

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 2 区分

【発行日】平成26年8月7日(2014.8.7)

【公表番号】特表2013-534171(P2013-534171A)

【公表日】平成25年9月2日(2013.9.2)

【年通号数】公開・登録公報2013-047

【出願番号】特願2013-524895(P2013-524895)

【国際特許分類】

A 6 1 B 3/10 (2006.01)

A 6 1 B 3/12 (2006.01)

G 0 1 N 21/64 (2006.01)

【F I】

A 6 1 B 3/10 R

A 6 1 B 3/12 Z

G 0 1 N 21/64 B

G 0 1 N 21/64 F

【手続補正書】

【提出日】平成26年6月16日(2014.6.16)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳類の眼の中のアミロイドタンパク質を検出するためのデバイスであって、

光を放射して、ある波長の光、偏光、またはこれらの組合せのうちの少なくとも 1 つで前記眼を照射するように構成された光源であって、それぞれの光は少なくとも 1 つのアミロイド結合性化合物が前記アミロイドタンパク質に結合されたときに前記アミロイド結合性化合物中に蛍光を発生するのに適切な光であり、前記アミロイド結合性化合物が、前記眼に導入されており、アミロイド形成性障害を示す前記アミロイドタンパク質に特異的に結合と、

前記眼の前記照射の結果として生成される蛍光を含む光を受光し、少なくとも、前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物によって生成される前記蛍光に対する蛍光の時間減衰率を決定し、前記決定により前記眼の中の前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物の存在を少なくとも前記時間減衰率に基づき区別することが可能になるように構成された光学ユニットとを備えるデバイス。

【請求項 2】

前記光学ユニットが、分子ローターアミロイド結合性化合物、コンゴレッドまたはコンゴレッド誘導体アミロイド結合性化合物、クリサミンアミロイド結合性化合物、クリサミン誘導体アミロイド結合性化合物、クリサミン G またはクリサミン G 誘導体アミロイド結合性化合物、チオフラビン T またはチオフラビン T 誘導体アミロイド結合性化合物、およびチオフラビン S またはチオフラビン S 誘導体アミロイド結合性化合物のうちの少なくとも 1 つについての時間減衰率を決定するように構成されている、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 3】

前記光学ユニットが、少なくとも、前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロ

イド結合性化合物によって生成される前記蛍光に対する蛍光の強度を決定する、請求項 1 または 2 に記載のデバイス。

【請求項 4】

前記光学ユニットが、前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物の量を、前記強度と前記時間減衰率のうちの少なくとも一方に基づき決定するように構成される、請求項 3 に記載のデバイス。

【請求項 5】

前記光学ユニットが、前記眼の特定の領域内で比減衰率を持つ光子の平均的個数を決定するように構成される、請求項 1 から 4 までのいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 6】

前記光源がパルスレーザーを備える、請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 7】

前記パルスレーザーが約 1 MHz から約 240 MHz までの間の範囲の繰り返し率で光を放射するように構成される、請求項 6 に記載のデバイス。

【請求項 8】

前記パルスレーザーが約 40 ピコ秒から約 400 ピコ秒までの間の範囲のパルス幅を持つ光を放射するように構成される、請求項 6 または 7 に記載のデバイス。

【請求項 9】

前記パルスレーザーが、約 40 MHz の繰り返し率で、約 200 ピコ秒幅のパルス幅を持つ光を放射するように構成される、請求項 6 から 8 までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項 10】

前記光源からの光を、前記眼の中の複数の場所にわたって走査するように構成された光学式走査ユニットをさらに備える、請求項 1 から 9 までのいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 11】

前記光学式走査ユニットが、平行移動ステージ上に装着された対物レンズと、ガルバノミラーを備えるスキャナーとを備える、請求項 10 に記載のデバイス。

【請求項 12】

前記光学式走査ユニットが、前記光源による照射を使用して前記眼の少なくとも 1 つの目的の領域のサンプリングを行うように配置構成され、前記サンプリングが、前記少なくとも 1 つの領域内の 1 つまたは複数の点、1 つまたは複数の面、または 1 つまたは複数の立体のうちの少なくとも 1 つを照射し、前記蛍光の放射を検出することを含む、請求項 10 または 11 に記載のデバイス。

【請求項 13】

前記光学式走査ユニットが、前記眼の 1 つより多くの領域にまたがる異なる場所をサンプリングするように配置構成される、請求項 10 から 12 までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項 14】

前記光学式走査ユニットが、前記眼の中へ深さ方向に延在する垂直軸にそった一連の面内で、前記光源を使用して前記眼の面走査を実行するように配置構成される、請求項 10 から 13 までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項 15】

前記眼から放射された蛍光を検出するための光検出器ユニットをさらに備える、請求項 1 から 14 までのいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 16】

前記光検出器ユニットが、フォトダイオード、光電子増倍管、電荷結合素子、および増強電荷結合素子のうちの少なくとも 1 つを備える、請求項 15 に記載のデバイス。

【請求項 17】

前記光検出器ユニットがアバランシェ光検出器を備える、請求項 15 に記載のデバイス

。

【請求項 18】

前記眼から蛍光を発生された光の光子カウントを示す電気信号を前記光検出器ユニットから受信する時間相関単光子計数モジュールをさらに備える、請求項 15 から 17 までのいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 19】

時間チャンネルユニットの関数としての光子カウントの分布に基づき蛍光の前記時間減衰率を決定するように構成された少なくとも 1 つのプロセッサモジュールをさらに備える、請求項 18 に記載のデバイス。

【請求項 20】

前記光学ユニットが、前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物を、眼の組織の背景自己蛍光、他の非特異的粒子および未結合アミロイド結合性化合物の自己蛍光から区別するように構成される、請求項 1 から 19 までのいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 21】

前記光学ユニットが、前記アミロイド結合性化合物、前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物、および前記アミロイドタンパク質のうちの 1 つより多くの、存在または量のうちの少なくとも 1 つを区別するように構成される、請求項 1 から 20 までのいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 22】

前記アミロイドタンパク質が凝集体を含む、請求項 1 から 21 までのいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 23】

前記アミロイドタンパク質がプレアミロイドタンパク質凝集体を含む、請求項 1 から 22 までのいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 24】

前記アミロイドタンパク質がベータアミロイドを含む、請求項 1 から 23 までのいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 25】

前記アミロイド形成性障害がアルツハイマー病を含む、請求項 1 から 24 までのいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 26】

前記光学ユニットが、検出された蛍光にのみ基づき、前記アミロイドタンパク質の少なくとも前記存在を区別するように構成される、請求項 1 から 25 までのいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 27】

前記光学ユニットが、検出された蛍光に基づき、前記眼に前記アミロイド結合性化合物を送達する速度を決定するように構成される、請求項 1 から 26 までのいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 28】

前記光学ユニットが、検出された蛍光に基づき、前記眼に送達されたアミロイド結合性化合物の空間的分布を決定するように構成される、請求項 1 から 27 までのいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 29】

前記光学ユニットが、検出された蛍光に基づき、前記眼の角膜の界面における前記アミロイド結合性化合物の濃度の勾配を決定するように構成される、請求項 1 から 28 までのいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 30】

前記光学ユニットが、検出された蛍光に基づき、前記眼の房水中における、前記アミロイド結合性化合物の空間的分布および前記アミロイド結合性化合物の時間的分布のうちの

少なくとも1つを決定するように構成される、請求項1から29までのいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項31】

前記光学ユニットが、前記眼の組織から放射される天然蛍光による蛍光信号の増大に基づき、前記眼の眼球界面の場所を決定するように構成される、請求項1から30までのいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項32】

前記光学ユニットが、(i)前記眼の解剖学的構造体から離れている距離、および(ii)強度測定値の変化の検出のうちの少なくとも1つに基づき、前記眼の核上の場所を決定するように構成される、請求項1から31までのいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項33】

前記光学ユニットが、前記眼の解剖学的構造体または下部構造体の少なくとも1つの寸法を、前記解剖学的構造体または下部構造体の少なくとも一部の天然蛍光励起に基づき、決定するように構成される、請求項1から32までのいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項34】

前記少なくとも1つの寸法を決定することが、前記構造体または下部構造体の厚さを決定すること、前記構造体または下部構造体の形状を決定すること、および前記眼の1つまたはそれより多くの構造体もしくは下部構造体の間の距離を決定することのうちの少なくとも1つを含む、請求項33に記載のデバイス。

【請求項35】

前記光学ユニットが、前記眼の中を走査して励起天然蛍光を決定し、それにより前記眼の中の少なくとも1つの目的の領域を決定し、

前記光源による照射を使用して前記眼の中の前記少なくとも1つの目的の領域のサンプリングを行い、前記サンプリングが、前記光源による照射を使用して、前記少なくとも1つの領域の少なくとも1つの領域全体の測定または前記少なくとも1つの領域内の異なる場所のサンプリングのうちの少なくとも1つを実行することを含み、異なる場所の前記サンプリングが前記少なくとも1つの領域内の1つの点、1つの面、または1つの立体のうちの少なくとも1つを照射することを含むように構成され、

前記サンプリングが、前記少なくとも1つのサンプリングされた領域内の少なくとも、前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物によって生成される前記蛍光に対する蛍光の強度および蛍光の時間減衰率を決定する請求項1から34までのいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項36】

前記光学ユニットが、前記眼の中に深さ方向で軸方向走査のそれぞれの点にそった励起天然蛍光を決定し、それにより前記眼の中の少なくとも1つの目的とする場所を決定するように構成され、

前記光学ユニットが、軸方向走査の方向に垂直な一連の面内で、前記光源を使用する前記眼の1組の面走査のそれぞれの走査のそれぞれの点で、少なくとも、前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物によって生成される前記蛍光に対する蛍光の強度および蛍光の時間減衰率を決定するように構成される、請求項1から35までのいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項37】

前記デバイスが、前記アミロイド形成性障害を示す前記アミロイドタンパク質について、前記眼の中のリアルタイム探索を可能にするように構成される、請求項1から36までのいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項38】

前記光源が、前記眼の中で前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物に対する蛍光励起スペクトルのピーク領域に対する適切な波長の光を放射するように構成され、前記光学ユニットが、前記眼の中で前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物に対する蛍光発光スペクトルのピーク領域に対する適切な

波長の光を検出するように構成される、請求項 1 から 37 までのいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 39】

前記アミロイド結合性化合物が化合物 # 11 である、請求項 1 から 38 までのいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 40】

前記励起スペクトルが約 470 nm のピークを有し、前記光源が前記励起スペクトルの前記ピークのプラスまたはマイナス約 20 nm の範囲内の光を放射するように構成され、前記発光スペクトルが約 580 nm のピークを有し、前記光学ユニットが前記発光スペクトルの前記ピークのプラスまたはマイナス約 20 nm の範囲内の光を検出するように構成される、請求項 38 または 39 に記載のデバイス。

【請求項 41】

前記アミロイドタンパク質がアミロイド形成性障害を示す、請求項 1 から 40 までのいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 42】

哺乳類の眼の中のアミロイドタンパク質を検出するためのデバイスであって、該デバイスは、

波長特性、偏光特性、またはこれらの組合せのうちの少なくとも 1 つを有する光源で前記眼を照射するための手段であって、それぞれの特性は少なくとも 1 つのアミロイド結合性化合物が前記アミロイドタンパク質に結合されたときに前記アミロイド結合性化合物中に蛍光を発生するのに適切な特性であり、前記アミロイド結合性化合物が、前記眼に導入されており、前記アミロイド形成性障害を示す前記アミロイドタンパク質に特異的に結合する手段と、

前記眼を前記照射することの結果として発生する蛍光を含む光を受光するための手段と

、  
少なくとも、前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物によって生成される前記蛍光に対する蛍光の時間減衰率を決定するための手段であって、前記決定により前記眼の中の前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物の前記存在を少なくとも前記時間減衰率に基づき区別することが可能になる、手段とを備える、デバイス。

【請求項 43】

少なくとも、前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物によって生成される前記蛍光に対する蛍光の強度を決定するための手段をさらに備える、請求項 42 に記載のデバイス。

【請求項 44】

前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物の量を、前記強度と前記時間減衰率のうちの少なくとも 1 つに基づき決定するための手段をさらに備える、請求項 43 に記載のデバイス。

【請求項 45】

前記光源で前記眼を照射するための手段が、パルスレーザーで前記眼を照射するように構成されている、請求項 42 から 44 までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項 46】

前記照射するための手段が、約 1 MHz から約 240 MHz の間の繰り返し率の光で前記眼を照射するように構成されている、請求項 42 から 45 までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項 47】

前記照射するための手段が、約 40 ピコ秒から約 400 ピコ秒の幅の間のパルス幅を持つ光を前記眼に照射するように構成されている、請求項 42 から 46 までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項 48】

前記照射するための手段が、約 40 MHz の繰り返し率および約 200 ピコ秒の幅のパルス幅で光を前記眼に照射するように構成されている、請求項 42 から 47 までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項 49】

前記眼の組織から放射される天然蛍光による蛍光信号の増大に基づき、前記眼の眼球界面の場所を決定するための手段をさらに備える、請求項 42 から 48 までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項 50】

前記光源による照射を使用して前記眼の少なくとも 1 つの目的の領域のサンプリングを行うための手段をさらに備え、前記サンプリングを行うための手段が、前記少なくとも 1 つの領域内の 1 つまたは複数の点、1 つまたは複数の面、または 1 つまたは複数の立体のうちの少なくとも 1 つを照射し、前記蛍光の放射を検出するように構成されている、請求項 42 から 49 までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項 51】

前記サンプリングを行うための手段が、前記眼の 1 つより多くの領域にまたがる異なる場所をサンプリングするように構成されている、請求項 50 に記載のデバイス。

【請求項 52】

前記眼の中へ深さ方向に延在する垂直軸にそった一連の面内で、前記光源を使用して前記眼の面走査を実行するための手段をさらに備える、請求項 42 から 51 までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項 53】

前記眼の核上の場所を、( i ) 前記眼の解剖学的構造体から離れている距離、および ( i i ) 強度測定値の変化の検出のうちの少なくとも 1 つに基づき決定するための手段をさらに備える、請求項 42 から 52 までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項 54】

前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物の前記存在を前記区別するための手段が、前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物を、眼の組織の背景自己蛍光、他の非特異的粒子および未結合アミロイド結合性化合物の自己蛍光から区別するように構成されている、請求項 42 から 53 までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項 55】

前記アミロイド結合性化合物、前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物、および前記アミロイドタンパク質のうちの 1 つより多くの、存在または量のうちの少なくとも 1 つを区別するための手段をさらに備える、請求項 42 から 54 までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項 56】

前記アミロイドタンパク質が凝集体を含む、請求項 42 から 55 までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項 57】

前記アミロイドタンパク質がプレアミロイドタンパク質凝集体を含む、請求項 42 から 56 までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項 58】

前記アミロイドタンパク質がベータアミロイドを含む、請求項 42 から 57 までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項 59】

前記アミロイド形成性障害がアルツハイマー病を含む、請求項 42 から 58 までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項 60】

前記アミロイド結合性化合物が分子ローターを含む、請求項 42 から 59 までのいずれかに記載のデバイス。

## 【請求項 6 1】

前記アミロイド結合性化合物が、コンゴレッドまたはコンゴレッド誘導体アミロイド結合性化合物；クリサミンアミロイド結合性化合物；クリサミン誘導体アミロイド結合性化合物；クリサミンGまたはクリサミンG誘導体アミロイド結合性化合物；チオフラビンTまたはチオフラビンT誘導体アミロイド結合性化合物；およびチオフラビンSまたはチオフラビンS誘導体アミロイド結合性化合物のうちの少なくとも1つを含む、請求項42から59までのいずれかに記載のデバイス。

## 【請求項 6 2】

検出された蛍光にのみ基づき、前記アミロイドタンパク質の少なくとも前記存在を区別するための手段を備える、請求項42から61までのいずれかに記載のデバイス。

## 【請求項 6 3】

検出された蛍光に基づき、前記眼に前記アミロイド結合性化合物を送達する速度を決定するための手段をさらに備える、請求項42から62までのいずれかに記載のデバイス。

## 【請求項 6 4】

前記眼の特定の領域内で比減衰率を持つ光子の平均的個数を決定するための手段をさらに備える、請求項42から63までのいずれかに記載のデバイス。

## 【請求項 6 5】

検出された蛍光に基づき、前記眼に送達されるアミロイド結合性化合物の空間的分布を決定するための手段をさらに備える、請求項42から64までのいずれかに記載のデバイス。

## 【請求項 6 6】

検出された蛍光に基づき、前記眼の前記角膜の界面において前記アミロイド結合性化合物の濃度の勾配を決定するための手段をさらに備える、請求項42から65までのいずれかに記載のデバイス。

## 【請求項 6 7】

検出された蛍光に基づき、前記眼の房水中の前記アミロイド結合性化合物の空間的分布および前記アミロイド結合性化合物の時間的分布のうちの少なくとも1つを決定するための手段をさらに備える、請求項42から66までのいずれかに記載のデバイス。

## 【請求項 6 8】

前記眼の解剖学的構造体または下部構造体の少なくとも1つの寸法を、前記解剖学的構造体または下部構造体の少なくとも一部の天然蛍光励起に基づき決定するための手段をさらに備える、請求項42から67までのいずれかに記載のデバイス。

## 【請求項 6 9】

前記少なくとも1つの寸法を決定するための手段が、前記構造体もしくは下部構造体の厚さを決定すること、前記構造体または下部構造体の形状を決定すること、および前記眼の1つまたはそれより多くの構造体または下部構造体の間の距離を決定することのうちの少なくとも1つを行うように構成されている、請求項68に記載のデバイス。

## 【請求項 7 0】

前記眼によって発生する蛍光を検出するように構成された光検出器デバイスをさらに備える、請求項42から69までのいずれかに記載のデバイス。

## 【請求項 7 1】

前記光検出器デバイスが、フォトダイオード、光電子増倍管、電荷結合素子、および増強電荷結合素子のうちの少なくとも1つを備える、請求項70に記載のデバイス。

## 【請求項 7 2】

前記光検出器デバイスが高速アバランシェフォトダイオード検出器を備える、請求項71に記載のデバイス。

## 【請求項 7 3】

前記眼によって発生する蛍光の時間相関単光子計数を実行するための手段をさらに備える、請求項42から72までのいずれかに記載のデバイス。

## 【請求項 7 4】

前記時間相関単光子計数を実行するための手段が、前記光源をパルスさせ、時間チャネルユニットの関数としての光子カウンターの分布に基づき蛍光の前記時間減衰率を決定するように構成されている、請求項 73 に記載のデバイス。

【請求項 75】

前記眼の中を走査して励起天然蛍光を決定し、それにより前記眼の中の少なくとも 1 つの目的の領域を決定するための手段と、

前記光源による照射を使用して前記眼の中の少なくとも 1 つの目的の領域のサンプリングを行うための手段であって、前記サンプリングを行うための手段が、前記少なくとも 1 つの領域内の 1 つまたは複数の点、1 つまたは複数の面、または 1 つまたは複数の立体のうちの少なくとも 1 つを照射するように構成されている、手段とを備え、

前記サンプリングを行うための手段が、前記少なくとも 1 つのサンプリングされた領域内の少なくとも前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物によって生成される前記蛍光に対する蛍光の強度および蛍光の時間減衰率を決定するように構成されている、請求項 42 から 74 までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項 76】

前記眼の中への深さ方向の軸方向走査を実行して、前記軸方向走査のそれぞれの点にそれによって励起天然蛍光を決定し、それにより前記眼の中の少なくとも 1 つの目的とする場所を決定するための手段と、

前記軸方向走査の方向に垂直な一連の面内で、前記光源を使用して前記眼の面走査を実行し、前記面走査のそれぞれの走査のそれぞれの点で少なくとも前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物によって生成される前記蛍光に対する蛍光の強度および蛍光の時間減衰率を決定するための手段と

を備える、請求項 42 から 75 までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項 77】

前記デバイスが、前記アミロイド形成性障害を示す前記アミロイドタンパク質について前記眼の中のリアルタイム探索を可能にする、請求項 42 から 76 までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項 78】

前記眼の中で前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物に対する蛍光励起スペクトルのピーク領域に対する適切な波長の光を前記眼に照射するための手段と、

前記眼の中で前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物に対する蛍光発光スペクトルのピーク領域に対する適切な波長の前記眼から受光した光を検出するための手段とをさらに備える、請求項 42 から 77 までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項 79】

前記アミロイド結合性化合物が化合物 # 11 である、請求項 78 に記載のデバイス。

【請求項 80】

前記励起スペクトルが約 470 nm のピークを有し、前記眼を照射するための手段が前記励起スペクトルの前記ピークのプラスまたはマイナス約 20 nm の範囲内の波長を照射するように構成されており、前記発光スペクトルが約 580 nm のピークを有し、前記眼から受光した光を検出するための手段が前記発光スペクトルの前記ピークのプラスまたはマイナス約 20 nm の範囲内の波長を検出するように構成されている、請求項 78 または請求項 79 に記載のデバイス。

【請求項 81】

前記アミロイドタンパク質がアミロイド形成性障害を示す、請求項 42 から 80 までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項 82】

哺乳類におけるアミロイド形成性障害またはその素因を診断するためのデバイスであって、



波長特性、偏光特性、またはこれらの組合せのうちの少なくとも1つを有する光源で前記哺乳類の眼を照射するための手段であって、それぞれの特性が少なくとも1つのアミロイド結合性化合物が前記アミロイド形成性障害を示すアミロイドタンパク質に結合されたときに前記アミロイド結合性化合物中に蛍光を発生するのに適切な特性であり、前記アミロイド結合性化合物が、前記眼に導入されており、前記アミロイド形成性障害を示す前記アミロイドタンパク質に特異的に結合する、手段と、

前記眼に照射した結果として発生する蛍光を含む光を受光するための手段と、

少なくとも、記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物によって生成される前記蛍光に対する蛍光の時間減衰率を決定するための手段であって、前記決定するための手段は、前記眼の中の前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物の前記存在を少なくとも前記時間減衰率に基づき区別するように構成されている、手段とを備え、

結合の正常対照レベルと比較したときの前記眼の中の前記アミロイドタンパク質への前記アミロイド結合性化合物の結合の増大が、アミロイド形成性障害の診断、または前記哺乳類のアミロイド形成性障害を発症するリスクの指標である、デバイス。

【請求項 8 3】

前記アミロイド形成性障害がアルツハイマー病である、請求項 8 2 に記載のデバイス。

【請求項 8 4】

哺乳類の眼の解剖学的構造体を識別するためのデバイスであって、

波長特性、偏光特性、またはこれらの組合せのうちの少なくとも1つを有する光源で前記眼を照射するための手段であって、それぞれの特性が前記眼の前記解剖学的構造体内に天然蛍光を発生するのに適切な特性である、手段と、

前記光源で照射するための手段によって生成される前記天然蛍光の強度の変化が最大である前記眼の中の場所を決定するための手段であって、前記決定するための手段は、前記天然蛍光の強度の変化が最大である前記場所に基づき前記解剖学的構造体を識別するように構成されている、手段と  
を備えるデバイス。

【請求項 8 5】

前記解剖学的構造体が前記眼の前部の解剖学的構造体を含む、請求項 8 4 に記載のデバイス。

【請求項 8 6】

前記解剖学的構造体を前記識別するための手段が、解剖学的界面の場所を決定するように構成されている、請求項 8 4 または 8 5 に記載のデバイス。

【請求項 8 7】

前記解剖学的界面の場所を決定するための手段が、前記天然蛍光の強度の増大が最大である決定された場所に基づき、前記眼の水晶体囊の界面の場所を決定するように構成されている、請求項 8 6 に記載のデバイス。

【請求項 8 8】

前記解剖学的構造体を前記識別するための手段が、前記眼の中で前記光源によって生成される天然蛍光に基づき、角膜の厚さ、角膜の形状、房水の深さ、水晶体の形状、水晶体の厚さのうちの少なくとも1つ、および前記眼の前記水晶体の少なくとも1つの下部構造体の厚さおよび形状のうちの少なくとも1つを決定するように構成されている、請求項 8 4 から 8 7 までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項 8 9】

前記水晶体の前記少なくとも1つの下部構造体が、前記眼の水晶体囊、皮質、核上、および核のうちの少なくとも1つを含む、請求項 8 8 に記載のデバイス。

【請求項 9 0】

前記解剖学的構造体を前記識別するための手段が、前記眼の少なくとも2つの解剖学的構造体の間の眼球内距離を決定するように構成されている、請求項 8 4 から 8 9 までのいずれかに記載のデバイス。

## 【請求項 9 1】

前記光源が、前記哺乳類の前記眼の中の、アミロイド形成性障害を示すアミロイドタンパク質を検出するように構成されている、請求項 8 4 から 9 0 までのいずれかに記載のデバイス。

## 【請求項 9 2】

前記哺乳類の前記眼を前記光源で照射するための手段であって、前記光源が波長特性、偏光特性、またはこれらの組合せのうちの少なくとも 1 つをさらに備え、それぞれの特性が少なくとも 1 つのアミロイド結合性化合物が前記アミロイド形成性障害を示す前記アミロイドタンパク質に結合されたときに前記アミロイド結合性化合物中に蛍光を発生するのに適切な特性であり、前記アミロイド結合性化合物が、前記眼に導入されており、前記アミロイド形成性障害を示す前記アミロイドタンパク質に特異的に結合する、光源で前記哺乳類の眼を照射する、手段と、

前記眼に照射した結果として発生する蛍光を含む光を受光するための手段と、

少なくとも、前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物によって生成される前記蛍光に対する蛍光の時間減衰率を決定するための手段であって、前記決定するための手段は、前記眼の中の前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物の前記存在を少なくとも前記時間減衰率に基づき区別するように構成されている、手段とをさらに備える、請求項 9 1 に記載のデバイス。

## 【請求項 9 3】

前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物の前記存在を前記区別するための手段が、前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物を眼の組織の背景自己蛍光、他の非特異的粒子および未結合アミロイド結合性化合物の自己蛍光から区別するように構成されている、請求項 9 2 に記載のデバイス。

## 【請求項 9 4】

前記デバイスが、前記アミロイド形成性障害を示す前記アミロイドタンパク質について、前記眼の中のリアルタイム探索を可能にする、請求項 8 4 から 9 3 までのいずれかに記載のデバイス。

## 【請求項 9 5】

前記照射するための手段が、前記眼の中で前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物に対する蛍光励起スペクトルのピーク領域に対する適切な波長の光を前記眼に照射するように構成されており、

前記デバイスは、前記眼の中で前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物に対する蛍光発光スペクトルのピーク領域に対する適切な波長の前記眼から受光した光を検出するための手段とを備える、請求項 8 4 から 9 4 までのいずれかに記載のデバイス。

## 【請求項 9 6】

前記アミロイド結合性化合物が化合物 # 1 1 である、請求項 9 5 に記載のデバイス。

## 【請求項 9 7】

前記励起スペクトルが約 470 nm のピークを有し、前記眼を照射するための手段が、前記励起スペクトルの前記ピークのプラスまたはマイナス約 20 nm の範囲内の波長を照射するように構成されており、前記発光スペクトルが約 580 nm のピークを有し、前記眼から受光した光を検出するための手段が、前記発光スペクトルの前記ピークのプラスまたはマイナス約 20 nm の範囲内の波長を検出するように構成されている、請求項 9 5 または請求項 9 6 に記載のデバイス。

## 【請求項 9 8】

前記デバイスは、少なくとも前記時間減衰率に基づき類似の蛍光スペクトルを持つ少なくとも 2 つの異なる発蛍光団を区別するように構成されており、前記類似の蛍光スペクトルが発光スペクトルと励起スペクトルとの著しいオーバーラップの少なくとも 1 つを含む、請求項 4 2 から 8 1 までのいずれかに記載のデバイス。

## 【請求項 9 9】

少なくとも1つの発蛍光団の蛍光強度および寿命減衰のうちの少なくとも1つの分布を2次元で表すための手段をさらに備える、請求項42から81までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項100】

少なくとも1つの発蛍光団の蛍光強度および寿命減衰のうちの少なくとも1つに基づき、結合された光子の数と未結合の光子の数を決定するための手段をさらに備える、請求項42から81までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項101】

タンパク質へ結合されたアミロイド結合性化合物およびタンパク質へ未結合のアミロイド結合性化合物の蛍光強度および寿命減衰の分布を2次元で表すための手段をさらに備える、請求項100に記載のデバイス。

【請求項102】

2次元で表すための手段をスキャナーおよびレーザーのうちの少なくとも1つと同期するための手段をさらに備える、請求項101に記載のデバイス。

【請求項103】

前記眼の特定の領域上で、特定の寿命減衰に関連付けられている、蛍光強度を平均するように構成されたパラメータを決定するための手段をさらに備える、請求項42から81までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項104】

共焦点経路にそって位置合わせ光源と前記眼の位置合わせを行って、前記眼の中の基準点を決定するための手段をさらに備える、請求項42から81までのいずれかに記載のデバイス。

【請求項105】

眼組織内のタンパク質上の結合された発蛍光団を決定するためのデバイスであって、波長特性、偏光特性、またはこれらの組合せのうちの少なくとも1つを有する光源で前記眼組織を照射するための手段であって、それぞれの特性が少なくとも1つのアミロイド結合性化合物が前記タンパク質に結合されたときに前記アミロイド結合性化合物中に蛍光を発生するのに適切な特性であり、前記アミロイド結合性化合物が、前記眼組織に導入されており、前記タンパク質に特異的に結合する手段と、

前記眼に照射した結果として発生する蛍光を含む光を受光するための手段と、

少なくとも前記タンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物によって生成される前記蛍光に対する蛍光の時間減衰率を決定するための手段であって、前記決定するための手段は、前記眼組織の中の前記タンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物の前記存在を少なくとも前記時間減衰率に基づき区別するように構成されている手段とを備えるデバイス。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0025】

前記の内容は、さまざまな図面全体を通して類似の参照文字は同じ部分または要素を指し示す、添付図面に例示されているような、本発明の例示的な実施形態に関する以下のより具体的な説明から明らかになるであろう。これらの図面は、必ずしも縮尺通りではなく、代わりに本発明の実施形態を例示することに重点を置いている。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

哺乳類の眼の中のアミロイドタンパク質を検出するためのデバイスであって、光を放射して、ある波長の光、偏光、またはこれらの組合せのうちの少なくとも1つで前記眼を照射するように構成された光源であって、それぞれの光は少なくとも1つのアミ

ロイド結合性化合物が前記アミロイドタンパク質に結合されたときに前記アミロイド結合性化合物中に蛍光を発生するのに適切な光であり、前記アミロイド結合性化合物が、前記眼に導入されており、アミロイド形成性障害を示す前記アミロイドタンパク質に特異的に結合と、

前記眼の前記照射の結果として生成される蛍光を含む光を受光し、少なくとも、前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物によって生成される前記蛍光に対する蛍光の時間減衰率を決定し、前記決定により前記眼の中の前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物の存在を少なくとも前記時間減衰率に基づき区別することが可能になるように構成された光学ユニットと  
を備えるデバイス。

(項目2)

前記光学ユニットが、分子ローターアミロイド結合性化合物、コンゴレッドまたはコンゴレッド誘導体アミロイド結合性化合物、クリサミンアミロイド結合性化合物、クリサミン誘導体アミロイド結合性化合物、クリサミンGまたはクリサミンG誘導体アミロイド結合性化合物、チオフラビンTまたはチオフラビンT誘導体アミロイド結合性化合物、およびチオフラビンSまたはチオフラビンS誘導体アミロイド結合性化合物のうちの少なくとも1つについての時間減衰率を決定するように構成されている、項目1に記載のデバイス

。

(項目3)

前記光学ユニットが、少なくとも、前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物によって生成される前記蛍光に対する蛍光の強度を決定する、項目1または2に記載のデバイス。

(項目4)

前記光学ユニットが、前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物の量を、前記強度と前記時間減衰率のうちの少なくとも一方に基づき決定するように構成される、項目3に記載のデバイス。

(項目5)

前記光学ユニットが、前記眼の特定の領域内で比減衰率を持つ光子の平均的個数を決定するように構成される、前記項目のいずれかに記載のデバイス。

(項目6)

前記光源がパルスレーザーを備える、前記項目のいずれかに記載のデバイス。

(項目7)

前記パルスレーザーが約1MHzから約240MHzまでの間の範囲の繰り返し率で光を放射するように構成される、項目6に記載のデバイス。

(項目8)

前記パルスレーザーが約40ピコ秒から約400ピコ秒までの間の範囲のパルス幅を持つ光を放射するように構成される、項目6または7に記載のデバイス。

(項目9)

前記パルスレーザーが、約40MHzの繰り返し率で、約200ピコ秒幅のパルス幅を持つ光を放射するように構成される、項目6から8までのいずれかに記載のデバイス。

(項目10)

前記光源からの光を、前記眼の中の複数の場所にわたって走査するように構成された光学式走査ユニットをさらに備える、前記項目のいずれかに記載のデバイス。

(項目11)

前記光学式走査ユニットが、平行移動ステージ上に装着された対物レンズと、ガルバノミラーを備えるスキャナーとを備える、項目10に記載のデバイス。

(項目12)

前記光学式走査ユニットが、前記光源による照射を使用して前記眼の少なくとも1つの目的の領域のサンプリングを行うように配置構成され、前記サンプリングが、前記少なくとも1つの領域内の1つまたは複数の点、1つまたは複数の面、または1つまたは複数の

立体のうちの少なくとも1つを照射し、前記蛍光の放射を検出することを含む、項目10または11に記載のデバイス。

(項目13)

前記光学式走査ユニットが、前記眼の1つより多くの領域にまたがる異なる場所をサンプリングするように配置構成される、項目10から12までのいずれかに記載のデバイス。

(項目14)

前記光学式走査ユニットが、前記眼の中へ深さ方向に延在する垂直軸にそった一連の面内で、前記光源を使用して前記眼の面走査を実行するように配置構成される、項目10から13までのいずれかに記載のデバイス。

(項目15)

前記眼から放射された蛍光を検出するための光検出器ユニットをさらに備える、前記項目のいずれかに記載のデバイス。

(項目16)

前記光検出器ユニットが、フォトダイオード、光電子増倍管、電荷結合素子、および増強電荷結合素子のうちの少なくとも1つを備える、項目15に記載のデバイス。

(項目17)

前記光検出器ユニットがアバランシェ光検出器を備える、項目15に記載のデバイス。

(項目18)

前記眼から蛍光を発生された光の光子カウントを示す電気信号を前記光検出器ユニットから受信する時間相関単光子計数モジュールをさらに備える、項目15から17までのいずれか一項に記載のデバイス。

(項目19)

時間チャネルユニットの関数としての光子カウントの分布に基づき蛍光の前記時間減衰率を決定するように構成された少なくとも1つのプロセッサモジュールをさらに備える、項目18に記載のデバイス。

(項目20)

前記光学ユニットが、前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物を、眼の組織の背景自己蛍光、他の非特異的粒子および未結合アミロイド結合性化合物の自己蛍光から区別するように構成される、前記項目のいずれかに記載のデバイス。

(項目21)

前記光学ユニットが、前記アミロイド結合性化合物、前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物、および前記アミロイドタンパク質のうちの1つより多くの、存在または量のうちの少なくとも1つを区別するように構成される、前記項目のいずれかに記載のデバイス。

(項目22)

前記アミロイドタンパク質が凝集体を含む、前記項目のいずれかに記載のデバイス。

(項目23)

前記アミロイドタンパク質がプレアミロイドタンパク質凝集体を含む、前記項目のいずれかに記載のデバイス。

(項目24)

前記アミロイドタンパク質がベータアミロイドを含む、前記項目のいずれかに記載のデバイス。

(項目25)

前記アミロイド形成性障害がアルツハイマー病を含む、前記項目のいずれかに記載のデバイス。

(項目26)

前記光学ユニットが、検出された蛍光にのみ基づき、前記アミロイドタンパク質の少なくとも前記存在を区別するように構成される、前記項目のいずれかに記載のデバイス。

(項目27)

前記光学ユニットが、検出された蛍光に基づき、前記眼に前記アミロイド結合性化合物を送達する速度を決定するように構成される、前記項目のいずれかに記載のデバイス。

(項目28)

前記光学ユニットが、検出された蛍光に基づき、前記眼に送達されたアミロイド結合性化合物の空間的分布を決定するように構成される、前記項目のいずれかに記載のデバイス。

(項目29)

前記光学ユニットが、検出された蛍光に基づき、前記眼の角膜の界面における前記アミロイド結合性化合物の濃度の勾配を決定するように構成される、前記項目のいずれかに記載のデバイス。

(項目30)

前記光学ユニットが、検出された蛍光に基づき、前記眼の房水中における、前記アミロイド結合性化合物の空間的分布および前記アミロイド結合性化合物の時間的分布のうちの少なくとも1つを決定するように構成される、前記項目のいずれかに記載のデバイス。

(項目31)

前記光学ユニットが、前記眼の組織から放射される天然蛍光による蛍光信号の増大に基づき、前記眼の眼球界面の場所を決定するように構成される、前記項目のいずれかに記載のデバイス。

(項目32)

前記光学ユニットが、(i)前記眼の解剖学的構造体から離れている距離、および(ii)強度測定値の変化の検出のうちの少なくとも1つに基づき、前記眼の核上の場所を決定するように構成される、前記項目のいずれかに記載のデバイス。

(項目33)

前記光学ユニットが、前記眼の解剖学的構造体または下部構造体の少なくとも1つの寸法を、前記解剖学的構造体または下部構造体の少なくとも一部の天然蛍光励起に基づき、決定するように構成される、前記項目のいずれかに記載のデバイス。

(項目34)

前記少なくとも1つの寸法を決定することが、前記構造体または下部構造体の厚さを決定すること、前記構造体または下部構造体の形状を決定すること、および前記眼の1つまたはそれより多くの構造体もしくは下部構造体の間の距離を決定することのうちの少なくとも1つを含む、項目33に記載のデバイス。

(項目35)

前記光学ユニットが、前記眼の中を走査して励起天然蛍光を決定し、それにより前記眼の中の少なくとも1つの目的の領域を決定し、

前記光源による照射を使用して前記眼の中の前記少なくとも1つの目的の領域のサンプリングを行い、前記サンプリングが、前記光源による照射を使用して、前記少なくとも1つの領域の少なくとも1つの領域全体の測定または前記少なくとも1つの領域内の異なる場所のサンプリングのうちの少なくとも1つを実行することを含み、異なる場所の前記サンプリングが前記少なくとも1つの領域内の1つの点、1つの面、または1つの立体のうちの少なくとも1つを照射することを含むように構成され、

前記サンプリングが、前記少なくとも1つのサンプリングされた領域内の少なくとも、前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物によって生成される前記蛍光に対する蛍光の強度および蛍光の時間減衰率を決定する前記項目のいずれかに記載のデバイス。

(項目36)

前記光学ユニットが、前記眼の中に深さ方向で軸方向走査のそれぞれの点にそった励起天然蛍光を決定し、それにより前記眼の中の少なくとも1つの目的とする場所を決定するように構成され、

前記光学ユニットが、軸方向走査の方向に垂直な一連の面内で、前記光源を使用する前記眼の1組の面走査のそれぞれの走査のそれぞれの点で、少なくとも、前記アミロイドタ

ンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物によって生成される前記蛍光に対する  
蛍光の強度および蛍光の時間減衰率を決定するように構成される、前記項目のいずれかに  
記載のデバイス。

(項目37)

前記デバイスが、前記アミロイド形成性障害を示す前記アミロイドタンパク質について  
、前記眼の中のリアルタイム探索を可能にするように構成される、前記項目のいずれかに  
記載のデバイス。

(項目38)

前記光源が、前記眼の中で前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合  
性化合物に対する蛍光励起スペクトルのピーク領域に対する適切な波長の光を放射するよ  
うに構成され、前記光学ユニットが、前記眼の中で前記アミロイドタンパク質に結合され  
た前記アミロイド結合性化合物に対する蛍光発光スペクトルのピーク領域に対する適切な  
波長の光を検出するように構成される、前記項目のいずれかに記載のデバイス。

(項目39)

前記アミロイド結合性化合物が化合物#11である、前記項目のいずれかに記載のデバ  
イス。

(項目40)

前記励起スペクトルが約470nmのピークを有し、前記光源が前記励起スペクトルの  
前記ピークのプラスまたはマイナス約20nmの範囲内の光を放射するように構成され、  
前記発光スペクトルが約580nmのピークを有し、前記光学ユニットが前記発光スペク  
トルの前記ピークのプラスまたはマイナス約20nmの範囲内の光を検出するように構成  
される、項目38または39に記載のデバイス。

(項目41)

前記アミロイドタンパク質がアミロイド形成性障害を示す、前記項目のいずれかに記載  
のデバイス。

(項目42)

哺乳類の眼の中のアミロイドタンパク質を検出するための方法であって、  
波長特性、偏光特性、またはこれらの組合せのうちの少なくとも1つを有する光源で前  
記眼を照射することであって、それぞれの特性は少なくとも1つのアミロイド結合性化  
合物が前記アミロイドタンパク質に結合されたときに前記アミロイド結合性化合物中に蛍  
光を発生するのに適切な特性であり、前記アミロイド結合性化合物が、前記眼に導入されて  
おり、前記アミロイド形成性障害を示す前記アミロイドタンパク質に特異的に結合するこ  
とと、

前記眼を前記照射することの結果として発生する蛍光を含む光を受光することと、  
少なくとも、前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物によ  
って生成される前記蛍光に対する蛍光の時間減衰率を決定し、前記決定により前記眼の中  
の前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物の前記存在を少な  
くとも前記時間減衰率に基づき区別することが可能になることと  
を含む方法。

(項目43)

少なくとも、前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物によ  
って生成される前記蛍光に対する蛍光の強度を決定することをさらに含む、項目42に記  
載の方法。

(項目44)

前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物の量を、前記強度  
と前記時間減衰率のうちの少なくとも1つに基づき決定することをさらに含む、項目43  
に記載の方法。

(項目45)

前記光源で前記眼を照射することが、パルスレーザーで前記眼を照射することを含む、  
項目42から44までのいずれかに記載の方法。

( 項目 4 6 )

約 1 M H z から約 2 4 0 M H z の間の繰り返し率の光で前記眼を照射することを含む、  
項目 4 2 から 4 5 までのいずれかに記載の方法。

( 項目 4 7 )

約 4 0 ピコ秒から約 4 0 0 ピコ秒の幅の間のパルス幅を持つ光を前記眼に照射すること  
を含む、項目 4 2 から 4 6 までのいずれかに記載の方法。

( 項目 4 8 )

約 4 0 M H z の繰り返し率および約 2 0 0 ピコ秒の幅のパルス幅で光を前記眼に照射す  
ることを含む、項目 4 2 から 4 7 までのいずれかに記載の方法。

( 項目 4 9 )

前記眼の組織から放射される天然蛍光による蛍光信号の増大に基づき、前記眼の眼球界  
面の場所を決定することをさらに含む、項目 4 2 から 4 8 までのいずれかに記載の方法。

( 項目 5 0 )

前記光源による照射を使用して前記眼の少なくとも 1 つの目的の領域のサンプリングを  
行うことを含み、前記サンプリングが、前記少なくとも 1 つの領域内の 1 つまたは複数の  
点、1 つまたは複数の面、または 1 つまたは複数の立体のうちの少なくとも 1 つを照射し  
、前記蛍光の放射を検出することをさらに含む、項目 4 2 から 4 9 までのいずれかに記載  
の方法。

( 項目 5 1 )

前記サンプリングが前記眼の 1 つより多くの領域にまたがる異なる場所をサンプリング  
することを含み、項目 5 0 に記載の方法。

( 項目 5 2 )

前記眼の中へ深さ方向に延在する垂直軸にそった一連の面内で、前記光源を使用して前  
記眼の面走査を実行することをさらに含む、項目 4 2 から 5 1 までのいずれかに記載の方  
法。

( 項目 5 3 )

前記眼の核上の場所を、( i ) 前記眼の解剖学的構造体から離れている距離、および ( i i ) 強度測定値の変化の検出のうちの少なくとも 1 つに基づき決定することをさらに含  
む、項目 4 2 から 5 2 までのいずれかに記載の方法。

( 項目 5 4 )

前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物の前記存在を前記  
区別することが、前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物を  
、眼の組織の背景自己蛍光、他の非特異的粒子および未結合アミロイド結合性化合物の自  
己蛍光から区別することを含み、項目 4 2 から 5 3 までのいずれかに記載の方法。

( 項目 5 5 )

前記アミロイド結合性化合物、前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド  
結合性化合物、および前記アミロイドタンパク質のうちの 1 つより多くの、存在または量  
のうちの少なくとも 1 つを区別することをさらに含む、項目 4 2 から 5 4 までのいずれか  
に記載の方法。

( 項目 5 6 )

前記アミロイドタンパク質が凝集体を含む、項目 4 2 から 5 5 までのいずれかに記載の  
方法。

( 項目 5 7 )

前記アミロイドタンパク質がプレアミロイドタンパク質凝集体を含む、項目 4 2 から 5  
6 までのいずれかに記載の方法。

( 項目 5 8 )

前記アミロイドタンパク質がベータアミロイドを含む、項目 4 2 から 5 7 までのいずれ  
かに記載の方法。

( 項目 5 9 )

前記アミロイド形成性障害がアルツハイマー病を含む、項目 4 2 から 5 8 までのいずれ



かに記載の方法。

(項目 6 0)

前記アミロイド結合性化合物が分子ローターを含む、項目 4 2 から 5 9 までのいずれかに記載の方法。

(項目 6 1)

前記アミロイド結合性化合物が、コンゴレッドまたはコンゴレッド誘導体アミロイド結合性化合物；クリサミンアミロイド結合性化合物；クリサミン誘導体アミロイド結合性化合物；クリサミン G またはクリサミン G 誘導体アミロイド結合性化合物；チオフラビン T またはチオフラビン T 誘導体アミロイド結合性化合物；およびチオフラビン S またはチオフラビン S 誘導体アミロイド結合性化合物のうちの少なくとも 1 つを含む、項目 4 2 から 5 9 までのいずれかに記載の方法。

(項目 6 2)

検出された蛍光にのみ基づき、前記アミロイドタンパク質の少なくとも前記存在を区別することを含む、項目 4 2 から 6 1 までのいずれかに記載の方法。

(項目 6 3)

検出された蛍光に基づき、前記眼に前記アミロイド結合性化合物を送達する速度を決定することをさらに含む、項目 4 2 から 6 2 までのいずれかに記載の方法。

(項目 6 4)

前記眼の特定の領域内で比減衰率を持つ光子の平均的個数を決定することをさらに含む、項目 4 2 から 6 3 までのいずれかに記載の方法。

(項目 6 5)

検出された蛍光に基づき、前記眼に送達されるアミロイド結合性化合物の空間的分布を決定することをさらに含む、項目 4 2 から 6 4 までのいずれかに記載の方法。

(項目 6 6)

検出された蛍光に基づき、前記眼の前記角膜の界面において前記アミロイド結合性化合物の濃度の勾配を決定することをさらに含む、項目 4 2 から 6 5 までのいずれかに記載の方法。

(項目 6 7)

検出された蛍光に基づき、前記眼の房水中の前記アミロイド結合性化合物の空間的分布および前記アミロイド結合性化合物の時間的分布のうちの少なくとも 1 つを決定することをさらに含む、項目 4 2 から 6 6 までのいずれかに記載の方法。

(項目 6 8)

前記眼の解剖学的構造体または下部構造体の少なくとも 1 つの寸法を、前記解剖学的構造体または下部構造体の少なくとも一部の天然蛍光励起に基づき、決定することをさらに含む、項目 4 2 から 6 7 までのいずれかに記載の方法。

(項目 6 9)

前記少なくとも 1 つの寸法を決定することが、前記構造体もしくは下部構造体の厚さを決定すること、前記構造体または下部構造体の形状を決定すること、および前記眼の 1 つまたはそれより多くの構造体または下部構造体の間の距離を決定することのうちの少なくとも 1 つを含む、項目 6 8 に記載の方法。

(項目 7 0)

前記光検出器デバイスを使用して、前記眼によって発生する蛍光を検出することをさらに含む、項目 4 2 から 6 9 までのいずれかに記載の方法。

(項目 7 1)

前記光検出器デバイスが、フォトダイオード、光電子増倍管、電荷結合素子、および増強電荷結合素子のうちの少なくとも 1 つを備える、項目 7 0 に記載の方法。

(項目 7 2)

前記光検出器デバイスが高速アバランシェフォトダイオード検出器を備える、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 7 3)

前記眼によって発生する蛍光の時間相関単光子計数を実行することをさらに含む、項目 4 2 から 7 2 までのいずれかに記載の方法。

(項目 7 4)

前記時間相関単光子計数を実行することが、前記光源をパルスさせることと、時間チャネルユニットの関数としての光子カウントの分布に基づき蛍光の前記時間減衰率を決定することとを含む、項目 7 3 に記載の方法。

(項目 7 5)

前記眼の中を走査して励起天然蛍光を決定し、それにより前記眼の中の少なくとも 1 つの目的の領域を決定することと、

前記光源による照射を使用して前記眼の中の少なくとも 1 つの目的の領域のサンプリングを行い、前記サンプリングが、前記少なくとも 1 つの領域内の 1 つまたは複数の点、1 つまたは複数の面、または 1 つまたは複数の立体のうちの少なくとも 1 つを照射することとを含む、

前記サンプリングが、前記少なくとも 1 つのサンプリングされた領域内の少なくとも前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物によって生成される前記蛍光に対する蛍光の強度および蛍光の時間減衰率を決定することである、項目 4 2 から 7 4 までのいずれかに記載の方法。

(項目 7 6)

前記眼の中への深さ方向の軸方向走査を実行して、前記軸方向走査のそれぞれの点にそって励起天然蛍光を決定し、それにより前記眼の中の少なくとも 1 つの目的とする場所を決定することと、

前記軸方向走査の方向に垂直な一連の面内で、前記光源を使用して前記眼の面走査を実行し、前記面走査のそれぞれの走査のそれぞれの点で少なくとも前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物によって生成される前記蛍光に対する蛍光の強度および蛍光の時間減衰率を決定することと

を含む、項目 4 2 から 7 5 までのいずれかに記載の方法。

(項目 7 7)

前記アミロイド形成性障害を示す前記アミロイドタンパク質について前記眼の中のリアルタイム探索を可能にする、項目 4 2 から 7 6 までのいずれかに記載の方法。

(項目 7 8)

前記眼の中で前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物に対する蛍光励起スペクトルのピーク領域に対する適切な波長の光を前記眼に照射することと

、

前記眼の中で前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物に対する蛍光発光スペクトルのピーク領域に対する適切な波長の前記眼から受光した光を検出することとをさらに含む、項目 4 2 から 7 7 までのいずれかに記載の方法。

(項目 7 9)

前記アミロイド結合性化合物が化合物 # 1 1 である、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 0)

前記励起スペクトルが約 4 7 0 nm のピークを有し、前記眼の前記照射が前記励起スペクトルの前記ピークのプラスまたはマイナス約 2 0 nm の範囲内の波長であり、前記発光スペクトルが約 5 8 0 nm のピークを有し、前記眼から受光した光の前記検出が前記発光スペクトルの前記ピークのプラスまたはマイナス約 2 0 nm の範囲内の波長である、請求項 7 8 または項目 7 9 に記載の方法。

(項目 8 1)

前記アミロイドタンパク質がアミロイド形成性障害を示す、項目 4 2 から 8 0 までのいずれかに記載の方法。

(項目 8 2)

哺乳類におけるアミロイド形成性障害またはその素因を診断する方法であって、

波長特性、偏光特性、またはこれらの組合せのうちの少なくとも 1 つを有する光源で前

記哺乳類の眼を照射することであって、それぞれの特性が少なくとも1つのアミロイド結合性化合物が前記アミロイド形成性障害を示すアミロイドタンパク質に結合されたときに前記アミロイド結合性化合物中に蛍光を発生するのに適切な特性であり、前記アミロイド結合性化合物が、前記眼に導入されており、前記アミロイド形成性障害を示す前記アミロイドタンパク質に特異的に結合することと、

前記眼に照射した結果として発生する蛍光を含む光を受光することと、

少なくとも、記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物によって生成される前記蛍光に対する蛍光の時間減衰率を決定し、前記決定により前記眼の中の前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物の前記存在を少なくとも前記時間減衰率に基づき区別することが可能になることとを含む、

結合の正常対照レベルと比較したときの前記眼の中の前記アミロイドタンパク質への前記アミロイド結合性化合物の結合の増大が、アミロイド形成性障害の診断、または前記哺乳類のアミロイド形成性障害を発症するリスクを示す方法。

(項目83)

前記アミロイド形成性障害がアルツハイマー病である、項目82に記載の方法。

(項目84)

哺乳類の眼の解剖学的構造体を識別するための方法であって、

波長特性、偏光特性、またはこれらの組合せのうちの少なくとも1つを有する光源で前記眼を照射することであって、それぞれの特性が前記眼の前記解剖学的構造体内に天然蛍光を発生するのに適切な特性であることと、

前記光源で照射することによって生成される前記天然蛍光の強度の変化が最大である前記眼の中の場所を決定し、前記決定することによって前記天然蛍光の強度の変化が最大である前記場所に基づき前記解剖学的構造体を識別することが可能になることとを含む方法。

(項目85)

前記解剖学的構造体が前記眼の前部の解剖学的構造体を含む、項目84に記載の方法。

(項目86)

前記解剖学的構造体を前記識別することが、解剖学的界面の場所を決定することを含む、項目84または85に記載の方法。

(項目87)

前記解剖学的界面の場所を決定することが、前記天然蛍光の強度の増大が最大である場所を決定することに基づき、前記眼の水晶体囊の界面の場所を決定することを含む、項目86に記載の方法。

(項目88)

前記解剖学的構造体を前記識別することが、前記眼の中で前記光源によって生成される天然蛍光に基づき、角膜の厚さ、角膜の形状、房水の深さ、水晶体の形状、水晶体の厚さのうちの少なくとも1つ、および前記眼の前記水晶体の少なくとも1つの下部構造体の厚さおよび形状のうちの少なくとも1つを決定することを含む、項目84から87までのいずれかに記載の方法。

(項目89)

前記水晶体の前記少なくとも1つの下部構造体が、前記眼の水晶体囊、皮質、核上、および核のうちの少なくとも1つを含む、項目88に記載の方法。

(項目90)

前記解剖学的構造体を前記識別することが、前記眼の少なくとも2つの解剖学的構造体の間の眼球内距離を決定することを含む、項目84から89までのいずれかに記載の方法。

。

(項目91)

前記光源を使用して、前記哺乳類の前記眼の中の、アミロイド形成性障害を示すアミロイドタンパク質を検出することをさらに含む、項目84から90までのいずれかに記載の方法。

( 項目 9 2 )

前記哺乳類の前記眼を前記光源で照射し、前記光源が波長特性、偏光特性、またはこれらの組合せのうちの少なくとも1つをさらに備え、それぞれの特性が少なくとも1つのアミロイド結合性化合物が前記アミロイド形成性障害を示す前記アミロイドタンパク質に結合されたときに前記アミロイド結合性化合物中に蛍光を発生するのに適切な特性であり、前記アミロイド結合性化合物が、前記眼に導入されており、前記アミロイド形成性障害を示す前記アミロイドタンパク質に特異的に結合する、光源で前記哺乳類の眼を照射することと、

前記眼に照射した結果として発生する蛍光を含む光を受光することと、

少なくとも、前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物によって生成される前記蛍光に対する蛍光の時間減衰率を決定し、前記決定により前記眼の中の前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物の前記存在を少なくとも前記時間減衰率に基づき区別することが可能になることをさらに含む、項目 9 1 に記載の方法。

( 項目 9 3 )

前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物の前記存在を前記区別することが、前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物を眼の組織の背景自己蛍光、他の非特異的粒子および未結合アミロイド結合性化合物の自己蛍光から区別することを含む、項目 9 2 に記載の方法。

( 項目 9 4 )

前記アミロイド形成性障害を示す前記アミロイドタンパク質について、前記眼の中のリアルタイム探索を可能にする、項目 8 4 から 9 3 までのいずれかに記載の方法。

( 項目 9 5 )

前記眼の中で前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物に対する蛍光励起スペクトルのピーク領域に対する適切な波長の光を前記眼に照射することと

、

前記眼の中で前記アミロイドタンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物に対する蛍光発光スペクトルのピーク領域に対する適切な波長の前記眼から受光した光を検出することとをさらに含む、項目 8 4 から 9 4 までのいずれかに記載の方法。

( 項目 9 6 )

前記アミロイド結合性化合物が化合物 # 1 1 である、項目 9 5 に記載の方法。

( 項目 9 7 )

前記励起スペクトルが約 4 7 0 n m のピークを有し、前記眼の前記照射が前記励起スペクトルの前記ピークのプラスまたはマイナス約 2 0 n m の範囲内の波長であり、前記発光スペクトルが約 5 8 0 n m のピークを有し、前記眼から受光した光の前記検出が前記発光スペクトルの前記ピークのプラスまたはマイナス約 2 0 n m の範囲内の波長である、項目 9 5 または項目 9 6 に記載の方法。

( 項目 9 8 )

前記方法によって少なくとも前記時間減衰率に基づき類似の蛍光スペクトルを持つ少なくとも2つの異なる発蛍光団を区別することが可能になり、前記類似の蛍光スペクトルが発光スペクトルと励起スペクトルとの著しいオーバーラップの少なくとも1つを含む、項目 4 2 から 8 1 までのいずれかに記載の方法。

( 項目 9 9 )

少なくとも1つの発蛍光団の蛍光強度および寿命減衰のうちの少なくとも1つの分布を2次元で表すことをさらに含む、項目 4 2 から 8 1 までのいずれかに記載の方法。

( 項目 1 0 0 )

少なくとも1つの発蛍光団の蛍光強度および寿命減衰のうちの少なくとも1つに基づき、結合された光子の数と未結合の光子の数を決定することをさらに含む、項目 4 2 から 8 1 までのいずれかに記載の方法。

( 項目 1 0 1 )

タンパク質へ結合されたアミロイド結合性化合物およびタンパク質へ未結合のアミロイド結合性化合物の蛍光強度および寿命減衰の分布を２次元で表すことをさらに含む、項目１００に記載の方法。

(項目１０２)

２次元での表現をスキャナーおよびレーザーのうちの少なくとも１つと同期することをさらに含む、項目１０１に記載の方法。

(項目１０３)

前記眼の特定の領域上で、特定の寿命減衰に関連付けられている、蛍光強度を平均することによってパラメータを決定することをさらに含む、項目４２から８１までのいずれかに記載の方法。

(項目１０４)

共焦点経路にそって位置合わせ光源と前記眼の位置合わせを行って、前記眼の中の基準点を決定することをさらに含む、項目４２から８１までのいずれかに記載の方法。

(項目１０５)

眼組織内のタンパク質上の結合された発蛍光団を決定するための方法であって、波長特性、偏光特性、またはこれらの組合せのうちの少なくとも１つを有する光源で前記眼組織を照射することであって、それぞれの特性が少なくとも１つのアミロイド結合性化合物が前記タンパク質に結合されたときに前記アミロイド結合性化合物中に蛍光を発生するのに適切な特性であり、前記アミロイド結合性化合物が、前記眼組織に導入されており、前記タンパク質に特異的に結合することと、

前記眼に照射した結果として発生する蛍光を含む光を受光することと、少なくとも前記タンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物によって生成される前記蛍光に対する蛍光の時間減衰率を決定し、前記決定により前記眼組織の中の前記タンパク質に結合された前記アミロイド結合性化合物の前記存在を少なくとも前記時間減衰率に基づき区別することが可能になることとを含む方法。