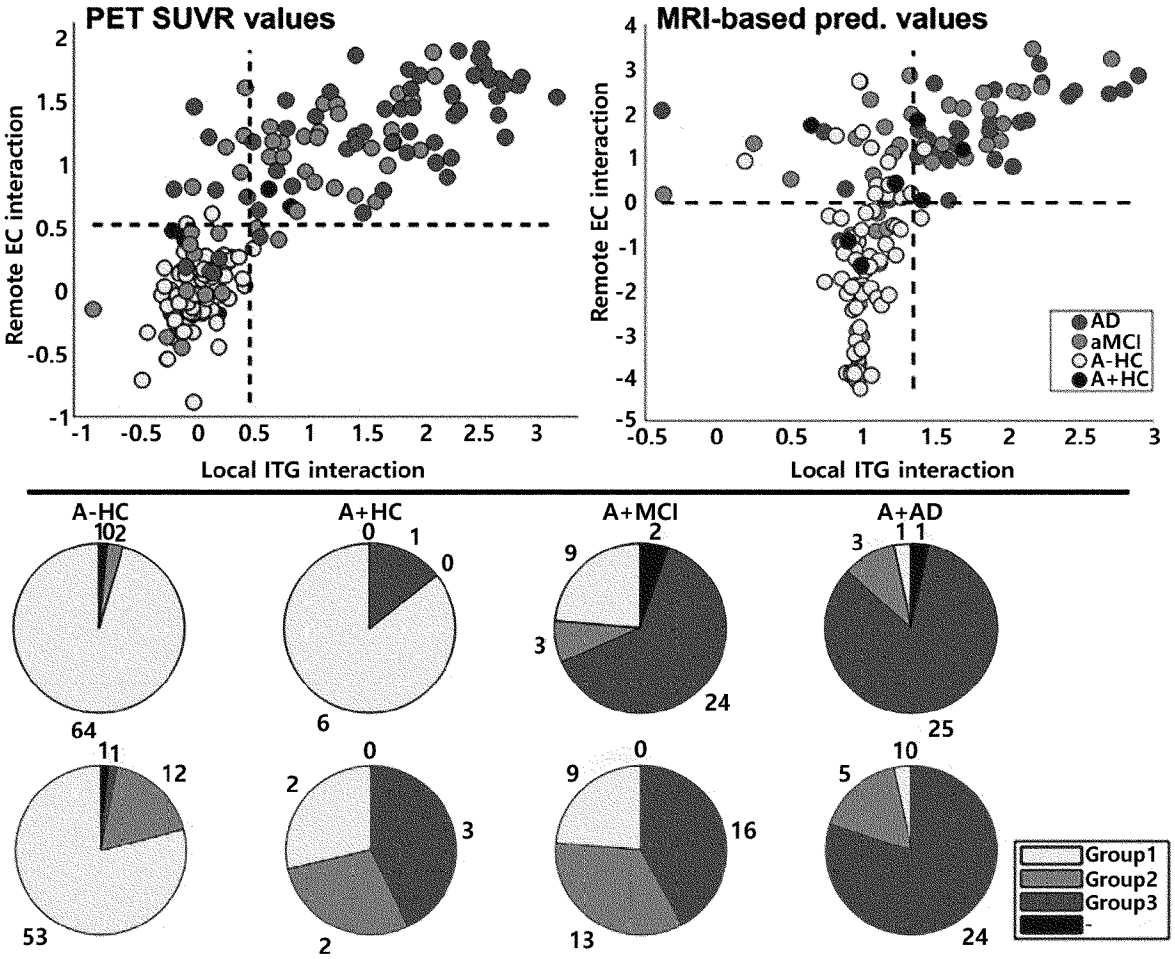
[도8]


Caudal middle frontal gyrus
r=0.58
p=6E-14
r=0.55
p=8E-13
Ab W-score (baseline)
pAb
Precuneus
r=0.57
p=7E-14
r=0.59
p=1E-14
Ab W-score (baseline)
pAb
Inferior temporal gyrus
r=0.60
p=3E-15
r=0.64
p=1E-17
Ab W-score (baseline)
pAb

[도9]


Inferior parietal lobule
r=0.75
p=7E-27
r=0.70
p=6E-22
Tau W-score (baseline)
pTau
Inferior temporal gyrus
r=0.73
p=3E-25
r=0.70
p=3E-22
Tau W-score (baseline)
pTau
Entorhinal cortex
r=0.75
p=1E-26
r=0.75
p=5E-27
Tau W-score (baseline)
pTau

[도10]


PET SUVR values
Remote EC interaction
Local ITG interaction
MRI-based pred. values
Remote EC interaction
Local ITG interaction
AD
aMCI
A-HC
A+HC
A-HC
A+HC
A+MCI
A+AD
Group1
Group2
Group3
-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2023/001091

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61B 5/00(2006.01)i; **A61B 5/055**(2006.01)i; **A61B 6/03**(2006.01)i; **G16H 50/20**(2018.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61B 5/00(2006.01); A61B 5/055(2006.01); A61B 6/00(2006.01); A61B 6/03(2006.01); G06N 20/00(2019.01); G06T 7/00(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 알츠하이머병(AD, Alzheimer's Disease), 자기공명영상(MRI, Magnetic Resonance Imaging), 피질 두께(cortical thickness), 바이오마커(bio-marker), 기계학습(machine learning)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2021-0121608 A (SAMSUNG LIFE PUBLIC WELFARE FOUNDATION) 08 October 2021 (2021-10-08) See paragraphs [0004]-[0017] and [0051]-[0092].	1-10
A		11-15
A	KR 10-1757646 B1 (KYUNGPOOK NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 14 July 2017 (2017-07-14) See paragraphs [0003]-[0080]; and figures 1-5.	1-15
A	KR 10-2019-0088730 A (SAMSUNG LIFE PUBLIC WELFARE FOUNDATION et al.) 29 July 2019 (2019-07-29) See paragraphs [0008]-[0052]; and figures 1-3.	1-15
A	KR 10-1465898 B1 (RESEARCH & BUSINESS FOUNDATION SUNGKYUNKWAN UNIVERSITY) 26 November 2014 (2014-11-26) See paragraphs [0021]-[0058]; and figures 1-8.	1-15

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
03 May 2023	**03 May 2023**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office **Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208**	
Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2023/001091

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2321601 B1 (HEURON CO., LTD. et al.) 05 November 2021 (2021-11-05) See paragraphs [0056]-[0184]; and figures 1-12.	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2023/001091

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2021-0121608 A	08 October 2021	KR 10-2466479 B1	15 November 2022
		US 2021-0313064 A1	07 October 2021
KR 10-1757646 B1	14 July 2017	None	
KR 10-2019-0088730 A	29 July 2019	KR 10-2064811 B1	13 January 2020
KR 10-1465898 B1	26 November 2014	None	
KR 10-2321601 B1	05 November 2021	CN 114343605 A	15 April 2022
		CN 114343605 B	13 December 2022
		EP 4002201 A1	25 May 2022
		JP 2022-081457 A	31 May 2022
		JP 7101856 B2	15 July 2022
		US 2022-0151539 A1	19 May 2022

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2023/001091

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61B 5/00(2006.01)i; **A61B 5/055**(2006.01)i; **A61B 6/03**(2006.01)i; **G16H 50/20**(2018.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61B 5/00(2006.01); A61B 5/055(2006.01); A61B 6/00(2006.01); A61B 6/03(2006.01); G06N 20/00(2019.01); G06T 7/00(2006.01)

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 알츠하이머병(AD, Alzheimer's Disease), 자기공명영상(MRI, Magnetic Resonance Imaging), 피질 두께(cortical thickness), 바이오마커(bio-marker), 기계학습(machine learning)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2021-0121608 A (사회복지법인 삼성생명공익재단) 2021.10.08 단락 [0004]-[0017], [0051]-[0092]	1-10
A		11-15
A	KR 10-1757646 B1 (경북대학교 산학협력단) 2017.07.14 단락 [0003]-[0080]; 및 도면 1-5	1-15
A	KR 10-2019-0088730 A (사회복지법인 삼성생명공익재단 등) 2019.07.29 단락 [0008]-[0052]; 및 도면 1-3	1-15
A	KR 10-1465898 B1 (성균관대학교산학협력단) 2014.11.26 단락 [0021]-[0058]; 및 도면 1-8	1-15
A	KR 10-2321601 B1 (주식회사 휴런 등) 2021.11.05 단락 [0056]-[0184]; 및 도면 1-12	1-15

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☑ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌
"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2023년05월03일(03.05.2023)	**2023년05월03일(03.05.2023)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 **+82-42-481-8578**

심사관

정종한

전화번호 **+82-42-481-5642**

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2023/001091

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2021-0121608 A	2021/10/08	KR 10-2466479 B1	2022/11/15
		US 2021-0313064 A1	2021/10/07
KR 10-1757646 B1	2017/07/14	없음	
KR 10-2019-0088730 A	2019/07/29	KR 10-2064811 B1	2020/01/13
KR 10-1465898 B1	2014/11/26	없음	
KR 10-2321601 B1	2021/11/05	CN 114343605 A	2022/04/15
		CN 114343605 B	2022/12/13
		EP 4002201 A1	2022/05/25
		JP 2022-081457 A	2022/05/31
		JP 7101856 B2	2022/07/15
		US 2022-0151539 A1	2022/05/19