

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5496513号  
(P5496513)

(45) 発行日 平成26年5月21日 (2014.5.21)

(24) 登録日 平成26年3月14日 (2014.3.14)

(51) Int. Cl. F I  
**GO 1 N 33/50 (2006.01)** GO 1 N 33/50 B  
**GO 1 N 27/62 (2006.01)** GO 1 N 27/62 V

請求項の数 21 (全 186 頁)

(21) 出願番号	特願2008-556622 (P2008-556622)	(73) 特許権者	504353730
(86) (22) 出願日	平成19年2月28日 (2007.2.28)		フェノメノーム ディスカバリーズ インク
(65) 公表番号	特表2009-528517 (P2009-528517A)		カナダ国 エス7エヌ 4エル8 サスカ
(43) 公表日	平成21年8月6日 (2009.8.6)		チュワン サスカトゥーン ダウニーロード 204-407
(86) 国際出願番号	PCT/CA2007/000313	(74) 代理人	100107984
(87) 国際公開番号	W02007/098585		弁理士 廣田 雅紀
(87) 国際公開日	平成19年9月7日 (2007.9.7)	(72) 発明者	クック リサ
審査請求日	平成22年2月26日 (2010.2.26)		カナダ国 エス7エヌ 4エル8 サスカ
(31) 優先権主張番号	60/777, 290		チュワン サスカトゥーン ダウニーロード 204-407 フェノメノーム ディスカバリーズ インク内
(32) 優先日	平成18年2月28日 (2006.2.28)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/804, 779		
(32) 優先日	平成18年6月14日 (2006.6.14)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 認知症及び他の神経障害の診断方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者のアルツハイマー病の健康状態若しくは健康状態における変化を判定するためのデータを収集する方法、又は患者のアルツハイマー病、アルツハイマー病に伴う認知症、アルツハイマー病に伴う認知障害、アルツハイマー病のリスク、アルツハイマー病に伴う認知障害のリスク、若しくはアルツハイマー病に伴う認知症のリスクを判定するためのデータを収集する方法であって、

a) 前記患者由来の少なくとも1つの血液試料を分析して、1又は複数の代謝産物マーカーについての定量化データを得るステップ、及び

b) 前記1又は複数の代謝産物マーカーについての定量化データと、1又は複数の標準試料について得られた対応するデータとを比較して、前記血液試料における前記1又は複数の代謝産物マーカーの増加若しくは減少のレベルを確認するステップ、を含み、前記1又は複数の代謝産物マーカーが、プラスメニルエタノールアミン、プラスマニルエタノールアミン、及びそれらの組合せからなる群から選択される1又は複数の分子を含み、かつ

前記1又は複数の標準試料から得られた前記対応するデータに対する前記少なくとも1つの血液試料における前記1又は複数の代謝産物マーカーのレベルの増加若しくは減少が、前記患者がアルツハイマー病、アルツハイマー病に伴う認知症、若しくはアルツハイマー病に伴う認知障害を有するか、又はアルツハイマー病のリスク、アルツハイマー病に伴う認知症のリスク、若しくはアルツハイマー病に伴う認知障害のリスクを有するかを示す、

10

20

方法。

【請求項 2】

患者のアルツハイマー病、アルツハイマー病に伴う認知症又はアルツハイマー病に伴う認知障害を治療するための療法の効力を評価するためのデータを収集する方法であって、

a) 前記患者由来の少なくとも 1 つの血液試料を分析して、1 又は複数の代謝産物マーカーについての定量化データを得るステップ、及び

b) 前記 1 又は複数の代謝産物マーカーについての定量化データと、1 又は複数の標準試料について得られた対応するデータとを比較して、前記血液試料における前記 1 又は複数の代謝産物マーカーの増加若しくは減少のレベルを確認するステップ、を含み、

前記 1 又は複数の代謝産物マーカーが、プラスマニルエタノールアミン、プラスマニルエタノールアミン、及びそれらの組合せからなる群から選択される 1 又は複数の分子を含み、かつ

前記 1 又は複数の標準試料から得られた前記対応するデータに対する前記少なくとも 1 つの血液試料における前記 1 又は複数の代謝産物マーカーのレベルの増加又は減少が、前記療法が前記患者の生化学的状態を改善しているかどうかを示す、方法。

10

【請求項 3】

試料が MS / MS 移行により分析される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

試料が抽出イオンクロマトグラフィー (EIC) 及び MS / MS 移行により分析される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

20

【請求項 5】

患者由来の少なくとも 1 つの試料を分析して、1 又は複数の内部対照代謝産物についての定量化データを得るステップ、及び

前記 1 又は複数の代謝産物マーカーのレベルの各々の、前記 1 又は複数の内部対照代謝産物について得られたレベルに対する比率を算出するステップ

をさらに含み、比較ステップ (b) が、各々の比率と、前記 1 又は複数の標準試料について得られた 1 又は複数の対応する比率とを比較するステップを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

1 又は複数の内部対照代謝産物が、ホスファチジルエタノールアミン (PtdEt) である、請求項 5 に記載の方法。

30

【請求項 7】

ホスファチジルエタノールアミンが、PtdEt 16 : 0 / 18 : 0、PtdEt 16 : 0 / 18 : 1、PtdEt 18 : 0 / 18 : 0、PtdEt 18 : 0 / 18 : 1 及びそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

ホスファチジルエタノールアミンが、PtdEt 16 : 0 / 18 : 0 を含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

血液試料における 1 又は複数の代謝産物マーカーのレベルの減少が、比較ステップ (b) において確認される、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 10】

血液試料における 1 又は複数の代謝産物マーカーのレベルの増加が、比較ステップ (b) において確認される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 11】

プラスマニルエタノールアミンが、プラスマニル 16 : 0 / 18 : 1、プラスマニル 16 : 0 / 18 : 2、プラスマニル 16 : 0 / 20 : 4、プラスマニル 16 : 0 / 22 : 4、プラスマニル 16 : 0 / 22 : 6、プラスマニル 18 : 0 / 18 : 1、プラスマニル 18 : 0 / 18 : 2、プラスマニル 18 : 0 / 20 : 4、プラスマニル 18 : 0 / 22 : 4、プラスマニル 18 : 0 / 22 : 6 及びそれらの組合せからなる群から選択されるか、

50

プラスメニルエタノールアミンが、プラスメニル 16 : 0 / 18 : 1、プラスメニル 16 : 0 / 18 : 2、プラスメニル 16 : 0 / 20 : 4、プラスメニル 16 : 0 / 22 : 4、プラスメニル 16 : 0 / 22 : 6、プラスメニル 18 : 0 / 18 : 1、プラスメニル 18 : 0 / 18 : 2、プラスメニル 18 : 0 / 20 : 4、プラスメニル 18 : 0 / 22 : 4、プラスメニル 18 : 0 / 22 : 6 及びそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の方法。

【請求項 12】

試料が、MS / MS 移行により分析され、

プラスメニルエタノールアミンの MS / MS 移行がそれぞれ、702.0 / 281.0、700.0 / 279.0、724.0 / 303.0、752.0 / 331.0、748.0 / 327.0、730.0 / 281.0、728.0 / 279.0、752.0 / 303.0、780.0 / 331.0 及び 776.0 / 327.0 であり、かつ

プラスメニルエタノールアミンの MS / MS 移行がそれぞれ、700.0 / 281.0、698.0 / 279.0、722.0 / 303.0、750.0 / 331.0、746.0 / 327.0、728.0 / 281.0、726.0 / 279.0、750.6 / 303.2、778.0 / 331.0 及び 774.0 / 327.0 である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

定量化データが、フーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴、飛行時間型、オービトラップ、四重極又は三重四重極質量分析計を用いて得られる、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の方法。

【請求項 14】

質量分析計にクロマトグラフィシステムが備えられている、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

血液試料が全血試料、全血の亜分画、血清試料又は血漿試料である、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の方法。

【請求項 16】

試料について液 / 液抽出を実施し、これにより無極性代謝産物が有機溶媒に溶解され、極性代謝産物が水性溶媒に溶解される、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の方法。

【請求項 17】

抽出された試料が、正若しくは負のエレクトロスプレーイオン化、正若しくは負の気圧化学イオン化、又はそれらの組合せにより分析される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

1 又は複数の標準試料が、

- a) 非認知症対照個体から得た 1 又は複数の標準試料；
- b) 認知症対象から得た 1 又は複数の標準試料；
- c) アルツハイマー病であると病的に診断された対象から得た 1 又は複数の標準試料；
- d) アルツハイマー病であると臨床的に診断された対象から得た 1 又は複数の標準試料；
- e) ADAS - cog で測定される認知障害の患者から得た 1 又は複数の標準試料；
- f) MMSE で測定される認知障害の患者から得た 1 又は複数の標準試料；又は
- g) 前記 (a) ~ (f) の任意の組合せ

である、請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の方法。

【請求項 19】

- a) アルツハイマー病 (AD) の存在若しくはリスク、
- b) AD 病態の存在若しくはリスク、
- c) アルツハイマー病に伴う認知症の存在若しくはリスク、
- d) アルツハイマー病に伴う認知障害の存在若しくはリスク、 又は
- e) 前記 (a) ~ (d) の組合せ

を判定するためのデータを収集する方法である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 20】

10

20

30

40

50

- a) アルツハイマー病 ( A D )、
- b) A D 病態、
- c) アルツハイマー病に伴う認知症、
- d) アルツハイマー病に伴う認知障害、又は
- e) 前記 ( a ) ~ ( d ) の組合せ

を治療する療法の効力を評価するためのデータを収集する方法である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 2 1】

ステップ ( b ) で定義された 1 又は複数の標準試料の少なくとも 1 つが、患者から得た治療前基準試料である、請求項 2 又は 2 0 に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1】

本発明は、臨床的に診断された認知症又は他の神経障害と正常な患者との間で存在度が有意に異なることが発見されている、小分子又は代謝産物に関する。本発明は、認知症及び他の神経障害の診断方法にも関する。

【背景技術】

【 0 0 0 2】

加齢脳の最も重症な結果は認知症であり、それは、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV)で、以下のように定義される。

20

【 0 0 0 3】

「記憶障害及び以下の認知障害、すなわち失語症、失行症、失認症又は実行機能の障害の少なくとも 1 つを含む複数の認知欠損の発達。認知障害は、職業的又は社会的な機能の障害を引き起こすのに十分重症でなければならず、それ以前のより高いレベルの機能からの低下を示さなければならない。」(American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition. Washington D.C.: American Psychiatric Association; 1994.)

【 0 0 0 4】

我々の社会で高齢者の数は急増し、結果として、認知症は主要な健康問題となりつつある。1991年に、健康と加齢に関するカナダ試験は、65歳を超える集団の25%がある型の認知症を有すると推定した。その研究は、カナダで認知症を抱える人数は、2011年及び2031年までにそれぞれ2倍及び3倍になるとも推定した(Canadian Study of Health and Aging Working Group. Canadian Study of Health and Aging: study methods and prevalence of dementia. CMAJ, 1994. 150: p. 899-913.)。

30

【 0 0 0 5】

認知症の臨床症状は、神経変性(例えばアルツハイマー病 [ A D、Alzheimer's Disease ]、レーヴィ小体を有する認知症 [ D L B、dementia with Lewy bodies ] 及び前頭側頭葉認知症 [ F T L D、frontotemporal lobe dementia ] )、血管性(例えば多発脳梗塞性認知症)若しくは無酸素性事象(例えば心停止)、脳への外傷(例えばボクサー認知症 [ ボクサー認知症 ] )、又は、感染性因子(例えばクロイツフェルト・ヤコブ病)若しくは毒性因子(例えばアルコール誘導性認知症)への曝露から生じることがある(Cummings, J.L., and Benson, D.F. Dementia: a clinical approach. Stoneham MA: Butterworth, 1992.)。

40

【 0 0 0 6】

A D は認知症で最も一般的な原因であって、血管認知症 ( V a D、vascular dementia )、D L B 及び F T L D がそれに続く (Dugue, M., et al. Review of Dementia. Mt Sinai J Med, 2003. 72: p. 45-53.)。認知症の型の鑑別診断は直接的ではなく、一般的に他の障害の排除に基づく (McKhann, G., et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology, 198

50

4. 34: p. 939-44.)。例えば、ビタミン B 1 2 欠乏症、貧血症、感染症、性病又は甲状腺障害が認知症症状の可能な理由であり得るかどうか判断するために、血液化学検査値が測定される。症状が、腫瘍、感染症又は血管性事象の存在によることができるかどうか判断するために、磁気共鳴画像法又はコンピュータ断層撮影法などの様々な神経画像処理技術を利用することができる (Dugue, M., et al. Review of Dementia. Mt Sinai J Med, 2003. 72: p. 45-53.)。

【 0 0 0 7 】

認知症症状を他の障害によって説明することができない場合、臨床症状 (例えば転倒の頻度、視覚又は聴覚の幻覚の急な開始、存在、その他) に基づいて排他的に A D、D L B 又は F T L D の診断がなされる。剖検で脳の組織病理学的評価が実施されるまでは、確定的な診断を得ることができない (McKhann, G., et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology, 1984. 34: p. 939-44.、McKeith, I.G., et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB internal workshop. Neurology, 1996. 47: p. 1113-24.、Neary, D., et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology, 1998. 51: p. 1546-54.)。85歳を超える人々における A D の有病率に関する前向き研究は、A D の神経病理学的基準を有する個体の半分より多くの者は、非認知症であったか又は誤って V a D と診断されたことを示した。同様に、臨床上的の特徴に基づいて A D と診断された個体の 35% は、神経病理学的評価がその診断を支持しなかったことから、誤って診断されたものである (Polvikoski, T., et al. Prevalence of Alzheimer's disease in very elderly people: a prospective neuropathological study. Neurology, 2001. 56: p. 1690-6.)。様々な認知症の臨床症状はしばしば重複するので誤診の程度は理解でき、それは、関連情報が臨床医に知られるかどうか依存する。

【 0 0 0 8 】

異なる型の認知症は、特定の神経病理学的特徴に基づく。A D の確定診断は、2種類のニューロンタンパク質の沈着、すなわち、神経細胞内神経原線維濃縮体 (N F T、neurofibrillary tangle) の形のタウ、及び老人斑 (S P、senile plaque) を形成する細胞外 - アミロイドの蓄積に基づく。タウは、細管の結合及び重合の促進による、ニューロン軸索における微小管の形成にとって重要である。A D では、タウは過リン酸化されることによって、その基本機能を破壊する。タウは集積し、軸索中で濃縮体を形成する。ニューロンはそれ以上機能することができず、死に至る。タウタンパクは細胞外空間に放出され、そこで、それは脳脊髄液 (C S F、cerebrospinal fluid) 中に検出することができる (Lee, V.M.Y., et al. Neurodegenerative tauopathies. Annu Rev Neurosci, 2001. 24: p. 1121-59.)。しかし、S P の形成は、アミロイド前駆体タンパク質 (A P P、amyloid precursor protein) からの、40及び42残基のタンパク質 - アミロイドの蓄積による (Morishima-Kawashima, M. and Ihara, Y. Alzheimer's disease: -Amyloid protein and tau. J Neurosci Res, 2002. 70: p. 392-41)。

- アミロイドの形成及び分泌はホメオスタシスによって緊密に調節されるが、ホメオスタシスを破壊して脳内でのタンパク質の蓄積をもたらし、その周辺のニューロンを破壊する何かが A D では発生する (Morris, J.C., et al. Very mild Alzheimer's disease: informant-based clinical, psychometric, and pathological distinction from normal aging. Neurology, 1991. 41: p. 469-78.、Price, J.L. et al. The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging, 1991. 12: p. 295-312.)。C S F 内での増加するタウの量及び - アミロイドの非存在が、A D の可能な診断マーカーとして提案されているが、結果は一貫していない。問題は、正常な加齢の間に増加する N F T 及び S P の存在によるのかもしれない (Price, J.L., and Morris, J.C. Tangles and plaques in nondemented aging and

10

20

30

40

50

"preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 1999. 45: p. 358-68.). N F T 及び S P が A D の診断であるためには、それらは脳の特定の領域（新皮質及び辺縁系領域）と一緒に局在しなければならない（Price, J.L. et al. The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 1991. 12: p. 295-312.）。N F T を伴わない S P は、軽度の認知障害（M C I、mild cognitive impairment）の個体及び75歳より上の非認知症の個体の27%で、同じ領域に存在する（Price, J.L., and Morris, J.C. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 1999. 45: p. 358-68.）。

【0009】

D L B の診断は、脳幹及び皮質ニューロン中の、レーヴィ小体と称される - シヌクレインと呼ばれるタンパク質沈着物の存在に基づく（McKeith, I.G., et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB internal workshop. *Neurology*, 1996. 47: p. 1113-24.）。認知欠損は、脳中のレーヴィ小体の量に対応する。

【0010】

F T L D は、特定の神経病理学的特徴を特徴としない。一般的に、前頭/側頭の皮質領域は、ニューロンの減少、海綿状変化（微小空胞化）及び重症の星状細胞神経膠症を起こす。F T L D の臨床症状は、病状の種類よりも病状が発見される場所によって決まる（Neary, D., et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 1998. 51: p. 1546-54.）。

【0011】

現在では、認知症を診断するのに助けるために様々な神経心理学的検査が用いられる。例えば、言語能力（言葉及び理解）、記憶、幾何学図形を複製する能力並びに現在の時間と場所の見当識を検査するために、アルツハイマー病評価スケール（A D A S、Alzheimer's Disease Assessment Scale）認知サブセットが用いられる。同様に認知障害を測定するフォルスタインのミニ精神状態検査（M M S E、Mini-Mental State Exam）は、広く検証されている、見当識、短期及び長期の記憶、行動、言語及び理解の検査法である。これらの検査は個体の認知障害のレベルを示すことができるが、それらは、認知症が A D によって、又は、A D 以外の認知症によって起こることができるのかを示すものではない。

【0012】

記載される認知症のいずれかで何らかの症状が明らかになるまでには、不可逆的なニューロンの減少が起きていると一般に受け取られている（Price, J.L., et al. Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2001. 58: p. 1395-402.）。M C I は、正常な認知機能を有する、記憶の顕著な障害を特徴とする（Petersen, R.C., et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 1999. 56: p. 303-8.）。M C I を有する個体の多数は後に A D、D L B 又は F T L D と診断され、認知症が十分発達した全ての個体は最初に M C I に類似した軽度の認知症症状を示すことから、M C I は正常な加齢と数種類の認知症との間の移行段階と考えられる（Bennett, D.A., et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology*, 2002. 59: p. 198-205.）。

【0013】

認知症の種類を客観的に互いに識別する必要がある。好ましくは、そのような方法は特異的、正確及び効率的である。明らかに、剖検の前に認知症の鑑別診断をする差し迫った必要がある。

【0014】

臨床症状の前に神経病理学的変化を検出することができるバイオマーカーは、大きな価値があろう。A D のバイオマーカーで期待されるものに関して、1999年にコンセンサスに到達した（Growdon, J.H., et al. Application of the National Institute on Ag

10

20

30

40

50

ing (NIA)-Reagan Institute criteria for the neuropathological diagnosis of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1999. 58: p. 1147-55.)。

- 1 . 神経病理学上の基本的な特徴を検出すること
- 2 . A Dを検出するための > 8 0 %の診断鋭敏度
- 3 . 他の認知症を識別するための > 8 0 %の特異性
- 4 . 信頼できること
- 5 . 再現性のあること
- 6 . 非侵襲性であること
- 7 . 実施が簡単なこと
- 8 . 安価であること

10

【 0 0 1 5 】

ヒト血清中のA D特異バイオマーカーの識別は極めて有用であろうが、その理由は、それが非侵襲性であり、臨床症状の出現の前にA D病状の存在を検出し、異なる形の認知症であるが類似した臨床症状を有するであろう患者を区別するために用いることができるからである。

【非特許文献1】American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition*. Washington D.C.: American Psychiatric Association; 1994.

【非特許文献2】Canadian Study of Health and Aging Working Group. *Canadian Study of Health and Aging: study methods and prevalence of dementia*. *CMAJ*, 1994. 150: p. 899-913.

20

【非特許文献3】Cummings, J.L., and Benson, D.F. *Dementia: a clinical approach*. Stoneham MA: Butterworth, 1992.

【非特許文献4】Dugue, M., et al. *Review of Dementia*. *Mt Sinai J Med*, 2003. 72: p. 45-53.

【非特許文献5】McKhann, G., et al. *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease*. *Neurology*, 1984. 34: p. 939-44.

【非特許文献6】McKeith, I.G., et al. *Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB internal workshop*. *Neurology*, 1996. 47: p. 1113-24.

30

【非特許文献7】Neary, D., et al. *Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria*. *Neurology*, 1998. 51: p. 1546-54.

【非特許文献8】Polvikoski, T., et al. *Prevalence of Alzheimer's disease in very elderly people: a prospective neuropathological study*. *Neurology*, 2001. 56: p. 1690-6.

【非特許文献9】Lee, V.M.Y., et al. *Neurodegenerative tauopathies*. *Annu Rev Neurosci*, 2001. 24: p. 1121-59.

【非特許文献10】Morishima-Kawashima, M. and Ihara, Y. *Alzheimer's disease: -Amyloid protein and tau*. *J Neurosci Res*, 2002. 70: p. 392-410

40

【非特許文献11】Morris, J.C., et al. *Very mild Alzheimer's disease: informant-based clinical, psychometric, and pathological distinction from normal aging*. *Neurology*, 1991. 41: p. 469-78.

【非特許文献12】Price, J.L. et al. *The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease*. *Neurobiol Aging*, 1991. 12: p. 295-312.

【非特許文献13】Price, J.L., and Morris, J.C. *Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease*. *Ann Neurol*, 1999. 45: p. 358-68.

50

【非特許文献14】Price, J.L., et al. Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. Arch Neurol, 2001. 58: p. 1395-402.

【非特許文献15】Petersen, R.C., et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol, 1999. 56: p. 303-8.

【非特許文献16】Bennett, D.A., et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. Neurology, 2002. 59: p. 198-205.

【非特許文献17】Growdon, J.H., et al. Application of the National Institute on Aging (NIA)-Reagan Institute criteria for the neuropathological diagnosis of Alzheimer disease. J Neuropathol Exp Neurol, 1999. 58: p. 1147-55.

【発明の開示】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

本発明は、臨床的に診断された認知症又は他の神経障害と正常な患者との間で存在度が有意に異なることが発見されている小分子又は代謝産物に関する。本発明は、認知症及び他の神経障害の診断方法にも関する。

【0017】

本発明は、AD認知症、非AD認知症、認知障害又はそれらの組合せを識別して診断するための、1又は複数の代謝産物マーカーを特定する方法であって、

臨床的に診断されたAD認知症、臨床的に診断された非AD認知症、かなりの認知障害又はそれらの任意の組合せを有する1人又は複数の患者からの、複数の代謝産物を含む1又は複数の試料を高分解能質量分析計に導入する工程と、

20

代謝産物の定量化データを取得する工程と、

前記定量化データのデータベースを構築する工程と、

試料からの特定及び定量化データを、参考試料からの試料から取得した対応するデータと比較する工程と、

同試料と前記参考試料との間で異なる1又は複数の代謝産物マーカーを特定する工程とを含み、

【0018】

代謝産物マーカーは、表1～7、10～13及び18に記載の代謝産物又はそれらの任意の組合せから選択される方法。本方法は、最適診断のために必要とされる最小限の数の代謝産物マーカーを選択する工程をさらに含むことができる。それには限定されない例では、高分解能質量分析計はフーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴質量分析計(FITMS、Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometer)である。

30

【0019】

本発明は、表7～13に記載の代謝産物からなる群から選択される新規化合物も提供する。代謝産物は、ホスファチジルコリン関連化合物、エタノールアミンプラスマロゲン、内因性脂肪酸、必須脂肪酸、脂質酸化副産物、前記代謝産物クラスの代謝産物誘導体、及び、何らかの前記代謝産物クラスの同化的/異化的代謝に寄与することができる任意の代謝産物からなる群から選択することができる。

【0020】

40

本発明の一実施形態では、化合物は、ダルトン単位で測定した正確な質量が、541.3432、569.3687、699.5198、723.5195、723.5197、751.5555、803.568、886.5582、565.3394、569.369、801.555及び857.6186であるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物からなる群から選択することができる。ダルトン単位で測定した正確な質量が、a) 541.3432、b) 569.3687、c) 699.5198、d) 723.5195、e) 751.5555及びf) 803.568であるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物は、それぞれ

a) 図4Aで示す抽出イオンクロマトグラム(EIC、extracted ion chromatogram)及び図6で示すMS/MSスペクトル、

50

- b) 図4Bで示すEIC及び図7で示すMS/MSSスペクトル、  
 c) 図4Cで示すEIC及び図8で示すMS/MSSスペクトル、  
 d) 図4Dで示すEIC及び図9で示すMS/MSSスペクトル、  
 e) 図4Eで示すEIC及び図10で示すMS/MSSスペクトル、並びに  
 f) 図4Fで示すEIC及び図11で示すMS/MSSスペクトル

であることを特徴とすることもできる。

【0021】

先に述べた化合物は、さらに、それぞれ分子式 a)  $C_{25}H_{51}NO_9P$ 、b)  $C_{27}H_{55}NO_9P$ 、c)  $C_{39}H_{74}NO_7P$ 、d)  $C_{41}H_{74}NO_7P$ 、e)  $C_{43}H_{78}NO_7P$  及び f)  $C_{43}H_{81}NO_{10}P$  で、並びに / 又は、それぞれ a) 図12、  
 b) 図13、c) 図17、d) 図18、e) 図19 及び f) 図14 で示す構造を特徴とす  
 ることもできる。

10

【0022】

化合物は、ダルトン単位で測定した正確な質量が、a) 567.3547、b) 565.3394、c) 805.5832、d) 827.57、e) 829.5856、f) 831.5997 及び g) 853.5854 であるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物からなる群から選択することもできる。これらの化合物は、さらに、それぞれ分子式 a)  $C_{27}H_{55}NO_9P$ 、b)  $C_{27}H_{55}NO_9P$ 、c)  $C_{43}H_{83}NO_{10}P$ 、d)  $C_{45}H_{81}NO_{10}P$ 、e)  $C_{45}H_{83}NO_{10}P$ 、f)  $C_{45}H_{85}NO_{10}P$  及び g)  $C_{47}H_{83}NO_{10}P$  で、並びに / 又は、それぞれ a) 図15A、b) 図15B、c) 図15C、d) 図15D、e) 図15E、f) 図15F 及び g) 図15G で示す構造を特徴とすることもできる。

20

【0023】

化合物は、さらに、正確な質量が表18に記載のものであるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物 M05 ~ M24 からなる群から選択することができる。これらの化合物中で、ダルトン単位で測定した正確な質量が、a) 701.53591、b) 699.52026、c) 723.52026、d) 747.52026、e) 729.56721、f) 727.55156、g) 779.58286 及び h) 775.55156 であるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物は、それぞれ a) 図21、b) 図22、c) 図23、d) 図24、e) 図25、f) 図26、g) 図27 及び h) 図28 で示す MS/MSS スペクトルをさらに特徴とすることができる。

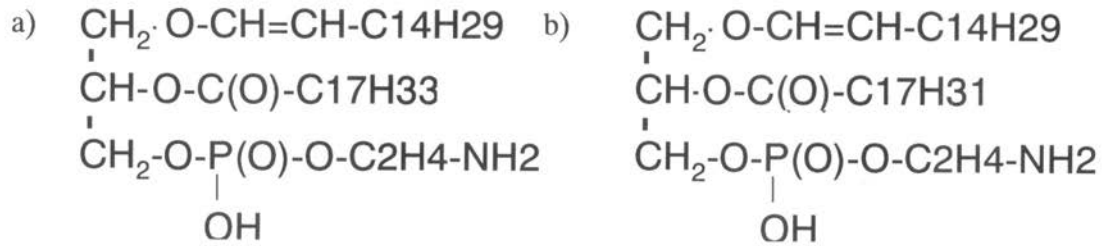
30

【0024】

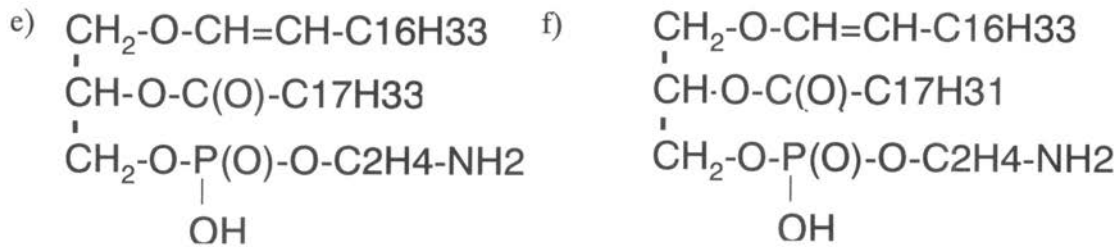
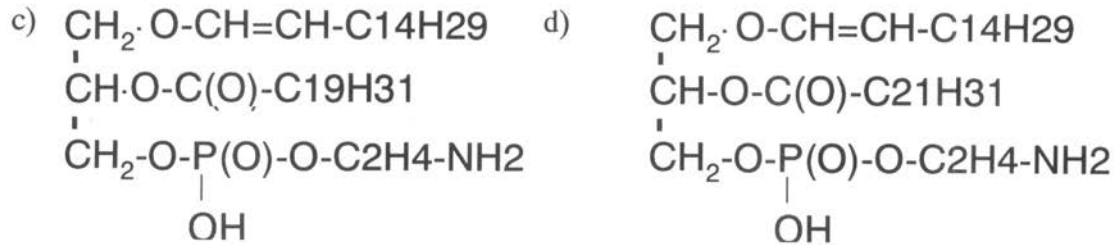
先に述べた化合物は、さらに、それぞれ分子式 a)  $C_{39}H_{76}NO_7P$ 、b)  $C_{39}H_{74}NO_7P$ 、c)  $C_{41}H_{74}NO_7P$ 、d)  $C_{43}H_{74}NO_7P$ 、e)  $C_{41}H_{80}NO_7P$ 、f)  $C_{41}H_{78}NO_7P$ 、g)  $C_{45}H_{82}NO_7P$  及び h)  $C_{45}H_{78}NO_7P$  で、並びに / 又は、それぞれ構造

【0025】

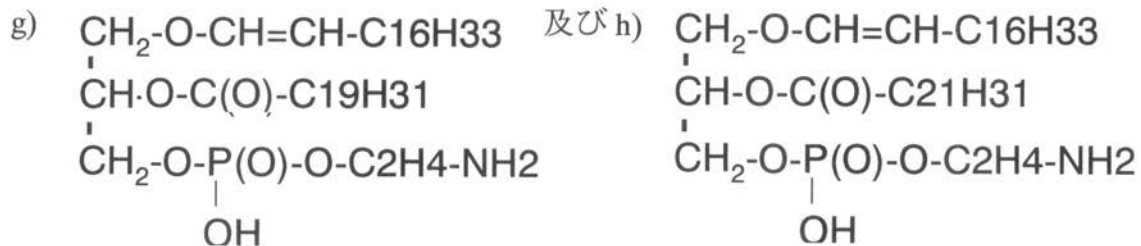
## 【化 1】



10



20



30

を特徴とすることができる。

## 【0026】

新規化合物は、表30に記載の代謝産物からなる群から選択することもできる。これらの化合物中で、ダルトン単位で測定した正確な質量が、207.0822、275.8712、371.7311、373.728、432.1532、485.5603、487.6482、562.46、622.2539、640.2637、730.6493及び742.2972であるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物が、特に興味深い。

40

## 【0027】

本発明の化合物の1又は複数は、認知症の鑑別診断のために使用することができる。

## 【0028】

他の実施形態では、本発明は、患者の認知症又は認知症のリスクを鑑別診断するための方法であって、

a) 前記患者から試料を得る工程と、

b) 1又は複数の代謝産物マーカーの定量化データを得るために前記試料を分析する工

50

程と、

c) 前記 1 又は複数の代謝産物マーカーの定量化データを 1 又は複数の標準試料 (reference sample) から得た対応するデータと比較する工程と、

d) 認知症又は認知症のリスクを鑑別診断するために前記比較を用いる工程とを含む方法。

【0029】

分析工程 (工程 b) は、液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS、liquid chromatography mass spectrometry) によって試料を分析することを含むことができ、或いは、その方法がハイスループットな方法である場合は、液体クロマトグラフィー及びリニアイオンラップ質量分析によって試料を分析することを含むことができる。

10

【0030】

直前の方法において、1 又は複数の参考試料は、非認知症の対照個体から得た第 1 の参考試料である。1 又は複数の参考試料は、臨床的に診断された AD-認知症の患者から得た第 2 の参考試料、臨床的に診断された非 AD 認知症の患者から得た第 3 の参考試料、及び / 又はかなりの認知障害を起こしている患者から得た第 4 の参考試料を含むこともできる。

【0031】

上記方法の代替形態では、試料及び参考試料は血清試料であり、1 又は複数の代謝産物マーカーは、表 1 ~ 7 で記載の代謝産物又はそれらの組合せから選択される。これらの代謝産物マーカーは、ホスファチジルコリン関連化合物、エタノールアミンプラスマロゲン、内因性脂肪酸、必須脂肪酸、脂質酸化副産物、前記代謝産物クラスの代謝産物誘導体、及び、何らかの代謝産物クラスの同化的 / 異化的代謝に寄与することができる任意の代謝産物からなる群から選択することができる。

20

【0032】

最適な診断のために必要とされる 1 又は複数の代謝産物マーカーは、ダルトン単位で測定される正確な質量が、541.3432、569.3687、699.5198、723.5195、723.5197、751.5555、803.568、886.5582 であるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物及びそれらの任意の組合せを含むことができる。

これらの中で、正確な質量が、699.5198、723.5195、723.5197 及び 751.555 の代謝産物は、エタノールアミンプラスマロゲンであって、AD 認知症患者で特に減少し、正確な質量が、541.3432、569.3687、803.568 及び 886.5582 の代謝産物マーカーは、ホスファチジルコリン代謝産物であって、ADAS-cog の認知障害の患者で減少し、認知障害の程度は減少の程度と相関する。

30

【0033】

1 又は複数の代謝産物マーカーは、ダルトン単位で測定した正確な質量が、a) 541.3432、b) 569.3687、c) 699.5198、d) 723.5195、e) 751.5555 及び f) 803.568 であるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物でよい。これらの代謝産物は、さらに、それぞれ

40

a) 図 4 A で示す抽出イオンクロマトグラム (EIC) 及び図 6 で示す MS / MS スペクトル、

b) 図 4 B で示す EIC 及び図 7 で示す MS / MS スペクトル、

c) 図 4 C で示す EIC 及び図 8 で示す MS / MS スペクトル、

d) 図 4 D で示す EIC 及び図 9 で示す MS / MS スペクトル、

e) 図 4 E で示す EIC 及び図 10 で示す MS / MS スペクトル、

f) 図 4 F で示す EIC 及び図 11 で示す MS / MS スペクトル、

を特徴とすることができる。

【0034】

代謝産物は、さらに、それぞれ分子式 a)  $C_{25}H_{51}NO_9P$ 、b)  $C_{27}H_{55}N$

50

O<sub>9</sub>P、c) C<sub>39</sub>H<sub>74</sub>NO<sub>7</sub>P、d) C<sub>41</sub>H<sub>74</sub>NO<sub>7</sub>P、e) C<sub>43</sub>H<sub>78</sub>NO<sub>7</sub>P及びf) C<sub>43</sub>H<sub>81</sub>NO<sub>10</sub>Pで、並びに/又は、それぞれa) 図12、b) 図13、c) 図17、d) 図18、e) 図19及びf) 図14で示す構造を特徴とすることもできる。

【0035】

上記方法の他の形態では、試料及び参考試料は脳脊髄液(CSF)試料でよく、1又は複数の代謝産物マーカーは、表13に記載の代謝産物又はそれらの組合せから選択される。特に関心があるのは最適な診断に必要とされる代謝産物マーカーであり、それらは、ダルトン単位で測定した正確な質量が、207.0822、275.8712、371.7311、373.728、432.1532、485.5603、487.6482、562.46、622.2539、640.2637、730.6493、742.2972であるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物及びそれらの任意の組合せを含むことができる。これらの中で、代謝産物マーカー207.0822、432.1532、562.46、622.2539、640.2637、730.6493及び742.2972は、AD認知症患者で増加し、代謝産物マーカー275.8712、371.7311、373.728、485.5603及び487.6482は、AD認知症患者で減少する。

10

【0036】

上記方法の他の形態では、試料及び参考試料は血清試料であり、1又は複数の代謝産物マーカーは、正確な質量が表18に記載のものであるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物M05~M24から選択することができる。これらの中で、特に関心のある1又は複数の代謝産物マーカーは、ダルトン単位で測定した正確な質量が、a) 701.53591、b) 699.52026、c) 723.52026、d) 747.52026、e) 729.56721、f) 727.55156、g) 779.58286及びh) 775.55156であるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物を含むことができ、a)~h)のレベルの減少は、重度の認知障害を伴うAD認知症を示す。

20

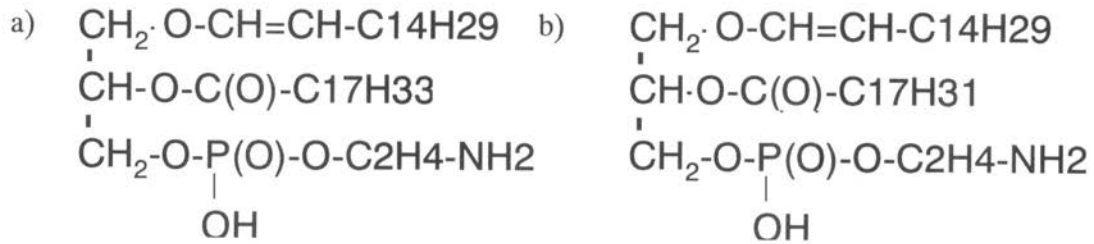
【0037】

上記代謝産物は、それぞれa) 図21、b) 図22、c) 図23、d) 図24、e) 図25、f) 図26、g) 図27及びh) 図28で示すMS/MSスペクトルをさらに特徴とすることができる。代謝産物は、さらに、それぞれ分子式a) C<sub>39</sub>H<sub>76</sub>NO<sub>7</sub>P、b) C<sub>39</sub>H<sub>74</sub>NO<sub>7</sub>P、c) C<sub>41</sub>H<sub>74</sub>NO<sub>7</sub>P、d) C<sub>43</sub>H<sub>74</sub>NO<sub>7</sub>P、e) C<sub>41</sub>H<sub>80</sub>NO<sub>7</sub>P、f) C<sub>41</sub>H<sub>78</sub>NO<sub>7</sub>P、g) C<sub>45</sub>H<sub>82</sub>NO<sub>7</sub>P及びh) C<sub>45</sub>H<sub>78</sub>NO<sub>7</sub>Pで、並びに/又は、それぞれ構造

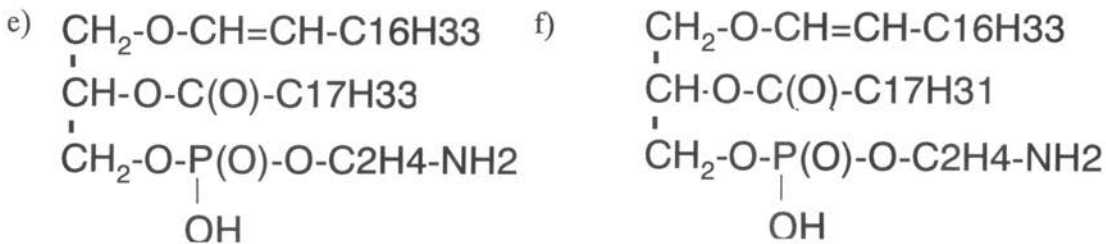
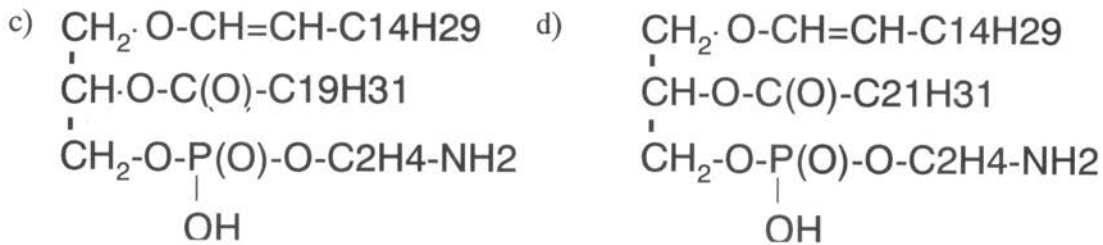
30

【0038】

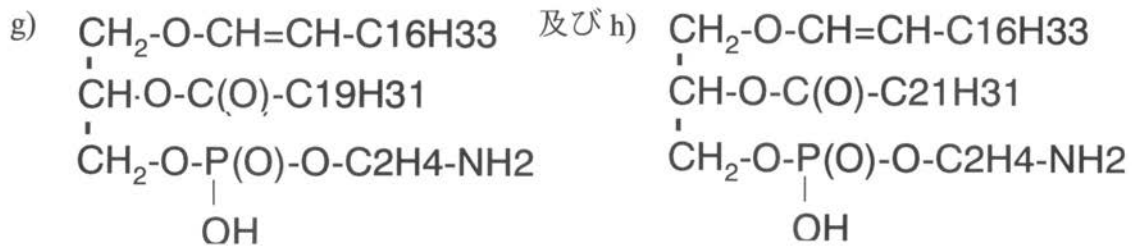
## 【化2】



10



20



30

を特徴とすることができる。

## 【0039】

本発明の他の態様では、患者の認知症又は認知症のリスクを評価するための方法であって、

- a) 前記患者から血清試料を得る工程と、
- b) 1又は複数の代謝産物マーカーの定量化データを得るために前記試料を分析する工程と、
- c) 前記1又は複数の代謝産物マーカーの定量化データを1又は複数の参考試料から得た対応するデータと比較する工程と、
- d) 認知症又は認知症のリスクを評価するために前記比較を用いる工程とを含む方法が提供される。

40

## 【0040】

分析工程(工程b)は、液体クロマトグラフィー質量分析(LC-MS)によって試料を分析することを含むことができ、或いは、その方法がハイスループットな方法である場合は、液体クロマトグラフィー及びリニアイオントラップ質量分析によって試料を分析す

50

ることを含むことができる。

【0041】

直前の方法において、1又は複数の参考試料は、非認知症の対照個体から得た第1の参考試料であることができる。1又は複数の参考試料は、さらに、ADAS-cogで測定される認知障害の患者から得た第2の参考試料、及び/又は、MMSEで測定される認知障害の患者から得た第3の参考試料を含むこともできる。

【0042】

上記方法の1又は複数の代謝産物マーカーは、表10~12で記載の代謝産物から選択することができるか又はそれらの組合せでよい。特に関心のあるのは、ダルトン単位で測定した正確な質量が、541.3432、569.3687、699.5198、723.5195、723.5197、751.5555、803.568、886.5582、565.3394、569.369、801.555、857.6186であるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される1又は複数の代謝産物マーカーである。これらの中で、患者試料中の代謝産物マーカー699.5198、723.5195、723.5197及び751.555の減少はAD病状を示し、患者試料中の代謝産物マーカー541.3432、569.3687、803.568及び886.5582の減少は、ADAS-cogによる認知障害を示し、患者試料中の代謝産物マーカー565.3394、569.369、801.555及び857.6186の減少は、MMSEによる認知障害を示す。

【0043】

本発明の他の実施形態では、患者の認知症又は認知症のリスクを鑑別診断するための方法であって、

- a) 前記患者から試料を得る工程と、
- b) 1又は複数の代謝産物マーカーの定量化データを得るために前記試料を分析する工程と、
- c) 1又は複数の代謝産物マーカーそれぞれの内部対照代謝産物に対する比率を得る工程と、
- d) 前記1又は複数の代謝産物マーカーの内部対照代謝産物に対する各比率を1又は複数の参考試料から得た対応するデータと比較する工程と、
- e) 認知症又は認知症のリスクを鑑別診断するために前記比較を用いる工程とを含む方法が提供される。

【0044】

分析工程(工程b)は、液体クロマトグラフィー質量分析(LC-MS)によって試料を分析することを含むことができ、或いは、その方法がハイスループットな方法である場合は、液体クロマトグラフィー及びリニアイオントラップ質量分析によって試料を分析することを含むことができる。

【0045】

直前の方法において、1又は複数の参考試料は、非認知症の対照個体から得た第1の参考試料であることができる。1又は複数の参考試料は、さらに、臨床的に診断されたAD-認知症の患者から得た第2の参考試料、臨床的に診断された非AD認知症の患者から得た第3の参考試料、及び/又はかなりの認知障害を起こしている患者から得た第4の参考試料を含むことができる。

【0046】

上記方法の一態様では、試料及び参考試料は血清試料であり、1又は複数の代謝産物マーカーは、正確な質量が表18に記載のものであるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物M05~M24から選択される。特に関心のあるものは、ダルトン単位で測定した正確な質量が、a)701.53591、b)699.52026、c)723.52026、d)747.52026、e)729.56721、f)727.55156、g)779.58286及びh)775.55156であるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物を含む1又は複数の代謝産物マーカー、及びダルトン単位で測定した正確な

10

20

30

40

50

質量が719.54648であるか又はそれと実質的に同等である代謝産物を含む内部対照代謝産物である。これらの代謝産物及び内部対照代謝産物を使用する場合、代謝産物の内部対照代謝産物に対する比率の低下は、重度の認知障害を伴うAD認知症を示す。

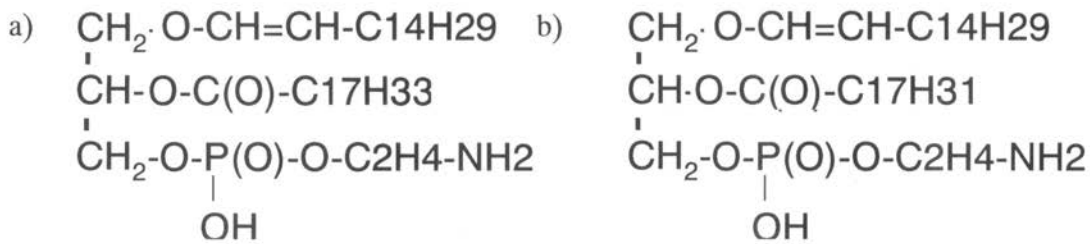
## 【0047】

上記代謝産物は、さらに、それぞれa)図21、b)図22、c)図23、d)図24、e)図25、f)図26、g)図27及びh)図28で示すMS/MSスペクトルを特徴とすることができる。これらの代謝産物は、さらに、それぞれ分子式a)  $C_{39}H_{76}NO_7P$ 、b)  $C_{39}H_{74}NO_7P$ 、c)  $C_{41}H_{74}NO_7P$ 、d)  $C_{43}H_{74}NO_7P$ 、e)  $C_{41}H_{80}NO_7P$ 、f)  $C_{41}H_{78}NO_7P$ 、g)  $C_{45}H_{82}NO_7P$  及びh)  $C_{45}H_{78}NO_7P$  を特徴とすることができ、内部対照代謝産物は分子式  $C_{39}H_{78}NO_8P$  を特徴とすることができ、並びに/又は前記代謝産物は、それぞれ構造

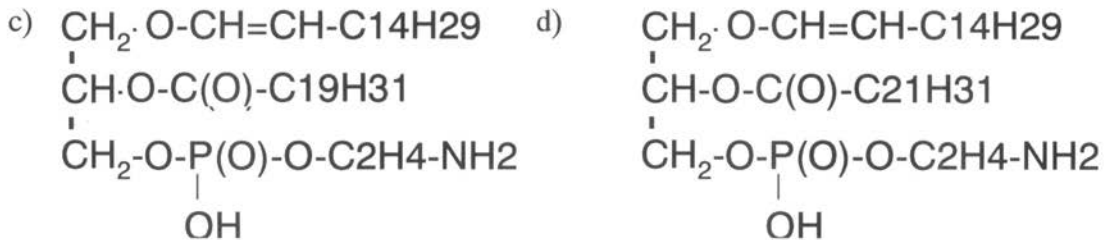
10

## 【0048】

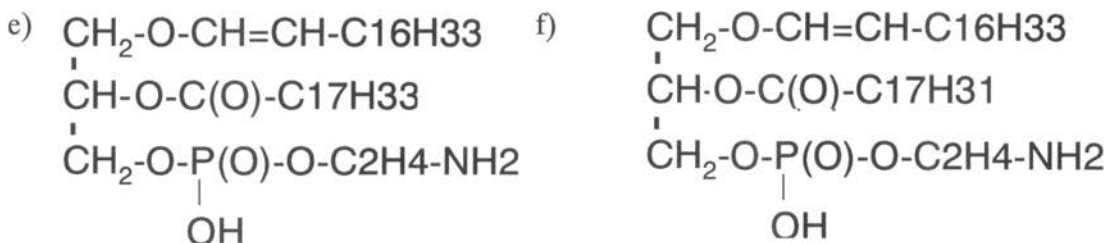
## 【化3】



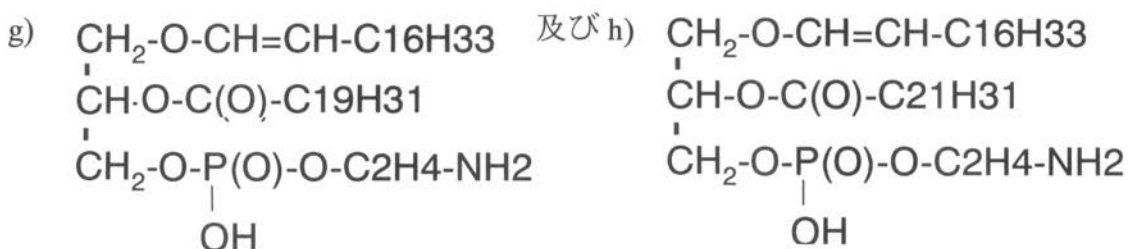
20



30



40

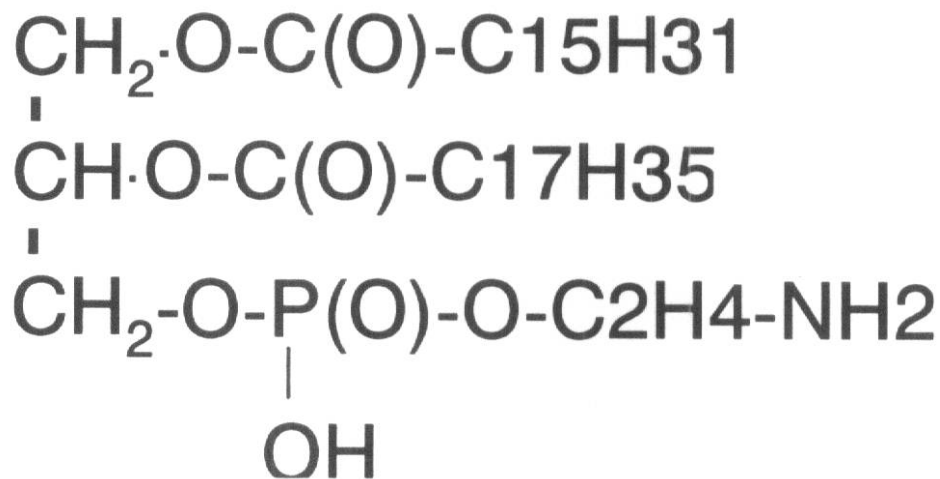


で、内部標準代謝産物は、さらに、構造

50

【 0 0 4 9 】

【 化 4 】



10

を特徴とすることができる。

【 0 0 5 0 】

本発明のさらに他の実施形態では、患者の認知症を治療するための療法の効力を評価する方法であって、

20

a) 前記患者から試料を得る工程と、

b) 1又は複数の代謝産物マーカの定量化データを得るために前記試料を分析する工程と、

c) 前記定量化データを1又は複数の参考試料から得た対応するデータと比較する工程と、

d) 前記療法が患者の認知症状態を改善しているかどうかを判断するために前記比較を用いる工程とを含む方法が提供される。

【 0 0 5 1 】

分析工程(工程b)は、液体クロマトグラフィー質量分析(LC-MS)によって試料を分析することを含むことができ、或いは、その方法がハイスループットな方法である場合は、液体クロマトグラフィー及びリニアイオントラップ質量分析によって試料を分析することを含むことができる。

30

【 0 0 5 2 】

直前の方法において、1又は複数の参考試料は、非認知症の対照個体から得た複数の試料、臨床的に診断されたAD患者から得た複数の試料、前記患者から得た1又は複数の治療前基準試料、又は、それらの任意の組合せでよい。

【 0 0 5 3 】

上記方法の一態様では、試料及び参考試料は血清試料であり、1又は複数の代謝産物マーカは、表1~7で記載の代謝産物又はそれらの組合せから選択される。最適な診断に必要なこれらの代謝産物マーカは、ホスファチジルコリン関連化合物、エタノールアミンプラスマロゲン、内因性脂肪酸、必須脂肪酸、脂質酸化副産物、前記代謝産物クラスの代謝産物誘導体、及び、何らかの前記代謝産物クラスの同化的/異化的代謝に寄与することができる任意の代謝産物からなる群から選択することができる。特に関心があるのは、ダルトン単位で測定した正確な質量が、541.3432、569.3687、699.5198、723.5195、723.5197、751.5555、803.568、886.5582であるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物である。

40

【 0 0 5 4 】

他の態様では、試料及び参考試料は脳脊髄液(CSF)試料であり、1又は複数の代謝産物マーカは、表13に記載の代謝産物又はそれらの組合せから選択される。特に関心があるのは、ダルトン単位で測定した正確な質量が、207.0822、275.871

50

2、371.7311、373.728、432.1532、485.5603、487.6482、562.46、622.2539、640.2637、730.6493、742.2972であるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物である。

【0055】

第3の態様では、試料及び参考試料は血清試料であり、1又は複数の代謝産物マーカーは、正確な質量が表18に記載のものであるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物M05～M24から選択することができる。これらの代謝産物の中で、ダルトン単位で測定した正確な質量が、701.53951、699.52026、723.52026、747.52026、729.56721、727.55156、779.58286及び775.55156であるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物が、特に関心があるものであろう。

10

【0056】

本発明は、患者の認知症を治療するための療法の効力を評価する方法であって、

- a) 前記患者から試料を得る工程と、
- b) 1又は複数の代謝産物マーカーの定量化データを得るために前記試料を分析する工程と、
- c) 1又は複数の代謝産物マーカーそれぞれの内部対照代謝産物に対する比率を得る工程と、
- d) 前記1又は複数の代謝産物マーカーの内部対照代謝産物に対する各比率を1又は複数の参考試料から得た対応するデータと比較する工程と、
- e) 前記療法が患者の認知症状態を改善しているかどうかを判断するために前記比較を用いる工程とを含む方法も提供する。

20

【0057】

分析工程(工程b)は、液体クロマトグラフィー質量分析(LC-MS)によって試料を分析することを含むことができ、或いは、その方法がハイスループットな方法である場合は、液体クロマトグラフィー及びリニアイオントラップ質量分析によって試料を分析することを含むことができる。

【0058】

直前の方法において、1又は複数の参考試料は、非認知症の対照個体から得た複数の試料、臨床的に診断されたAD患者から得た複数の試料、前記患者から得た1又は複数の治療前基準試料、又は、それらの任意の組合せでよい。

30

【0059】

上記方法では、試料及び参考試料は血清試料であり、1又は複数の代謝産物マーカーは、正確な質量が表18に記載のものであるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物M05～M24から選択することができる。特に関心があるのは、ダルトン単位で測定した正確な質量が、701.53951、699.52026、723.52026、747.52026、729.56721、727.55156、779.58286及び775.55156であるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物、並びに、ダルトン単位で測定した正確な質量が719.54648であるか又はそれと実質的に同等である内部対照代謝産物である。

40

【0060】

HTSアッセイを含む本発明の方法は、本出願で特定の「健康状態」が、それに限定されないが認知症を指す、以下のことのために用いることができる。

【0061】

1. 個体からとられる任意の生体試料を用いて複数の健康状態を区別することができる小分子代謝産物バイオマーカーを特定すること、

【0062】

2. 本出願で記載の、血清、血漿、全血、血清、CSF及び/又は他の組織生検材料で特定される代謝産物を用いて健康状態を特定診断すること、

【0063】

50

3. 本出願で言及するものなどの管理された統計的方法を用いて最適診断アッセイの性能統計のために必要な最小限の代謝産物特性を選択すること、

【0064】

4. LC-MS/MS、MS<sub>n</sub>及びNMRを用いて非標的メタボロミック分析から選択されるバイオマーカー代謝産物の構造特性を特定すること、

【0065】

5. 血清中の選択された代謝産物のレベルを分析するためのハイスループットLC-MS/MS方法を開発すること、

【0066】

6. それらに限定されないが質量分析、NMR、UV検出、ELISA（酵素結合免疫吸着検定法、enzyme-linked immunosorbant assay）、化学反応、像解析、その他を含む任意の方法を用いて、FTMS分析の患者血清から開示される代謝産物特性の任意の組合せのレベルを測定することにより、所与の健康状態を、又は健康状態を起こすリスクを診断すること。

【0067】

リスクを評価するために、文字通り全ての者を彼らの寿命にわたって長くスクリーニングすることができるので、認知症の診断に及ぼす本発明の影響は膨大である。本発明の試験の性能特性が一般集団を代表するものであるとすると、この試験は単独で今日利用できる他のいかなるスクリーニング法よりも優れたものであることができるが、その理由は、それが臨床症状の出現の前に疾患の進行を検出する潜在能力を有することができるからである。

【0068】

本発明のこの概要は、必ずしも本発明の全ての特徴を記載するものではない。

【発明を実施するための最良の形態】

【0069】

本発明のこれら及び他の特徴は、添付の図を参照する以下の記載からより明らかになる。

【0070】

本発明は、臨床的に診断された認知症又は他の神経障害と正常な患者との間で存在度が有意に異なることが発見されている小分子又は代謝産物に関する。本発明は、認知症及び他の神経障害の診断方法にも関する。

【0071】

本発明は、1又は複数の疾患又は特定の健康状態の代謝産物マーカーを発見し、検証し、実施するための新規方法を提供する。本発明の一実施形態では、AD認知症、非AD認知症、認知障害又はそれらの組合せを鑑別診断するための特異的バイオマーカーを特定する方法であって、臨床的に診断されたAD認知症、臨床的に診断された非AD認知症又はかなりの認知障害を有する1人又は複数の患者からの、複数の代謝産物を含む1又は複数の試料を高分解能質量分析計（例えば、それに限定するものではないが、フーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴質量分析計（FTMS））に導入する工程と、代謝産物の特定及び定量化データを取得する工程と、前記特定及び定量化データのデータベースを構築する工程と、試料からの特定及び定量化データを、非認知症の正常患者からの試料から取得した対応するデータと比較する工程と、異なる1又は複数の代謝産物を特定する工程とを含む方法が提供される。本発明の方法を用いて特定される代謝産物マーカーには、表1~7、10~13及び18で記載の代謝産物を含めることができる。本方法は、最適診断のために必要とされる最小限の数の代謝産物マーカーを選択する工程をさらに含むことができる。

【0072】

特定の集団で所与の健康状態の生化学的マーカーを決定するために、その健康状態（すなわち特定の疾患）を代表する一群の患者及び/又は一群の「正常な」対応体が必要である。次に、FTMS及び/又はLC-MSを用いて試料中に存在する生化学物質を分析す

10

20

30

40

50

ることによって、それら2つの群の間の生化学的相違を特定することを期待して、特定の健康状態カテゴリーの患者から採取される生体試料を、正常な集団から採取される同じ試料と、並びに類似した健康状態カテゴリーの患者と比較することができる。

【0073】

上記の代謝産物マーカーの発見のための方法は、非標的のメタボロミックな手法又は方法を用いて実行することができる。複数の非標的のメタボロミクス手法が、NMR (Reo, N.V., NMR-based metabolomics. Drug Chem Toxicol, 2002. 25(4): p. 375-82)、GC-MS (Fiehn, O., et al. Metabolite profiling for plant functional genomics. Nat Biotechnol, 2000. 18(11): p. 1157-61.、Viani, P., et al., Effect of endothelin-1 induced ischemia on peroxidative damage and membrane properties in rat striatum synaptosomes. Neurochem Res, 1995. 20: p. 689-95.、Zhang, J.-P., Sun, G.Y. Free fatty acids, neutral glycerides, and phosphoglycerides in transient focal cerebral ischemia. J Neurochem, 1995. 64: p. 1688095.)、LC-MS及びFTMS手法 (Reo, N.V., NMR-based metabolomics. Drug Chem Toxicol, 2002. 25(4): p. 375-82、Demediuk, P., et al. Membrane lipid changes in laminectomized and traumatized cat spinal cord. Proc Natl Acad Sci U S A, 1985. 82: p. 7071-5.、Wells, K., et al., Neural membrane phospholipids in Alzheimer disease. Neurochem Res, 1995. 20: p. 1329-33.、Ginsberg, L., et al., Disease and anatomic specificity of ethanolamine plasmalogen deficiency in Alzheimer's disease brain. Brain Res, 1995. 698: 223-6.)を含む科学文献に記載されている。本発明で差別的に発現された代謝産物の発見のために使用したメタボリックプロファイリング手法は、Phenomenome Discoveriesによる非標的FTMS手法 (Zhang, J.-P., Sun, G.Y. Free fatty acids, neutral glycerides, and phosphoglycerides in transient focal cerebral ischemia. J Neurochem, 1995. 64: p. 1688095.、Ginsberg, L., et al., Disease and anatomic specificity of ethanolamine plasmalogen deficiency in Alzheimer's disease brain. Brain Res, 1995. 698: 223-6.、Ginsberg, L., Xuereb, J.H. Gershfeld, N.L. Membrane instability, plasmalogen content, and Alzheimer's disease. J Neurochem, 1998. 70: p. 2533-8.、Guan, Z., et al. Decrease and structural modifications of phosphatidylethanolamine plasmalogen in the brain with Alzheimer disease. J Neuropathol Exp Neurol, 1999. 58: 740-7.、Pettegrew, J.W., et al., Brain membrane phospholipid alterations in Alzheimer's disease. Neurochem Res, 2001. 26: p. 771-82.)、また、米国特許出願公開2004-0029120A1号明細書、カナダ国特許出願2,298,181号明細書及び国際公開0157518パンフレットも参照)であった。

非標的分析は、事前知識なしに又は分析前の成分の選択なしに、試料中のできるだけ多くの分子を測定することを含む。したがって、新規代謝産物バイオマーカーを発見する非標的分析の能力は、所定の分子リストを検出する標的方法に対して高い。本発明では、臨床的に診断されたAD個体及び非AD個体の間で異なる血清試料中の代謝産物成分を特定するために、非標的方法を用いる。認知症を有する臨床的に診断されたAD個体と認知症を有する臨床的に診断された非AD個体とで異なる代謝産物成分をCSF試料中で特定するために、同じ技術を用いた。

【0074】

しかし、本発明で開示される差別的に調節される代謝産物のいくつか又は全てを発見するために他の代謝産物プロファイリング手法を用いることができること、及び、発見されたもの又は測定されたものであれ、本明細書に記載する代謝産物が、それらを検出、測定するために用いることができる分析技術とは無関係にある特異な化学成分を表すことを、当業者は認めよう。

【0075】

本発明は、患者の認知症又は認知症のリスクを鑑別診断するための方法であって、

- a) 前記患者から試料を得る工程と、
- b) 1又は複数の代謝産物マーカーの定量化データを得るために前記試料を分析する工

10

20

30

40

50

程と、

c) 前記 1 又は複数の代謝産物マーカーの定量化データを 1 又は複数の参考試料から得た対応するデータと比較する工程と、

d) 認知症又は認知症のリスクを鑑別診断するために前記比較を用いる工程とを含む方法も提供する。

試料分析工程(工程 b)は、質量分析計(MS、mass spectrometer)を用いて試料を分析することを含むことができる。例えば、それらに限定するものではないが、そのような質量分析計は、FTMS型、オービトラップ(orbitrap)型、飛行時間(TOF、time of flight)型又は四重極型でよい。代わりに、質量分析計は、さらなるプレ検出器マスマスフィルターを備えることができよう。例えば、それらに限定するものではないが、そのような器具は、四重極-FTMS(Q-FTMS、quadrupole-FMS)、四重極-TOF(Q-TOF、quadrupole-TOF)又は三重四重極(TQ、triple quadrupole、若しくはQQQ)と一般に呼ばれる。さらに、質量分析計は親イオン検出モード(MS)又は、 $n > = 2$ であるMSnモードで作動させることができた。MSnは、親イオンが衝突誘発性解離(CID、collision induced dissociation)又は他の断片化手法によって断片化して断片イオンを形成し、その後、前記断片の 1 又は複数が質量分析計によって検出される状況を指す。次に、そのような断片をさらに断片化して、さらなる断片を形成することができる。代わりに、液体若しくはガスクロマトグラフィー系を用いて、又は、直接注入によって、試料を質量分析計に導入することができた。

【0076】

用語「鑑別診断」又は「鑑別診断する」は、病態の様々な態様を互いから区別することができることを意味する。詳細には、本発明は、認知症の様々な状態の鑑別診断を可能にする。例えば、それらに限定するものではないが、本発明は、AD認知症、非AD認知症、認知障害又はそれらの組合せの鑑別診断を提供することができる。

【0077】

本明細書で開示される代謝産物の全て又はサブセットを用いることによる、任意の種類の神経障害の診断又は排除を本発明は企図する。用語「認知症」は、本明細書で、認知障害並びに認知障害を引き起こす病状の両方を示す広義の用語として用いる。認知症は、いくつかの神経障害によって起こることができる。本明細書で使用する「AD認知症」は、アルツハイマー病(AD、本明細書では「SDAT」と呼ぶこともできる)に起因する認知症を指し、「非AD認知症」の種類には、それらには限定されないが、レーヴィ小体を伴う認知症(DLB)、前頭側頭葉認知症(FTD)、血管誘発認知症(例えば多発脳梗塞性認知症)、無酸素性事象誘発認知症(例えば心停止)、脳外傷誘発認知症(例えばボクサー認知症[ボクサーの認知症])、感染因子(例えばクロイツフェルト・ヤコブ病)若しくは毒性因子(例えばアルコール誘発認知症)への曝露から生じる認知症、自閉症、多発性硬化症、パーキンソン病、双極性障害、貧血、ハンチントン舞踏病、大うつ病性障害、非開放性頭部損傷、水頭症、記憶喪失、不安障害、外傷性脳損傷、強迫性障害、精神分裂症、精神発達遅滞及び/又は癲癇が含まれる。AD認知症並びにFTD及びDLBの非AD認知症が、特に関心がある。

【0078】

認知障害は、当技術分野で公知の任意の方法によって評価することができる。例えば、それに限定するものではないが、アルツハイマー病評価スケール(ADAS)-認知サブセットを用いることができる。この神経心理学的検査は、言語能力(言葉及び理解)、記憶、幾何学図形を複製する能力及び現在の時間と場所の見当識を検査するために用いられる。検査のエラーは記録され、逆スコアの障害(すなわち、ADASのスコアが高いほど、認知障害は大きい)が得られる。0~15のスコアは正常とみなされ、16~47は軽度から中程度の障害とみなされ、48~70のスコアは中程度から重度の障害とみなされる(Graham, D.P., et al. The alzheimer's disease assessment scale - cognitive subscale: normative data for older adult controls. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2004. 18: p. 236-40.)。他の神経心理学的検査である、認知障害を測定するフォルスタ

10

20

30

40

50

インのミニ精神状態検査 (MMSE) を用いてもよい。MMSE は広く使われており、見当識、短期及び長期の記憶、行動、言語及び理解の広く検証された検査である。当業者は、同じ認知欠損の態様を測定するさらなる神経心理学的評価、例えば、それらに限定されないが、プレストロスの認知症評価スケール、7分スクリーニング、ウェクスラー記憶スケール (WMS、Wechsler Memory Scale)、ハルステッド - ライタン検査、レイ聴覚言語学習検査、カリフォルニア言語学習検査、ブシケ選択的想起検査、ボストンネーミング検査、言語機能の臨床評価、ピーボディー画像用語検査、マティス認知症評価スケール、記憶評価スケール、記憶及び学習の検査、記憶及び学習の広範囲評価を用いることもできることを認めよう。

【0079】

10

さらに、当業者は、認知障害又は構造変化を示す能力を有する任意の画像化技術、例えば、それらに限定されないが、構造磁気共鳴画像法 (MRI、magnetic resonance imaging)、陽電子放出断層撮影法 (PET、positron emission tomography)、コンピュータ断層撮影法 (CT、computerized tomography)、機能的磁気共鳴画像法 (fMRI、functional magnetic resonance imaging)、脳波検査法 (EEG、electroencephalography)、単陽電子放出断層撮影法 (SPECT、single positron emission tomography)、事象関連電位、脳磁気図記録法、多様式画像化は、その認知欠損及びAD病状の原因である構造的/部位的脳領域を測定するものであり、したがって、本発明で開示される代謝産物に関連するであろうことを認めよう。

【0080】

20

本発明に従い、体内の任意の箇所由来する任意の種類生体試料、例えば、それらに限定されないが、血液 (血清/血漿)、CSF、尿、便、呼気、唾液、又は、腫瘍、隣接する正常な平滑筋及び骨格筋、脂肪組織、肝臓、皮膚、髪、脳、腎臓、膵臓、肺、結腸、胃、その他を含む任意の固体組織の生検材料を用いることができる。血清又はCSFである試料に、特に関心がある。用語「血清」を本明細書で用いるが、血漿又は全血又は全血の亜分画を用いることもできることを、当業者は認めよう。CSFは、局所麻酔薬を必要とする腰椎穿刺によって得ることができる。

【0081】

それには限定されない実施例において、血液サンプルを患者から引き抜く場合、試料処理のためにいくつかの方法がある。処理の範囲は、全く処理しない単純なもの (すなわち凍結全血) 又は、特定の細胞型の単離のような複雑なものでもよい。最も一般的な常用手法は、全血からの血清又は血漿の調製を含む。ろ紙又は他の固定材料などの固相支持体上への血液サンプルのスポッティングを含む全ての血液サンプル処理方法も、本発明によって企図される。

30

【0082】

他のそれには限定されない実施例において、腰椎穿刺手法を用いてCSF試料を収集することができるが、局所麻酔薬を背中の腰部に適用する。次に、それが硬膜下腔を突き通すまで、針をL4及びL5椎骨の間の麻痺させた皮膚に挿入する。CSFは、無菌試験管に収集することができる。

【0083】

40

例えば、決して限定するものではないが、CSF試料を得ることは採血することよりも患者に多くの不快感をもたらすが、AD及び非ADの間の鑑別診断であるAD特異血清検査で陽性の結果が出た後に使用するCSFアッセイは、高い程度の確証を有する。

【0084】

決して限定するものではないが、上述の処理した血液、血清又はCSF試料は、次に、処理した血清又はCSF試料中に含まれる代謝産物の検出及び測定に使用される組織的な分析技術に適合するように、さらに処理することができる。処理の種類は、それ以上の処理はしないものから、分別抽出及び化学的誘導体化のような複雑なものまで様々であることができる。抽出法には、超音波処理、ソックレー抽出、マイクロ波抽出 (MAE、microwave assisted extraction)、超臨界流体抽出 (SFE、supercritical fluid extract

50

ion)、加速溶媒抽出 (A S E、accelerated solvent extraction)、加圧液体抽出 (P L E、pressurized liquid extraction)、加圧熱水抽出 (P H W E、pressurized hot water extraction) 及び/又は、メタノール、エタノール、アルコール類及び水の混合物、又は酢酸エチル若しくはヘキサンなどの有機溶媒などの普通溶媒中での界面活性剤抽出 (P H W E、surfactant assisted extraction) が含まれよう。F T M S 非標的分析のために代謝産物を抽出するための特に関心のある方法は、無極性代謝産物が有機溶媒に溶解し、極性代謝産物が水性溶媒に溶解する、液/液抽出を実施することである。

**【 0 0 8 5 】**

抽出した試料は、当技術分野で公知である任意の適当な方法で分析することができる。例えば、決して限定するものではないが、生体試料の抽出物は、直接注入による又はクロマトグラフィー分離の後の、基本的に任意の質量分析プラットフォーム上での分析に適合する。代表的な質量分析計は、試料中の分子をイオン化する源泉及びイオン化された分子又は分子断片を検出するための検出器を含む。一般的な源泉のそれには限定されない例には、電子衝撃、エレクトロスプレーイオン化 (E S I、electrospray ionization)、気圧化学イオン化 (A P C I、atmospheric pressure chemical ionization)、気圧光イオン化 (A P P I、atmospheric pressure photo ionization)、マトリックス援用レーザー脱離イオン化 (M A L D I、matrix assisted laser desorption ionization)、表面強化レーザー脱離イオン化 (S E L D I、surface enhanced laser desorption ionization) 及びそれらの派生物が含まれる。一般的な質量分離及び検出システムには、四重極、四重極イオントラップ、リニアイオントラップ、飛行時間型 (T O F)、磁性セクター、イオンサイクロトロン (F T M S)、オービトラップ (Orbitrap) 及びそれらの派生物及び組合せが含まれてもよい。他の M S ベースのプラットフォームに勝る F T M S の利点は、低分解能器具ではその多くが見逃される、わずか 1 / 1 0 0 ダルトンだけ異なる代謝産物の分離を可能にするその高い分解能力である。

**【 0 0 8 6 】**

用語「代謝産物」は、そのレベル又は強度が試料中で測定され、疾病状態を診断するマーカーとして用いることができる特定の小分子を意味する。これらの小分子は、本明細書で「代謝産物マーカー」、「代謝産物成分」、「バイオマーカー」又は「生化学的マーカー」と称することもできる。

**【 0 0 8 7 】**

代謝産物は通常、上記方法で用いられる質量分析法で測定されるそれらの正確な質量を特徴とする。正確な質量は、「正確な中性質量」又は「中性質量」と称することもできる。代謝産物の正確な質量は、本明細書ではダルトン (D a) 又は、それに実質的に同等である質量で示される。「それと実質的に同等である」は、正確な質量の  $\pm 5$  p p m の差は同じ代謝産物を示すことを意味し、そのことは、当業者は認めよう。正確な質量は、中性代謝産物の質量として示される。当業者が認めるように、試料の分析中に起こる代謝産物のイオン化は、1 又は複数の水素原子の損失又は獲得及び電子の損失又は獲得を引き起こす。これは、正確な質量を、イオン化の間に失われるか獲得される水素及び電子の質量分だけ正確な質量と異なる、「イオン化質量」に変化させる。特に明記しない限り、本明細書では、正確な中性質量と称す。

**【 0 0 8 8 】**

同様に、代謝産物はその分子式又は分子構造で記載される場合、中性代謝産物の分子式又は分子構造が示される。当然、イオン化代謝産物の分子式又は分子構造は、イオン化の間に失われるか獲得される水素の数の分だけ、中性分子の式又は構造と異なる。

**【 0 0 8 9 】**

分析中にデータが収集され、1 又は複数の代謝産物の定量化データが得られる。「定量化データ」は、試料中に存在する特定の代謝産物のレベル又は強度を測定することによって得られる。

**【 0 0 9 0 】**

定量化データは、1 又は複数の参考試料から得た対応するデータと比較される。「参考

10

20

30

40

50

試料」は、特定の疾病状態のための任意の適当な参考試料である。例えば、決して限定するものではないが、本発明で、参考試料は、非認知症の対照個体、すなわちAD認知症、非AD認知症又は認知障害を起こしていない者（本明細書では「「正常な」対照個体」とも称す）からの試料でよく、また、参考試料は、ADと臨床的に診断された患者、臨床的に診断された非AD認知症患者、又はかなりの認知障害と診断された患者から得られる試料でもよい。当業者によって理解されるように、1つ以上の参考試料を定量化データとの比較のために用いることができる。例えば、それに限定するものではないが、1又は複数の参考試料は、非認知症の対照個体から得た第1の参考試料でよい。1又は複数の参考試料は、臨床的に診断されたAD-認知症の患者から得た第2の参考試料、臨床的に診断された非AD認知症の患者から得た第3の参考試料、かなりの認知障害を起こしている患者から得た第4の参考試料、又はそれらの任意の組合せをさらに含むことができる。

10

## 【0091】

本発明は、本発明の方法を用いて特定される新規化合物も提供する。前記のように、新規化合物は、認知症の鑑別診断で代謝産物マーカーとして用いることができる。

## 【0092】

一実施形態では、化合物は、表1～7で記載の代謝産物から選択することができるか又はそれらの組合せでよい。これらの代謝産物を血清試料中で特定し、それらは、ホスファチジルコリン関連化合物、エタノールアミンプラスマロゲン、内因性脂肪酸、必須脂肪酸、脂質酸化副産物、前記代謝産物クラスの代謝産物誘導体、及び、何らかの前記代謝産物クラスの同化的/異化的代謝に寄与することができる任意の代謝産物でよい。

20

## 【0093】

最適な化合物群は、表1～7で記載の代謝産物から特定することができる。例えば、それらに限定するものではないが、代謝産物マーカーは、ダルトン単位で測定した正確な質量が、541.3432、569.3687、699.5198、723.5195、723.5197、751.5555、803.568、886.5582であるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物でよい。正確な質量が、699.5198、723.5195、723.5197及び751.5555の代謝産物は、現在、エタノールアミンプラスマロゲンと同定されており、AD認知症患者で特異的に減少する。正確な質量が、541.3432、569.3687、803.568及び886.5582の代謝産物マーカーは、現在、ホスファチジルコリン代謝産物と同定されており、ADAS-cogの認知障害患者で減少し、認知障害の程度は減少の程度と相関する。

30

## 【0094】

ダルトン単位で測定した正確な質量が、a) 541.3432、b) 569.3687、c) 699.5198、d) 723.5195、e) 751.5555、f) 803.568であるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物は、それぞれ

## 【0095】

a) 図4Aで示す抽出イオンクロマトグラム(EIC)及び図6で示すMS/MSスペクトル、 $C_{25}H_{51}NO_9P$ の分子式、並びに/又は図12で示す構造、

## 【0096】

b) 図4Bで示すEIC及び図7で示すMS/MSスペクトル、 $C_{27}H_{55}NO_9P$ の分子式、並びに/又は図13で示す構造、

40

## 【0097】

c) 図4Cで示すEIC及び図8で示すMS/MSスペクトル、 $C_{39}H_{74}NO_7P$ の分子式、並びに/又は図17で示す構造、

## 【0098】

d) 図4Dで示すEIC及び図9で示すMS/MSスペクトル、 $C_{41}H_{74}NO_7P$ の分子式、並びに/又は図18で示す構造、

## 【0099】

e) 図4Eで示すEIC及び図10で示すMS/MSスペクトル、 $C_{43}H_{78}NO_7P$ の分子式、並びに/又は図19で示す構造、

50

## 【 0 1 0 0 】

f) 図 4 F で示す E I C 及び図 1 1 で示す M S / M S スペクトル、 $C_{43}H_{81}NO_{10}P$  の分子式、並びに / 又は図 1 4 で示す構造

## 【 0 1 0 1 】

をさらに特徴とすることができる。

## 【 0 1 0 2 】

エタノールアミンプラスマロゲン代謝産物 (中性質量 699.5198、723.5195、751.5555) 及びホスファチジルコリン代謝産物 (中性質量 699.5198、723.5195、751.5555) は、かなりの認知障害を示す A D 対象の血清で減少することが現在分かっている。これは、A D 及び認知症と関連するこれらの代謝産物の血清ベースの変化の最初の報告である。開示される血清ホスファチジルコリン関連の代謝産物の減少は、A D 状態に関係なく A D A S - c o g で測定されるかなりの認知障害を示す全ての患者で発生すること、及び、減少の程度は認知障害の程度と相関することがさらに分かっている。しかし、開示されるエタノールアミンプラスマロゲンの観察される減少は、認知障害とは無関係であり、A D 対象で特異的に生じ、したがって、A D の真の診断基準である。

10

## 【 0 1 0 3 】

エタノールアミンプラスマロゲンは、1 種のエタノールアミンリン脂質である。エタノールアミンリン脂質は、それらの s n - 1 構造 (アシル、エーテル又はビニルエーテル) に基づいて、さらに区別することができる。s n - 2 位置は一般的にアシルであり、s n - 3 位置はホスホエタノールアミン部分を含む。したがって、これら 3 つのクラスは、ジアシル (本明細書では P t d E t と称す)、アルキルアシル (本明細書では プラスマニル と称す) 又はアルケニルアシル (本明細書では E t n P l 若しくは プラスメニル と称す) と記載される。エタノールアミンリン脂質の様々な基本構造は、本明細書で用いる標準的な命名法と一緒に図 2 0 で示す。

20

## 【 0 1 0 4 】

開示されるエタノールアミンプラスマロゲンの減少は、最初の又は初期の段階の A D を表すことができ、特定のエタノールアミンプラスマロゲンの血清レベルを測定することによって、生きている対象で非侵襲的に検出することができる。同様に、認知障害は、特定のホスファチジルコリン代謝産物の血清レベルを測定することによって、非侵襲的に数量

30

## 【 0 1 0 5 】

他の代謝産物も、特定された。例えば、ダルトン単位で測定した正確な質量が、a) 541.3432、b) 569.3687、c) 699.5198、d) 723.5195、e) 751.5555、f) 803.568 であるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物がそうであり、それらは、それぞれ

## 【 0 1 0 6 】

a) 分子式  $C_{27}H_{55}NO_9P$ 、及び / 又は図 1 5 A で示す構造、

## 【 0 1 0 7 】

b) 分子式  $C_{27}H_{55}NO_9P$ 、及び / 又は図 1 5 B で示す構造、

40

## 【 0 1 0 8 】

c) 分子式  $C_{43}H_{83}NO_{10}P$ 、及び / 又は図 1 5 C で示す構造、

## 【 0 1 0 9 】

d) 分子式  $C_{45}H_{81}NO_{10}P$ 、及び / 又は図 1 5 D で示す構造、

## 【 0 1 1 0 】

e) 分子式  $C_{45}H_{83}NO_{10}P$ 、及び / 又は図 1 5 E で示す構造、

## 【 0 1 1 1 】

f) 分子式  $C_{45}H_{85}NO_{10}P$ 、及び / 又は図 1 5 F で示す構造、

## 【 0 1 1 2 】

g) 分子式  $C_{47}H_{83}NO_{10}P$ 、及び / 又は図 1 5 G で示す構造

50

## 【 0 1 1 3 】

をさらに特徴とすることができる。

## 【 0 1 1 4 】

A D 認知症に特異的な代謝産物（正確な質量 699.5198、723.5195、723.5197、751.555）のエタノールアミンプラスマロゲンとしての同定に基づいて、他のエタノールアミンリン脂質代謝産物マーカーを同定した。これらは、表 18 で記載され、特性決定される（正確な質量、名前 / 組成、分子式）、代謝産物 M05 ~ M24 である。代謝産物の構造は、表 18 で示す代謝産物名及び図 20 で示す命名法に基づいて推測することができる。

## 【 0 1 1 5 】

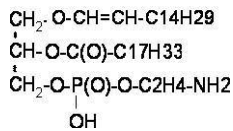
表 18 に記載の化合物の中で、特に関心のあるものには、ダルトン単位で測定した正確な質量が、a) 701.53591、b) 699.52026、c) 723.52026、d) 747.52026、e) 729.56721、f) 727.55156、g) 779.58286 及び h) 775.55156 であるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物が含まれ、それらは、それぞれ

## 【 0 1 1 6 】

a) 図 21 で示す MS / MS スペクトル、分子式  $C_{27}H_{55}NO_9P$ 、及び / 又は構造

## 【 0 1 1 7 】

## 【 化 5 】

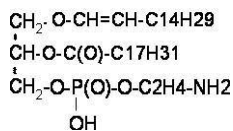


## 【 0 1 1 8 】

b) 図 22 で示す MS / MS スペクトル、分子式  $C_{39}H_{74}NO_7P$ 、及び / 又は構造

## 【 0 1 1 9 】

## 【 化 6 】

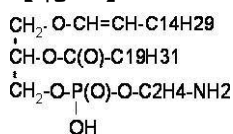


## 【 0 1 2 0 】

c) 図 23 で示す MS / MS スペクトル、分子式  $C_{41}H_{74}NO_7P$ 、及び / 又は構造

## 【 0 1 2 1 】

## 【 化 7 】



10

20

30

40

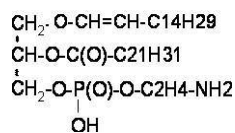
50

【 0 1 2 2 】

d) 図 2 4 で示す MS / MS スペクトル、分子式  $C_{43}H_{74}NO_7P$ 、及び / 又は構造

【 0 1 2 3 】

【 化 8 】



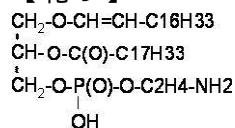
10

【 0 1 2 4 】

e) 図 2 5 で示す MS / MS スペクトル、分子式  $C_{41}H_{80}NO_7P$ 、及び / 又は構造

【 0 1 2 5 】

【 化 9 】



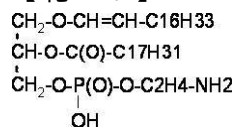
20

【 0 1 2 6 】

f) 図 2 6 で示す MS / MS スペクトル、分子式  $C_{41}H_{78}NO_7P$ 、及び / 又は構造

【 0 1 2 7 】

【 化 1 0 】



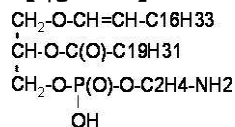
30

【 0 1 2 8 】

g) 図 2 7 で示す MS / MS スペクトル、分子式  $C_{45}H_{82}NO_7P$ 、及び / 又は構造

【 0 1 2 9 】

【 化 1 1 】



40

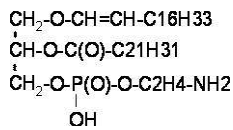
50

## 【 0 1 3 0 】

h) 図 2 8 で示す M S / M S スペクトル、分子式  $C_{45}H_{78}NO_7P$ 、及び / 又は構造

## 【 0 1 3 1 】

## 【 化 1 2 】



10

## 【 0 1 3 2 】

をさらに特徴とすることができる。

## 【 0 1 3 3 】

本発明の他の実施形態では、化合物は、表 1 3 に記載の代謝産物から選択することができるか又はそれらの組合せでよい。これらの代謝産物は、C S F 試料中で特定された。ダルトン単位で測定した正確な質量が、2 0 7 . 0 8 2 2、2 7 5 . 8 7 1 2、3 7 1 . 7 3 1 1、3 7 3 . 7 2 8、4 3 2 . 1 5 3 2、4 8 5 . 5 6 0 3、4 8 7 . 6 4 8 2、5 6 2 . 4 6、6 2 2 . 2 5 3 9、6 4 0 . 2 6 3 7、7 3 0 . 6 4 9 3、7 4 2 . 2 9 7 2 であるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物が、特に興味深い。認知症の診断で用いる場合、代謝産物マーカー 2 0 7 . 0 8 2 2、4 3 2 . 1 5 3 2、5 6 2 . 4 6、6 2 2 . 2 5 3 9、6 4 0 . 2 6 3 7、7 3 0 . 6 4 9 3 及び 7 4 2 . 2 9 7 2 は、AD 認知症患者で増加し、代謝産物マーカー 2 7 5 . 8 7 1 2、3 7 1 . 7 3 1 1、3 7 3 . 7 2 8、4 8 5 . 5 6 0 3 及び 4 8 7 . 6 4 8 2 は、AD 認知症患者で減少する。

20

## 【 0 1 3 4 】

本発明の他の方法では、患者の認知症又は認知症のリスクを評価するための方法が記載される。本方法は、

30

a) 前記患者から血清試料を得る工程と、

b) 1 又は複数の代謝産物マーカーの定量化データを得るために前記試料を分析する工程と、

c) 前記 1 又は複数の代謝産物マーカーの定量化データを 1 又は複数の参考試料から得た対応するデータと比較する工程と、

d) 認知症又は認知症のリスクを評価するために前記比較を用いる工程とを含む。

## 【 0 1 3 5 】

試料分析工程 ( 工程 b ) は、液体クロマトグラフィー質量分析 ( L C - M S ) により試料を分析することを含むことができる。或いは、試料分析工程 ( 工程 b ) は、その方法がハイスループット方法である場合、リニアイオントラップ質量分析及びその後の液体クロマトグラフィーにより試料を分析することを含むことができる。

40

## 【 0 1 3 6 】

1 又は複数の参考試料は、非認知症対照個体から得た第 1 の参考試料、A D A S - c o g で測定される認知障害の患者から得た第 2 の参考試料、M M S E で測定される認知障害の患者から得た第 3 の参考試料、又はこれらの 1 又は複数の組合せを含むことができる。

## 【 0 1 3 7 】

決して限定するものではないが、認知症又は認知症のリスクを評価するために用いる 1 又は複数の代謝産物マーカーは、表 1 0 ~ 1 2 に記載の代謝産物から選択することができるか又はそれらの組合せでよい。特に関心があるのは、ダルトン単位で測定した正確な質量が、5 4 1 . 3 4 3 2、5 6 9 . 3 6 8 7、6 9 9 . 5 1 9 8、7 2 3 . 5 1 9 5、7

50

23.5197、751.5555、803.568、886.5582、565.3394、569.369、801.555、857.6186であるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物である。患者試料中の代謝産物マーカー699.5198、723.5195、723.5197及び751.555の減少はAD病状を示し、患者試料中の代謝産物マーカー541.3432、569.3687、803.568及び886.5582の減少は、ADAS-cogによる認知障害を示し、565.3394、569.369、801.555及び857.6186は、MMSEによる認知障害を示す。

【0138】

本発明の他の実施形態では、患者の認知症又は認知症のリスクを鑑別診断するための方法が提供される。本方法は、

- a) 前記患者から試料を得る工程と、
- b) 1又は複数の代謝産物マーカーの定量化データを得るために前記試料を分析する工程と、
- c) 1又は複数の代謝産物マーカーそれぞれの内部標準代謝産物に対する比率を得る工程と、
- d) 前記1又は複数の代謝産物マーカーの内部標準代謝産物に対する各比率を1又は複数の参考試料から得た対応するデータと比較する工程と、
- e) 認知症又は認知症のリスクを鑑別診断するために前記比較を用いる工程とを含む。

【0139】

試料分析工程(工程b)は、質量分析計(MS)を用いて試料を分析することを含むことができる。例えば、それらに限定するものではないが、そのような質量分析計は、FTMS型、オービトラップ(orbitrap)型、飛行時間(TOF)型又は四重極型でよい。代わりに、質量分析計は、さらなるプレ検出器マスフィルターを備えることができよう。例えば、それらに限定するものではないが、そのような器具は、四重極-FTMS(Q-FTMS)、四重極-TOF(Q-TOF)又は三重四重極(TQ若しくはQQQ)と一般に呼ばれる。さらに、質量分析計は親イオン検出モード(MS)又は、 $n \geq 2$ であるMSnモードで作動させることができた。MSnは、親イオンが衝突誘発性解離(CID)又は他の断片化手法によって断片化されて断片イオンを形成し、その後、前記断片の1又は複数質量分析計によって検出される状況を指す。次に、そのような断片をさらに断片化して、さらなる断片を形成することができる。代わりに、液体若しくはガスクロマトグラフィ系を用いて、又は、直接注入によって、試料を質量分析計に導入することができた。

【0140】

直前の方法において、1又は複数の参考試料は、非認知症の対照個体から得た第1の参考試料でよい。1又は複数の参考試料は、臨床的に診断されたAD-認知症の患者から得た第2の参考試料、臨床的に診断された非AD認知症の患者から得た第3の参考試料、かなりの認知障害を起こしている患者から得た第4の参考試料、又はそれらの任意の組合せをさらに含むことができる。

【0141】

前記方法において、試料及び参考試料は、血清試料であることができる。1又は複数の代謝産物マーカーは、表18に記載され、特性決定される(正確な質量、名前/組成、分子式)、代謝産物から選択することができる。「内部標準代謝産物」は、患者に本来存在する内因性の代謝産物を指す。疾病状態にわたって変動しない任意の適当な内因性代謝産物を、内部標準代謝産物として用いることができる。例えば、それに限定するものではないが、内部標準代謝産物は、表18に示すホスファチジルエタノールアミン16:0/18:0(PtdEt16:0/18:0、M01)であることができ、この内部標準代謝産物は $C_{39}H_{78}NO_8P$ の分子式、及び、

【0142】

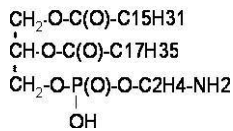
10

20

30

40

## 【化 1 3】



を特徴とする構造を有する。

10

## 【0 1 4 3】

代謝産物マーカーの内部標準代謝産物に対する比率の使用は、代謝産物マーカーの絶対レベルの測定よりも安定で再現性のある測定を提供する。内部標準代謝産物は本来全ての試料に存在し、疾病状態の間で異なることはあまりないようなので、試料間の変動（取扱い、抽出、その他によるもの）は最小化される。

## 【0 1 4 4】

表 1 8 に記載の化合物の中で、上記方法で特に関心のあるものには、ダルトン単位で測定した正確な質量が、a) 701.53591、b) 699.52026、c) 723.52026、d) 747.52026、e) 729.56721、f) 727.55156、g) 779.58286 及び h) 775.55156 であるか又はそれらと実質的に

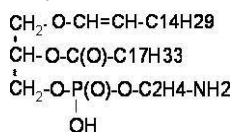
20

## 【0 1 4 5】

a) 図 2 1 で示す MS / MS スペクトル、分子式  $\text{C}_{27}\text{H}_{55}\text{NO}_9\text{P}$ 、及び / 又は構造

## 【0 1 4 6】

## 【化 1 4】



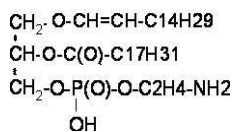
30

## 【0 1 4 7】

b) 図 2 2 で示す MS / MS スペクトル、分子式  $\text{C}_{39}\text{H}_{74}\text{NO}_7\text{P}$ 、及び / 又は構造

## 【0 1 4 8】

## 【化 1 5】



40

## 【0 1 4 9】

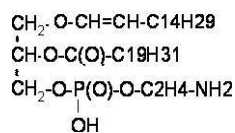
c) 図 2 3 で示す MS / MS スペクトル、分子式  $\text{C}_{41}\text{H}_{74}\text{NO}_7\text{P}$ 、及び / 又は構造

50

造

【 0 1 5 0 】

【 化 1 6 】



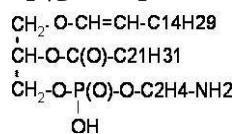
10

【 0 1 5 1 】

d) 図 2 4 で示す MS / MS スペクトル、分子式  $\text{C}_{43}\text{H}_{74}\text{NO}_7\text{P}$ 、及び / 又は構造

【 0 1 5 2 】

【 化 1 7 】



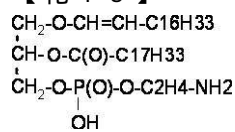
20

【 0 1 5 3 】

e) 図 2 5 で示す MS / MS スペクトル、分子式  $\text{C}_{41}\text{H}_{80}\text{NO}_7\text{P}$ 、及び / 又は構造

【 0 1 5 4 】

【 化 1 8 】



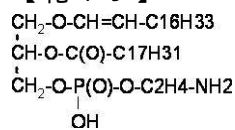
30

【 0 1 5 5 】

f) 図 2 6 で示す MS / MS スペクトル、分子式  $\text{C}_{41}\text{H}_{78}\text{NO}_7\text{P}$ 、及び / 又は構造

【 0 1 5 6 】

【 化 1 9 】



40

【 0 1 5 7 】

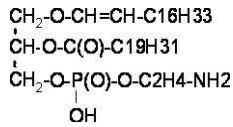
g) 図 2 7 で示す MS / MS スペクトル、分子式  $\text{C}_{45}\text{H}_{82}\text{NO}_7\text{P}$ 、及び / 又は構造

50

造

【 0 1 5 8 】

【 化 2 0 】



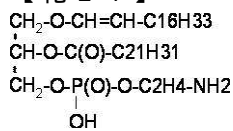
10

【 0 1 5 9 】

h) 図 2 8 で示す MS / MS スペクトル、分子式  $\text{C}_{45}\text{H}_{78}\text{NO}_7\text{P}$ 、及び / 又は構造

【 0 1 6 0 】

【 化 2 1 】



20

【 0 1 6 1 】

をさらに特徴とすることができる。

【 0 1 6 2 】

本発明の他の実施形態では、患者の認知症を治療するための療法の効力を評価する方法であって、

a) 前記患者から試料を得る工程と、

b) 1 又は複数の代謝産物マーカーの定量化データを得るために前記試料を分析する工程と、

30

c) 前記定量化データを 1 又は複数の参考試料から得た対応するデータと比較する工程と、

d) 前記療法が患者の認知症状態を改善しているかどうかを判断するために前記比較を用いる工程とを含む方法が提供される。

【 0 1 6 3 】

任意選択で、分析工程 ( 工程 b ) の後に、1 又は複数の各代謝産物マーカーの内部標準代謝産物に対する比率を得ることができる。この場合、前記 1 又は複数の代謝産物マーカーの内部標準代謝産物に対する比率を 1 又は複数の参考試料から得た対応するデータと比較して、その療法の効力を評価する。

【 0 1 6 4 】

40

分析工程 ( 工程 b ) は、液体クロマトグラフィー質量分析 ( LC - MS ) によって試料を分析することを含むことができ、或いは、その方法がハイスループットな方法である場合は、液体クロマトグラフィー及びリニアイオントラップ質量分析によって試料を分析することを含むことができる。

【 0 1 6 5 】

用語「療法」は、評価する患者の健康状態又は認知症の状態を改善することができる、任意の適当な療法コースを意味する。療法の効力を評価する場合、患者の健康状態を改善するか又は低下させる、特定の療法の影響が測定される。その際に、当業者は、その療法が認知症の状態を治療するのに有効であるかどうかを判断できよう。

【 0 1 6 6 】

50

上記方法において、1又は複数の参考試料は、任意の適当な参考試料でよい。例えば、決してそれらに限定するものではないが、参考試料は、非認知症の対照個体から得た複数の試料、臨床的に診断されたAD患者から得た複数の試料、前記患者から得た1又は複数の治療前基準試料、又は、それらの任意の組合せでよい。患者からの治療前基準試料は、代謝産物の変化がその患者に特異的になるので、特に有用である。

#### 【0167】

試料及び参考試料は、血清試料であることができる。この場合、1又は複数の代謝産物マーカーは、表1~7で記載の代謝産物から選択することができるか又はそれらの組合せでよく、例としては、ダルトン単位で測定した正確な質量が、541.3432、569.3687、699.5198、723.5195、723.5197、751.5555、803.568、886.5582であるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物マーカーがある。或いは、代謝産物マーカーは、正確な質量が表18に記載のものであるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物M05~M24から選択することができ、例としては、ダルトン単位で測定した正確な質量が、701.53951、699.52026、723.52026、747.52026、729.56721、727.55156、779.58286及び775.55156であるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物がある。代謝産物M05~M24は、代謝産物及び内部標準代謝産物の間の比率が得られる場合にも、用いることができよう。内部代謝産物は、例えば、表18で記載の代謝産物M01でよからう。

#### 【0168】

試料及び参考試料は、脳脊髄液(CSF)試料でもよい。この場合、1又は複数の代謝産物マーカーは、表13に記載の代謝産物から選択することができるか又はそれらの組合せでよく、例としては、ダルトン単位で測定した正確な質量が、207.0822、275.8712、371.7311、373.728、432.1532、485.5603、487.6482、562.46、622.2539、640.2637、730.6493、742.2972であるか又はそれらと実質的に同等である代謝産物がある。

#### 【0169】

特定された代謝産物は、全身で容易に測定することができる。AD及び他の神経障害に関連する大多数の研究は末梢系を無視しているため、この点は基本的に重要である。血液サンプル中で神経変性過程を測定する能力は、認知症の診断においてかなりの価値を有する。本発明の特定のETAノールアミンプラスマロゲン代謝産物に関しては、これらはAD病状の有効な生化学的マーカーであるが、その理由は、この分子種の含量が、認知症がしばしば付随する疾患であるパーキンソン病で不変であるからである(Emre, M., *Dementia associated with Parkinson's disease*. *Lancet Neurol*, 2003, 2(4): p. 229-37.)。さらに、ADに対するプラスマロゲン代謝産物の特異性は、リスクを評価するために又は、臨床症状の出現より前の疾患の早期発見のために、その血清中レベルを個体の寿命をとおして時系列で容易に測定することができることを示す。

#### 【0170】

本発明は、AD認知症及び非AD認知症状態の鑑別診断のために、ハイスループット方法も提供する。本方法は、親分子の断片化を含むことができ、非限定的実施例において、これはQ-Trap(商標)システムによって達成することができる。代謝産物の検出は、比色化学的アッセイ(UV若しくは他の波長)、抗体ベースの酵素結合免疫吸着検定法(ELISA)、核酸検出アッセイのためのチップベースのポリメラーゼ連鎖反応、ビーズベースの核酸検出法、ディップスティック化学的アッセイ又は他の化学反応、画像分析、例えば磁気共鳴画像(MRI)、陽電子放出断層撮影(PET)スキャン、コンピュータ断層撮影法(CT)スキャン、核磁気共鳴(NMR, nuclear magnetic resonance)及び様々な質量分析ベースの系を含む、様々なアッセイプラットフォームの1つを用いて実施することができる。

#### 【0171】

人血中の代謝産物のレベルを測定し、そのレベルを正常な「標準」集団でのレベルと比

10

20

30

40

50

較するためのハイスループット方法により、その人がADを有するかどうか予測することができる。これは、いくつかの方法で実施することができる。1つの方法は、前述の通り、検査試料を分類する予測アルゴリズムを用いることであり、それは、ADを有する確率を出力する。代謝産物の強度を測定することができる限り、予測的手法はアッセイ方法とは独立して機能するであろう。他の方法は、単に質量分析計からの閾値強度レベルを設定し、その人のプロフィールが彼らのAD状態を示すであろう閾値の上又は下にあるかどうかを判断することに基づくことができよう。或いは、決してそれに限定するものではないが、好ましい方法は、非認知症の正常な集団及びAD集団における6つの代謝産物のモル濃度を測定するために実施することができる、真に定量的なアッセイである。次に、AD陽性について絶対閾値濃度を決定することができる。臨床場面では、これは、代謝産物又は代謝産物の組合せの測定レベルがある濃度より低いならば、個体がAD陽性であるという関連する可能性が存在することを意味するものである。したがって、最適診断検査は、血清中の代謝産物の強度を測定する方法、及び、その強度値を受け取って、ADを有する予測確率並びに健康である（すなわち、AD陰性である）予測確率を出力するためのアルゴリズムを含むことができよう。

10

**【0172】**

試料中の小分子又は代謝産物に基づく本発明の方法及び特定されるバイオマーカーは、特定の代謝産物を検出することができるアッセイの開発が比較的簡単でアッセイあたりの費用が経済的であるので、理想的なスクリーニング検査のために1999年に特定された基準を満たす（非特許文献82）。この検査の侵襲性は最小限であり、認知障害及びAD病状を指し示す。現在の臨床化学ラボラトリーハードウェアに適合する臨床アッセイへの本方法の変換は、商業的に許容され、有効である。さらに、本発明の方法は、検査を実施して解釈するために、高度に訓練された人員を必要としない。

20

**【0173】**

本発明は、以下の実施例でさらに説明される。

**【実施例1】****【0174】**

差別的に発現される代謝産物の識別

差別的に発現された代謝産物を、かなりの認知障害が付随する及び付随しない臨床的に診断されたAD、臨床的に診断された非AD及び非認知症対照で特定した。

30

**【0175】**

臨床試料。記載したAD血清診断アッセイについては、非認知症の健康な個体、及び、臨床的に診断されたAD及び非AD認知症患者の代表的な集団から試料を得た。本発明で記載されるADの生化学的マーカーは、可能性のあるADと臨床的に診断された患者（かなりの認知障害を伴う患者43人、認知障害を認めない患者32人）からの75個の血清試料、臨床的に診断された非AD認知症の患者30人からの血清試料、及び非認知症対照からの31個の血清試料の分析に由来した。3群の試料は、年齢、民族性、体重、職業が異なり、様々な非認知症関連の健康状態を示していた多様な個体集団からのものであった。全ての試料は、単一時点で収集したものであった。患者の認知障害は、アルツハイマー病評価スケール（ADAS）-認知サブセットを用いても評価した。

40

**【0176】**

記載したAD CSF診断アッセイについては、臨床的に診断された認知症を伴うADを代表する患者及び非AD認知症患者の群から試料を得た。本発明で記載されるADの生化学的マーカーは、臨床的に診断されたAD認知症患者からの6個のCSF試料、及び臨床的に診断された非AD認知症患者からの5個のCSF試料の分析に由来した。

**【0177】**

両群の試料は、年齢、民族性、体重、職業が異なり、様々な非認知症関連の健康状態を示していた多様な個体集団からのものであった。全ての試料は、単一時点で収集したものであった。136個の血清試料及び本出願で用いる11個のCSF試料に含まれる代謝産物を、超音波処理及び激しい混合（ボルテックス混合）により極性及び無極性の抽出物に

50

分離した。

【0178】

質量分析。136人の個体（臨床的に診断されたADが75人、臨床的に診断された非ADが30人及び非認知症の健常対照者が31人）から収集した血清抽出物、並びに、11個のCSF抽出物（臨床的に診断されたAD患者が6人、臨床的に診断された非AD患者が5人）の分析を、FTMSへの直接注入及び、ESI又は気圧化学イオン化（APCI）による正及び負のモードでのイオン化によって実施した。試料抽出物は、負のイオン化モードではメタノール：0.1%（v/v）水酸化アンモニウム（50:50、v/v）で、又は、正のイオン化モードではメタノール：0.1%（v/v）蟻酸（50:50、v/v）で3倍又は6倍に希釈した。APCIについては、試料抽出物は、希釈せずに直接注入した。全ての分析は、7.0Tの能動的に保護された超伝導磁石を備えたBruker Daltonics社製のAPEX IIIフーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴質量分析計（Bruker Daltonics社製、Billerica, MA）で実施した。試料は、エレクトロスプレーイオン化（ESI）及び/又はAPCIを用いて、毎時1200µLの流速で直接注入した。イオン転移/検出パラメータは、セリン、四アラニン、レセルピン、Hewlett-Packard社製の調整混合物、及び副腎皮質刺激ホルモン断片4~10の標準混合物を用いて最適化した。さらに、器具の条件は、器具製造業者の推奨に従って、100~1000amuの質量範囲にわたってイオン強度及び広帯域蓄積を最適化するために調整した。上記標準物の混合物は、100~1000amuの取得範囲にわたる質量正確度のために、各試料スペクトルを内部較正するために用いた。

10

20

【0179】

全体で、各試料について、抽出物及びイオン化モードの組合せを含む6つの別個の分析が得られた。

水抽出物

1. 正のESI（分析モード1101）
2. 負のESI（分析モード1102）

有機抽出物

3. 正のESI（分析モード1201）
4. 負のESI（分析モード1202）
5. 正のAPCI（分析モード1203）
6. 負のAPCI（分析モード1204）

30

【0180】

質量分析データ処理。各内部標準質量ピークがその理論上の質量と比較して<1p.p.m.の質量誤差を有するように、線形最小二乗回帰線を用いて、質量軸値を較正した。Bruker Daltonics社製のXMASSソフトウェアを用いて、1メガワードのデータファイルサイズを取得し、2メガワードにゼロ充てんした。sinmデータ変換を、フーリエ変換及びマグニチュード計算の前に実施した。各分析からの質量スペクトルを積算し、正確な質量及び各ピークの絶対強度を含むピークリストを作成した。100~2000m/zの範囲の化合物を分析した。異なるイオン化モード及び極性にわたってデータを比較、要約するために、水素付加体形成を仮定して、検出された全質量ピークをそれらの対応する中性質量に変換した。次に、DISCOVAmetrics（商標）ソフトウェア（Phenomenome Discoveries Inc.社製、Saskatoon, SK, Canada）を用いて、自然発生した二次元の（質量対試料強度）アレイを作成した。複数ファイルからのデータを積算し、次にこの合併ファイルを処理して固有の質量を求めた。各固有質量の平均を求め、y軸を表した。この値は、統計学的に同等であると決定された、全ての検出された正確な質量の平均を表す。較正標準に対する機器の質量正確度が約1ppmであることを考慮すると、当業者は、これらの平均質量がこの平均質量の±5ppm内に入る個々の質量を含むことができることを認めよう。当初、分析するために選択した各ファイルのためにコラムを作成し、x軸を表した。選択した各ファイルで見られる各質量の強度を、次に、それを表すx, y座標に埋め込んだ。強度値を含まない座標は、空欄にした。アレイに入った後、データをさらに処理、可視化、解

40

50

積し、推定される化学的同一性を割り当てた。次に、検出した全ての代謝産物の質量及び強度を得るために、各スペクトルのピークを拾った。全てのモードからのこれらのデータは、次に、1試料につき1つのデータファイルを作成するために合併させた。次に、全136個の試料からのデータを合併、整列させ、各試料がコラムによって表され、各固有の代謝産物が単列によって表される二次元の代謝産物アレイを作成した。所与の代謝産物試料の組合せに対応する細胞で、その試料中の代謝産物の強度が示される。データがこのフォーマットで表される場合、試料群間で差を示す代謝産物を判定した。同じ手法を用いて、11個のCSF試料を二次元の代謝産物アレイに併合させた。

【0181】

A . 血清バイオマーカー

10

【0182】

以下の異なる臨床群の間で血清で有意に異なる代謝産物について選択するために、スチューデントのt検定を用いた。  $p < 0.05$  未満の代謝産物を、有意とみなした。

【0183】

A1 - 臨床的に診断されたAD患者 ( $n = 75$ ) 対非認知症対照 ( $n = 31$ )。この比較から、262個の代謝産物が得られた(表1を参照)。

【0184】

A2 - かなりの認知障害を伴う臨床的に診断されたAD患者 ( $n = 32$ ) 対非認知症対照 ( $n = 31$ )。この比較から、292個の代謝産物が得られた(表2を参照)。

【0185】

A3 - かなりの認知障害を伴う臨床的に診断されたAD患者 ( $n = 32$ ) 対かなりの認知障害を伴う臨床的に診断された非AD患者 ( $n = 30$ )。この比較から、118個の代謝産物マーカーが得られた(表3を参照)。

20

【0186】

A4 - かなりの認知障害を伴う臨床的に診断されたAD患者 ( $n = 32$ ) 対かなりの認知障害を伴わない臨床的に診断されたAD患者 ( $n = 43$ )。この比較から、97個の代謝産物マーカーが得られた(表4を参照)。

【0187】

A5 - 臨床的に診断された非AD患者 ( $n = 30$ ) 対非認知症対照 ( $n = 31$ )。この比較から、199個の代謝産物マーカーが得られた(表5を参照)。

30

【0188】

A6 - 軽度の認知障害を伴う臨床的に診断されたAD患者 ( $n = 43$ ) 対非認知症対照 ( $n = 31$ )。この比較から、136個の代謝産物が得られた(表6を参照)。

【0189】

A7 - かなりの認知障害を有する患者 ( $n = 42$ ) 及び軽度の認知障害を有する患者 ( $n = 43$ )。この比較から、81個の代謝産物が得られた(表7を参照)。

【0190】

表1~7は、血清中のその濃度又は量が検査した集団の間で有意に異なり ( $p < 0.05$ )、したがって、前記各集団の識別のために潜在的な診断有用性を有する生化学的マーカーを示す。これらの特徴は、それらの正確な質量及び分析モードによって記載され、これらは、共同で、各代謝産物の推定される分子式並びに化学的特性(例えば極性及び推定される官能基)を提供するのに十分である。

40

【0191】

数百の可能な代謝産物の最初のリストから、8個の代謝産物の組合せが血清認知症検査の基準を満たすと判断された。この組合せは、AD認知症を、非AD認知症、ADの初期段階及び健常対照から区別することができる。8個の代謝産物の最良の組合せには、中性質量(ダルトン単位で測定したもの)が541.3432、569.3687、699.5198、723.5195、723.5197、751.5555、803.568、886.5582である代謝産物が含まれた。これらは実質量であるが、当業者は、 $\pm 5$  ppmの差が同じ代謝産物を指し示すことを認めるであろう。

50

## 【0192】

本結果を分析する際に、当業者は、以下の臨床群が関心対象であることを理解するであろう。かなりの認知障害を伴う非AD、かなりの認知障害を伴うAD、かなりの認知障害を伴わないAD及び非認知症の対照。4つの異なる臨床群の8個のバイオマーカーの平均±SEMを表す棒グラフを、図1に示す。対照の、非認知症の個体と比較して、3つの非対照状態は、以下の通りに記載することができる。

## 【0193】

1. かなりの認知障害を伴うAD対対照
  - a. バイオマーカー541.3432 - 減少
  - b. バイオマーカー569.3687 - 減少
  - c. バイオマーカー699.5198 - 差はない
  - d. バイオマーカー723.5195 - 差はない
  - e. バイオマーカー723.5197 - 差はない
  - f. バイオマーカー751.5555 - 差はない
  - g. バイオマーカー803.568 - 減少
  - h. バイオマーカー886.5582 - 減少

10

## 【0194】

2. かなりの認知障害を伴う臨床的に診断されたAD対対照
  - a. バイオマーカー541.3432 - 減少
  - b. バイオマーカー569.3687 - 減少
  - c. バイオマーカー699.5198 - 減少
  - d. バイオマーカー723.5195 - 減少
  - e. バイオマーカー723.5197 - 減少
  - f. バイオマーカー751.5555 - 減少
  - g. バイオマーカー803.568 - 減少
  - h. バイオマーカー886.5582 - 減少

20

## 【0195】

3. かなりの認知障害を伴わない臨床的に診断されたAD対対照
  - a. バイオマーカー541.3432 - 減少
  - b. バイオマーカー569.3687 - 差はない
  - c. バイオマーカー699.5198 - 減少
  - d. バイオマーカー723.5195 - 減少
  - e. バイオマーカー723.5197 - 減少
  - f. バイオマーカー751.5555 - 減少
  - g. バイオマーカー803.568 - 差はない
  - h. バイオマーカー886.5582 - 差はない

30

## 【0196】

上述の3つの非対照ケースのそれぞれで、固有のマーカーサブセットが減少した。

## 【0197】

かなりの認知障害を有する2つの異なる臨床群の8個のバイオマーカーの平均±SEMを表す棒グラフを、図2に示す。かなりの認知障害を伴う非AD認知症と比較して、かなりの認知障害を伴うAD患者は、

40

- a. バイオマーカー541.3432 - 差はない
- b. バイオマーカー569.3687 - 差はない
- c. バイオマーカー699.5198 - 減少
- d. バイオマーカー723.5195 - 減少
- e. バイオマーカー723.5197 - 減少
- f. バイオマーカー751.5555 - 減少
- g. バイオマーカー803.568 - 差はない
- h. バイオマーカー886.5582 - 差はない

50

と記載することができる。

【0198】

本発明の結果は、かなりの認知障害を伴う臨床的に診断されたADの個体、かなりの認知障害を伴わない臨床的に診断されたADの個体（これは、初期ADの可能性がある）、かなりの認知障害を伴う非AD認知症の個体、及び非認知症対照の血清の間の、明らかな相違を示す。本出願で記載のように、これらの知見により、異なる型の認知症を互いから、及び、認知障害の初期段階から識別及び区別することができる。上の結果から、質量が、699.5198、723.5195、723.5997、751.5555の代謝産物マーカ―はAD病状に特異的であるが、質量が、541.3432、569.3687、803.568、886.5582であるマーカ―は認知障害に特異的であると、ADAS-cog検査からさらに結論づけることができる。

10

【0199】

第2の神経心理学的検査である、認知障害を測定するフォルスタインのミニ精神状態検査(MMSE)を、136人の患者全てに適用した。MMSEは広く使われており、見当識、短期及び長期の記憶、行動、言語及び理解の広く検証された検査である。かなりの認知障害を有しない臨床的に診断されたAD患者(n=43)において、それらの患者のうち15人は、正常な認知を示すMMSEスコア(MMSE 28)を有したが、残りの28人の患者は、軽度の障害(18~23のスコア、n=11)又は重度の認知障害(9~17のスコア、n=17)を示すMMSEスコアを有した。ADAS-cog検査で有意な認知障害を伴わない(p<0.05)43人の臨床的に診断されたAD患者で、MMSEスコア(正常、軽度又は重度の認知障害)が有意に異なる代謝産物について選択するために、F検定を用いた。23個の代謝産物が、この基準を満たした(表8に示す)。これらは全て、2つの集団の間で統計学的に異なる特徴であり、したがって、潜在的な診断有用性を有する。これらの特徴は、それらの正確な質量及び分析モードによって記載され、これらは、共同で、各代謝産物の推定される分子式並びに化学的特性(例えば極性及び推定される官能基)を提供するのに十分である。

20

【0200】

23個の代謝産物からの、その全ては減少することが観察された4個の代謝産物の最適なサブセットを、主成分分析(PCA、Principal Components Analysis)を用いて選択した。群間で最大の分離を生じさせることができた4個の代謝産物は、565.3394、569.369、801.555、857.6186であった。これらの代謝産物は、表8でアスタリスクによって示され、MMSEでの認知障害と関連する4代謝産物バイオマ―パネルを表す。代謝産物の第2のセットが認知障害と関連するという事実は、ADAS-cogが特異的に測定しない他の1つ又はいくつかの認知状態に対してMMSEが特異的でなければならないことを示唆する。

30

【0201】

したがって、合計3つの4バイオマ―パネルを136人の患者に適用して彼らを8つのカテゴリーの1つに分類することができ、それは、同時に、AD病状の存在(バイオマ―699.5198、723.5195、723.5997、751.5555)、ADAS-cogによる認知障害の存在(541.3432、569.3687、803.568、886.5582)、及びMMSEによる認知障害の存在(565.3394、569.369、801.555、857.6186)を示す。0/1バイナリーモデルを用いると、認知障害及びAD病状のないことを示す「000」からMMSE及びADAS-cog障害並びにAD病状を示す「111」までの3桁コードを用いて、各患者を標識することができる。表9は、8つのカテゴリーへの患者試料の分離を示す。

40

【0202】

3つの4バイオマ―パネルを個々に代謝産物アレイに適用し、PCAプロットで最大の分離を示した患者を選択した。これらの患者を選択した理由は、彼らが異なる3群[AD(n=20)対非AD病状(n=20)、高ADASスコア(n=20)対低ADASスコア(n=12)、MMSEスコア上の認知障害(n=20)対MMSEスコア上の

50

正常な認知 (  $n = 20$  ) ] の間の最良の識別子であったからである。異なる臨床群の間でスチューデントの  $t$  検定を実施した (  $p < 0.05$  )。AD 対非 AD 病状の  $p$  値基準を満たした 116 個の代謝産物を、表 10 に記載する。表 11 は、高 ADAS スコア対低 ADAS スコアの  $p$  値基準を満たした 124 個の代謝産物を記載し、表 12 は、MMSE 上の障害スコア及び MMSE 上の正常な認知の  $p$  値基準を満たした 344 個の代謝産物のリストを含む。

#### 【0203】

ADAS-cog 及び MMSE 神経心理学的検査は、行動、見当識、記憶及び言語能力に関連する認知エラーを測定する。したがって、ADAS-cog スコア及び / 又は MMSE と関連するバイオマーカーが、なじみの薄いシーケンスを考案、組織化及び開始する能力、自己及び環境の認識、並びに記憶及び言語能力と関係することを示唆することは、理にかなっている。このように、これらのバイオマーカーは、認知症と関連する認知障害に限定されず、むしろ、任意の種類 of 行動、見当識、記憶及び / 又は言語上の欠陥をもたらす任意の状態が、生体試料中で類似した減少を示すであろう。

10

#### 【0204】

この発見のために用いた試料セット ( 136 個体 ) は微々たるものではなく、様々な民族的及び地理的背景の個体並びに様々な年齢及び健康状態の個体を含んだ。したがって、これらの知見が一般認知症集団を代表すると予想する、強固な理由がある。

#### 【0205】

B. CSF バイオマーカー。

20

#### 【0206】

CSF 試料で、臨床的に診断された AD 患者と臨床的に診断された非 AD 患者との間で異なる代謝産物について選択するために、スチューデントの  $t$  検定を用いた (  $p < 0.05$  )。42 個の代謝産物が、この基準を満たした ( 表 13 に示す )。これらの代謝産物は、2つの集団の間で統計学的に異なり、したがって、潜在的な診断有用性を有する。これらの代謝産物は、それらの正確な質量及び分析モードによって記載され、これらは、共同で、各代謝産物の推定される分子式並びに化学的特性 ( 例えば極性及び推定される官能基 ) を提供するのに十分である。

#### 【0207】

上の 42 個の代謝産物から、12 個の代謝産物の最適なサブセットを選択した。これらの代謝産物は、2つの群の間で最大の統計的差を有した (  $p < 0.01$  )。各群で、試料の少なくとも 60% ( 臨床的に診断された AD では 4 / 6、臨床的に診断された非 AD では 3 / 5 ) で検出されなかった代謝産物は除外した。パネルは、質量 207.0822、275.8712、371.7311、373.728、432.1532、485.5603、487.6482、562.46、622.2539、640.2637、730.6493、742.2972 を含む。これらは実質量であるが、当業者は、 $\pm 5$  ppm の差が同じ代謝産物を指し示すことを認めるであろう。

30

#### 【0208】

12 バイオマーカーパネルを、診断未確定患者からの 5 個の CSF 試料を用いて検査した。試料に関して入手できる唯一の情報、対象の年齢、性別及び個体が認知欠陥を有するかどうかであった。12 バイオマーカーパネルが正しい場合、対象は、AD 認知症、非 AD 認知症を有するか又は正常と診断することができた。診断未確定患者によって提供された 5 個の CSF 試料から、1つは非 AD 認知症と、2つは AD 認知症と、2つは正常と診断された。2人の健常人は、ミニ精神状態検査 ( MMSE ) スコアが示すように、認知障害を有さなかった。したがって、12 個の代謝産物の特性セットを用いて、AD 及び非 AD の認知症を診断することが可能であった。

40

#### 【0209】

2つの異なる臨床群の 12 個のバイオマーカーの平均  $\pm$  SEM を表す棒グラフを、図 3 に示す。かなりの認知障害を伴う非 AD 認知症と比較して、かなりの認知障害を伴う AD 患者は、以下のように記述することができる。

50

- a . バイオマーカー 2 0 7 . 0 8 2 2 - 増加
- b . バイオマーカー 2 7 5 . 8 7 1 2 - 減少
- c . バイオマーカー 3 7 1 . 7 3 1 1 - 減少
- d . バイオマーカー 3 7 3 . 7 2 8 - 減少
- e . バイオマーカー 4 3 2 . 1 5 3 2 - 増加
- f . バイオマーカー 4 8 5 . 5 6 0 3 - 減少
- g . バイオマーカー 4 8 7 . 6 4 8 2 - 減少
- h . バイオマーカー 5 6 2 . 4 6 - 増加
- i . バイオマーカー 6 2 2 . 2 5 3 9 - 増加
- j . バイオマーカー 6 4 0 . 2 6 3 7 - 増加
- k . バイオマーカー 7 3 0 . 6 4 9 3 - 増加
- l . バイオマーカー 7 4 2 . 2 9 7 2 - 増加

10

## 【 0 2 1 0 】

これらの結果に基づいて、臨床的に診断された非 A D 及び A D 患者の C S F の間で、明瞭な区別がなされた。したがって、そのような知見は、A D 認知症を非 A D 認知症から識別及び区別することを可能にし、本出願で記載される C S F での認知症診断検査の基礎をなすことができる。これらの知見は、一般認知症集団を代表すると予想される。

## 【 0 2 1 1 】

非標的型の F T M S ベースのプラットフォームを、血清及び C S F での最適代謝産物の識別及び選択で用いたが、他の M S ベースのプラットフォーム、E L I S A、比色アッセイなどを含む他の分子の事後検出方法を、分子の検出のために用いることができる。

20

## 【 実施例 2 】

## 【 0 2 1 2 】

発見された代謝産物の独立した確認方法

A . 血清バイオマーカー

## 【 0 2 1 3 】

F T M S 法を用いて発見された 8 個の診断代謝産物の、非認知症の正常血清及び臨床的に診断された A D 血清の間での強度差を検査するために、独立した質量分析方法を用いた。8 個の代表的な臨床的に診断された A D 試料抽出物及び 8 個の代表的な非認知症対照試料抽出物を、ABI Q-Star 質量分析計に連結した HP 1100 高性能液体クロマトグラフィーを用いて LC - M S によって分析した。

30

## 【 0 2 1 4 】

5 個の臨床的に診断された A D 及び非認知症の生存対照試料抽出物からの水性分画を窒素ガスの下で蒸発させ、1 0 0 μ L のメタノール：水：蟻酸 ( 5 : 9 4 . 9 : 0 . 1 ) で再構成した。再構成した試料の 5 μ L をフルスキャンの H P L C ( Agilent Technologies 社 ) ( Metasil AQ 3u を備えた HP 1100、1 0 0 × 2 mm のカラム ) にかき、1 0 μ L を流速 0 . 2 m l / 分の M S / M S にかけた。

## 【 0 2 1 5 】

H P L C からの溶出液を、ターボイオンスプレーイオン ( E S I ) 源を取り付けた ABI Q-Star XL 質量分析計を負のモードで用いて分析した。フルスキャンモードのスクリーン型は飛行時間型 ( T O F ) であり、蓄積時間 1 . 0 0 0 0 秒、質量範囲 5 0 ~ 1 5 0 0 D a、及び継続時間 7 0 分であった。源パラメータは以下の通りであった。イオン源ガス 1 ( G S 1、gas 1 ) 5 5 ; イオン源ガス 2 ( G S 2、gas 2 ) 9 0 ; カーテンガス ( C U R、Curtain gas ) 4 0 ; ネブライザー流 ( N C、Nebulizer Current ) 0 ; 温度 4 5 0 ; デクラスタリングポテンシャル ( D P、Declustering Potential ) - 5 5 ; フォーカシングポテンシャル ( F P、Focusing Potential ) - 2 6 5 ; デクラスタリングポテンシャル 2 ( D P 2 ) - 1 5。M S / M S モードでは、スクリーン型は生成イオンであり、蓄積時間 1 . 0 0 0 0 秒、スクリーン範囲 5 0 ~ 1 0 0 0 D a、継続時間 7 0 分であった。全ての源パラメータは上と同じであるが、衝突エネルギー ( C E、collision energy ) は - 5 0 V であり、衝突ガス ( C A D、collision gas、窒素 ) は 5 p s i であった。

40

50

## 【0216】

前にFTMSで見出された8個の代謝産物質量の6つを、ABI Q-Star質量分析計で検査した。正確な質量が723.5195及び723.5197である代謝産物は同じ代謝産物であると判定され、正確な質量が886.5582である代謝産物は検出されなかった。したがって、残りの分析のためには6個の代謝産物(699.5198、723.5195、751.5555、541.3432、569.3687、803.568)だけを用いた。

## 【0217】

6個のバイオマーカーの抽出イオンクロマトグラム(EIC)を、図4で示す。上部パネルは8個の非認知症対照のEICを示し、それぞれの下部パネルは8個の臨床的に診断されたADのEICを示す。Q-starの感度はFTMSよりも優れ、非認知症の対照対象及び臨床的に診断されたAD集団の間の、選択されたバイオマーカーのより大きな強度差をもたらす。図5は、FTMS及びQ-Starで検出された、8個の非認知症の対照及び8個の臨床的に診断されたAD試料の6個のバイオマーカーの平均生強度を示す。

10

## 【0218】

B. CSFバイオマーカー

## 【0219】

本発明で記載される代謝産物及び臨床変数とのそれらの関連を、独立した質量分析系を用いてさらに確認する。調査中の臨床変数の間で強度が異なる代謝産物を特定する目的で質量及び強度情報を得るために、様々な群のそれぞれからの代表的な試料抽出物を、HP 1050高性能液体クロマトグラフィー、又はABI Q-Starに連結した同等物、又は同等の質量分析計を用いてLC-MSによって再分析する。

20

## 【実施例3】

## 【0220】

一次代謝産物バイオマーカーの構造解明

代謝産物の構造解明のために用いることができる特性には、正確な質量及び分子式の決定、極性、酸/塩基性質、NMRスペクトル並びにMS/MS又はMS<sup>n</sup>スペクトルが含まれる。これらのデータ、特にMS/MSスペクトルは、特定の代謝産物のフィンガープリントとして用いることができ、完全な構造が決定されているかどうかに関係なく、特定の代謝産物の特異識別子である。

30

## 【0221】

A. 血清バイオマーカー - 構造解明

## 【0222】

1. LC滞留時間。目的の代謝産物を含む抽出物を、上の実施例2で記載のように、C18カラムを用いる逆相LC-MS及びMSによる分析にかけた。表14は、6個の血清代謝産物マーカーそれぞれについて得られた滞留時間及び検出質量を記載する。6個のバイオマーカー全ての滞留時間は、これらのHPLC条件下で約29~42分である。

## 【0223】

2. 抽出条件。抽出条件は、バイオマーカーの化学的性質に関する洞察も提供する。血清中の全8個の代謝産物(実施例1からのもの)を負のモードでイオン化した(3個はAPCIで5個はESIで)、それは、カルボン酸又はリン酸などの酸性部分を含む分子を指し示す。水素原子を失うことができる任意の部分は、負のイオン化モードで検出することができる。代謝産物マーカーの3つは、有機酢酸エチル分画に抽出され(プラスマロゲン代謝産物)、それは、これらの代謝産物が酸性条件下で無極性であることを示し、1つは有機酢酸エチル分画に抽出、乾燥され、ブタノール中に再懸濁されたが、それは、この代謝産物(プラスマロゲン代謝産物)が酸性条件下で無極性であることを示す。代謝産物のうちの4つ(ホスファチジルコリン関連代謝産物)は有機分画に抽出せず、むしろ、水メタノール/水酸化アンモニウム分画に残り、それは、これらの代謝産物が非常に極性であることを示す。

40

## 【0224】

50

3. MS/MS スペクトル。最高の診断の能力を有すると特定された6個の血清代謝産物は、衝突誘発性解離 (CID) を用いる MS/MS 断片化を受けた。所与分子の構造は、その分子に特異的である (人の指紋に相当する)、既定条件下での特異断片化パターンを決定する。分子構造のわずかな変化でさえ、異なる断片化パターンをもたらすことができる。分子同一性のフィンガープリントを提供することに加えて、CIDによって生成される断片は、分子構造に関する洞察を得るために、及び、非常に特異的なハイスループット定量検出法を生成するために用いることができる (例としては、(Hager, J.W., et al., High-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry with a new quadrupole/linear ion trap instrument. J Chromatogr A, 2003. 1020(1): p. 3-9.、Hopfgartner, G., et al., Triple quadrupole linear ion trap mass spectrometer for the analysis of small molecules and macromolecules. J Mass Spectrom, 2004. 39(8): p. 845-55.、Xia, Y.Q., et al., Use of a quadrupole linear ion trap mass spectrometer in metabolite identification and bioanalysis. Rapid Commun Mass Spectrom, 2003. 17(11): p. 1137-45.、Zhang, M.Y., et al., Hybrid triple quadrupole-linear ion trap mass spectrometry in fragmentation mechanism studies: application to structure elucidation of buspirone and one of its metabolites. J Mass Spectrom, 2005. 40(8): p. 1017-1029.) を参照)。図6~11は、6個のマーカーのそれぞれの-50Vの衝突エネルギー (CE) 電圧でのMS/MSスペクトルを示す。

#### 【0225】

次に、各マーカーの表 (表15~17) で示すように、ADAS-cogスコアに固有の代謝産物の各断片イオンの推定される式を計算するために、各親質量のCID MS/MS から得られた質量を用いた。断片化データに固有の情報は各代謝産物に高度に特異的及び説明的であり、それは、各分子について構造に関する洞察を得るために用いることができる。全てのパラメータを前述のようにし、衝突ガスとして5psiの窒素を用い、-50ボルトの衝突エネルギー (CE) 設定を用いて、ABI-Q Star XLでMS/MSを実施した。

#### 【0226】

断片化パターン及び質量に基づいて、ADAS-cogスコアに固有の代謝産物マーカーに、ホスファチジルコリン関連骨格を有する構造を割り当てた。CID MS/MS から、ADAS-cogスコアに固有の3つの代謝産物 (正確な中性質量が、541.3432、569.3687、803.568のもの) の分子式は、それぞれ  $C_{25}H_{51}NO_9P$ 、 $C_{27}H_{55}NO_9P$  及び  $C_{43}H_{81}NO_{10}P$  と決定された。それらの構造を、図12~14に示す。さらなるマーカーの推定される構造を、図15に示す。

#### 【0227】

正確な中性質量が751.5555、699.5198及び723.5195である、AD病状に特異的な3つの代謝産物を、FT-ICRMS及びLC/MS手法を用いて、また、HRAPCI-MS及びMS/MS分光分析によって分析した。各代謝産物マーカーの断片化パターンから決定される娘イオンを、図16~18に示す。分子式は、それぞれ  $C_{43}H_{78}NO_7P$ 、 $C_{39}H_{74}NO_7P$  及び  $C_{41}H_{74}NO_7P$  と決定された。断片化パターン及び質量に基づいて、AD病状に固有の代謝産物マーカーに、エタノールアミンプラスマロゲン骨格を有する構造を割り当てた。

#### 【0228】

751.5555代謝産物 ( $C_{43}H_{78}NO_7P$ ) については、負イオン化条件のために、測定されたHRAPCI-MS  $m/z$  は、750.5482 ([M-H]<sup>-</sup>、 $C_{43}H_{77}NO_7P$  の計算値750.5477) であった。測定されたMS/MS断片質量 (MS/MS  $m/z$ ) の相対強度は、以下の通りであった。750 ([M-H]<sup>-</sup>、25%)、482 (1%)、464 (12%)、446 (5%)、329 (8%)、303 (100%)、259 (12%)、205 (8%)、140 (8%)。MS/MS断片を、図16に示す。 $m/z$  303の強いMS/MS断片イオン、及び、ケトンとしての  $s_n - 2$  アシル基 ( $m/z$  464) の損失、小さいものの  $s_n - 1$  ビニルエーテル側鎖 ( $m$

10

20

30

40

50

/ z 4 8 2 ) の損失による他の断片イオン、並びにホスホエタノールアミン ( m / z 1 4 0 ) による断片イオンは、代謝産物が、s n - 2 位置のアラキドン酸を有するプラスメニルホスファチジルエタノールアミン型の分子であることを示した。これらの結果に基づいて、7 5 1 . 5 5 5 5 代謝産物の構造は、1 - O - 1 ' - ( Z ) - オクタデセニル - 2 - アラキドイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミンと判明した。これは、それらの LC / MS 及び MS / MS スペクトルデータの比較によって確認された ( 図 1 9 ) 。

【 0 2 2 9 】

分子式  $C_{39}H_{74}NO_7P$  ( 中性質量 6 9 9 . 5 1 9 8 ) 及び  $C_{41}H_{74}NO_7P$  ( 中性質量 7 2 3 . 5 1 9 5 ) を有する 2 つの残りの代謝産物は、LC / MS で 7 5 1 . 5 5 5 5 代謝産物と同時溶出することが分かった。代謝産物の MS / MS 断片イオン及び断片化パターンは、7 5 1 . 5 5 5 5 代謝産物のそれらと類似していた。

10

【 0 2 3 0 】

6 9 9 . 5 1 9 8 代謝産物については、測定された H R A P C I - M S m / z は、6 9 8 . 5 1 2 5 ( [ M - H ] - 、  $C_{39}H_{73}NO_7P$  の計算値 6 9 8 . 5 1 3 0 ) であった。測定された MS / MS m / z の相対強度は、以下の通りであった。6 9 8 ( [ M - H ] - 、 8 % ) 、 5 3 6 ( 4 % ) 、 2 7 9 ( 1 0 0 % ) 、 2 5 5 ( 1 5 % ) 、 1 1 9 ( 1 0 % ) 。 MS / MS 断片を、図 1 7 に示す。これらの結果及び 7 5 1 . 5 5 5 5 代謝産物とのその構造類似性に基づき、6 9 9 . 5 1 9 8 代謝産物の構造は、1 - O - 1 ' - ( Z ) - ヘキサデセニル - 2 - リノレイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミンと決定された。

20

【 0 2 3 1 】

7 2 3 . 5 1 9 5 代謝産物については、測定された H R A P C I - M S m / z は、7 2 2 . 5 1 2 4 ( [ M - H ] - 、  $C_{41}H_{73}NO_7P$  の計算値 7 2 2 . 5 1 3 0 ) であった。測定された MS / MS m / z の相対強度は、以下の通りであった。7 2 2 ( [ M - H ] - 、 1 2 % ) 、 4 8 2 ( 1 % ) 、 4 3 6 ( 1 5 % ) 、 4 1 8 ( 6 % ) 、 3 0 3 ( 1 0 0 % ) 、 2 7 9 ( 6 % ) 、 2 5 9 ( 1 5 % ) 、 2 5 5 ( 1 0 % ) 、 2 0 5 ( 4 % ) 、 1 4 0 ( 5 % ) 。 MS / MS 断片を、図 1 8 に示す。これらの結果及び 7 5 1 . 5 5 5 5 代謝産物とのその構造類似性に基づき、7 2 3 . 5 1 9 5 代謝産物の構造は、1 - O - 1 ' - ( Z ) - ヘキサデセニル - 2 - アラキドイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミンと提案された。

30

【 0 2 3 2 】

4 . NMR スペクトル。MS / MS 断片化は、代謝産物に関する非常に特異的で記述的な情報を提供する。しかし、核磁気共鳴 ( NMR ) は、代謝産物の構造を解明し、確認する際に役立つことができる。NMR 分析技術は質量分析技術よりも一般的に感度が低いので、HPLC に複数の注入を実施して、目的代謝産物に対応する滞留時間ウィンドウを収集、併合する。次に、合わせた抽出物を蒸発乾燥させ、NMR 分析のために適当な溶媒で再構成する。

【 0 2 3 3 】

複数の NMR 技術及び機器を利用でき、例えば、NMR スペクトルデータは、目的代謝産物のクロマトグラフィー分離及び精製の後、低温プローブを備えた Bruker Avance 社製 6 0 0 MHz 分光器で記録される。 $^1H$  NMR、 $^{13}C$  NMR、*noe-difference spec*、並びに異核多重量子相関 ( HMQC、heteronuclear multiple quantum correlation ) 及び異核多重結合相関 ( HMB C、heteronuclear multiple bond correlation ) のような 2 次元 NMR 技術が、バイオマーカーの構造解明研究のために用いられる。

40

【 0 2 3 4 】

B . C S F バイオマーカー

【 0 2 3 5 】

1 2 個の C S F 代謝産物マーカーの構造特性 ( LC 滞留時間、抽出条件、MS / MS 断片 ) を、上で詳述されているのと同様に決定する。

【 実施例 4 】

50

## 【0236】

血清中エタノールアミンリン脂質の特性評価

A D病状に特異的な代謝産物マーカーはエタノールアミンプラスマロゲン骨格を有するという事実に基づいて、他の血清プラスマロゲンがA Dの指標となることができるかどうかについて、さらに調査した。血清中のエタノールアミンリン脂質のこの特性評価は、質量分析検出器と組み合わせたクロマトグラフィー法を用いて実施した。

## 【0237】

クロマトグラフィーを含むMS/MS適用及び実験については、Agilent 1100HPLCシステムを、Applied Biosystems QSTAR XL質量分析計と組み合わせて用いた。Agilent Zorbax RX-SIL (4.6 × 150 mm、5 μm) カラムを、順相クロマトグラフィーのために用いた。条件には、実行時間が合計15分の、1.0 ml/分の流速でのアイソクラチック移動相 (55:40:5のイソプロパノール:ヘキサン:H<sub>2</sub>O) が含まれた。カラムを、35 °Cに加熱した。試料注入量は、10 μlであった。試料の有機溶媒抽出物 (酢酸エチル) を、窒素ガスの下で蒸発乾燥させ、注入前に残留物をイソプロパノール:ヘキサン:H<sub>2</sub>Oが55:40:5の溶液100 μLで再構成した。

10

## 【0238】

QSTAR XL機器に、負のモードで作動するAPCI (加熱したネブライザー) 源を取り付けた。主な機器パラメータの値は、DP、-60; FPI、-265; DP2、-15; GS1、75; GS2、15; CUR、30; NC、-3; TEM、400; スキャン範囲、50~1500 amu; 蓄積時間、1秒であった。

20

## 【0239】

3つのクラスのエタノールアミンリン脂質は、ジアシル (本明細書ではPt d Etとも称す)、アルキルアシル (本明細書ではプラスマニルとも称す) 又はアルケニルアシル (本明細書ではEt n Pl若しくはプラスメニルとも称す) と記載される。エタノールアミンリン脂質の様々な基本構造は、本明細書で用いる標準的な命名法と一緒に図20で示す。表18は、現在特定され、特に関心のある、プラスマニル及びプラスメニルのエタノールアミンリン脂質 (M5~M24) のリストを示す。

## 【0240】

図21~32は、血清中に検出された、選択された代謝産物に関する構造情報を示す。これらの図は、選択された分子の滞留時間、MS/MS断片化パターン及び推定される構造を例示する。これらの分子の間の保存されたMS/MS断片化機構のために、理論上のMS/MS移行は、親イオン質量及びs n - 1若しくはs n - 2位置の部分の断片質量の組合せを用いることによって、任意のエタノールアミンリン脂質について決定することができる。

30

## 【実施例5】

## 【0241】

ハイスルーブット市販方法の開発

A D認知症及び非A D認知症状態の鑑別診断のための、ハイスルーブット方法を確立した。

## 【0242】

ハイスルーブットスクリーニング (HTS、high throughput screening) を、Agilent 1100 LCシステムに連結したリニアイオントラップ質量分析計 (Q-trap 4000、Applied Biosystems社製) で実施した。試料は、15 μLの内部標準 (5 μg/mLの (24~13C) コール酸のメタノール溶液) を、各試料の120 μLの酢酸エチル分画に加えることによって調製した。100 μLの試料をフローインジェクション分析 (FIA、flow injection analysis) によって注入し、負のAPCIモードで監視した。本方法は、各代謝産物及び1つの内部標準の1つの親/娘移行の多重反応監視 (MRM、multiple reaction monitoring) スキャンモードに基づいた。各移行は、70 msの間スキャンし、総周期時間は2.475秒であった。アイソクラチックなEtOAcの10%メタノール溶液抽出を、360 μL/分の流速で1分間実施した。源パラメータは以下の通りに設定した。

40

50

CUR: 10.0、CAD: 8、NC: -4.0、TEM: 400、GS1: 30、GS2: 50、インターフェースヒーターはオンにした。化合物パラメータは、以下の通りに設定した。DP: -120.0、EP: -10、NC: -4.0、CE: -40、CXP: -15。図33は、一定濃度の内部標準(24~13C)-コール酸を維持しながら正常な血清試料を希釈することによって生成したEt n P 1 16:0/22:6のための、この方法の代表的な標準曲線を例示する。

【実施例6】

【0243】

エタノールアミンリン脂質の血清レベルに及ぼす加齢及び認知症程度の影響  
様々なレベルの認知症を有する40~95歳の752人の対象におけるエタノールアミンリン脂質の血清レベルに及ぼす加齢及び認知症程度の影響を調査した。対象コホートに関する臨床データを、表19に示す。

10

【0244】

年齢の影響を、認知症を起こしていない、認知状態が未検査の一組の年齢30~95歳の対象を用いて評価した。対象を、彼らの年代(30代、40代、50代、60代及び70歳)に基づいて、5つのサブグループの1つに分けた。40~49歳のコホートは、この年齢での低い認知症発生率のために、前認知症標準群として用いた。目的代謝産物(表18を参照)を、実施例5で記載のハイスループット方法を用いて測定した。

【0245】

認知症程度の影響は、68人の認知的に確認された非認知症の対象(MMSE 28)、現時点でSDAT(ADAS-cogが6~70、MMSEが0~26)と診断された256人の対象、20人の死後確認されたSDAT、及び20人の死後確認された対照が含まれた、56~95歳の対象で判定した。対象を、彼らのMMSEスコア[28=認知的に正常]又は彼らのADAS-cogスコア[5~19=低い認知障害)、20~39=中程度、40~70=重度]に基づいて、4つの認知症サブグループの1つに分類した。

20

【0246】

6A. エタノールアミンリン脂質の絶対レベル

【0247】

女性だけがEt n P 1の年齢関連の減少を示したという点で、かなりの性別偏りが観察された。男性及び女性の遊離ドコサヘキサエン酸(DHA、遊離22:6、M25)は、40~49歳のコホートと比較して、50~59歳、60~69歳及び70+コホートで有意に増加した。しかし、男性だけが、16:0/22:6-Et n P 1(M19)及び18:0/22:6-Et n P 1(M24)の同時増加を示した(男性については表20~21を、女性については表22~23を参照)。これらのデータは、女性において、DHAのEt n P 1へのパッケージングの際に年齢関連の機能障害がある可能性を示す。この性差により、非常に高齢の女性における認知症の発生率の増加を説明することができる(Fiehn, O., et al. Metabolite profiling for plant functional genomics. Nat Biotechnol, 2000. 18(11): p. 1157-61.)。

30

【0248】

男性及び女性において、全ての認知症サブグループのEt n P 1の大半は、認知対照と比較して有意に減少した。男性及び女性において、遊離DHA(M25)は、重度認知症の対象だけで有意に減少した。女性において、18:2を含むEt n P 1の両方が、軽度又は中程度の認知症の女性に対して重度認知症の対象で有意に低く、16:0/20:4(M17)が軽度の群に対して重度の群で低かった点で、認知症の影響は3つのEt n P 1(16:0/18:2(M16)、18:0/18:2(M21)及び16:0/20:4(M17))で観察された(表24~26を参照)。男性においては、遊離DHA(M25)が軽度の群に対して中程度の群、及び、中程度の群に対して重度の群で減少し、16:0/22:6(M19)が軽度の群に対して重度の群で減少した点で、認知症の影響はDHA(M25)及び16:0/22:6(M19)で観察された(表27~29を参

40

50

照)。これらの結果は、ADにおける進行性の認知能低下が、両性で僅かに異なって現れることを示す。

【0249】

脳白質は18:1を含むEt n P 1及び18:2を含むEt n P 1を主に含み、20:4を含むEt n P 1及び22:6を含むEt n P 1のレベルは低いが、灰白質は有意により高いレベルの20:4を含むEt n P 1及び22:6を含むEt n P 1を含む(Cummings, J.L., Kaufer, D. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited. Neurology, 1996. 47(4): p. 876-83.)。女性においては、認知症の進行は白質(18:2)及び灰白質(20:4)のEt n P 1に同等に影響を及ぼすようであるが、男性においては、主に灰白質(22:6)Et n P 1がより大きな影響を受けるようである。

10

【0250】

病理確認をした20人のAD対象及び最小限のアミロイド沈着を有する20人の対象からの死後収集血清試料も、分析した。灰白質及び白質のEt n P 1は、年齢を合致させた対照と比較して、死後確認ADで有意に減少していた(表30及び31を参照)。

【0251】

6B. エタノールアミンリン脂質の相対レベル

【0252】

16:0/18:0 P t d E t (M01)を有する各エタノールアミンリン脂質のレベルの間で比率を得るために、上で収集したデータを再分析した。このようなエタノールアミンリン脂質レベルの測定は、絶対レベルの測定よりも安定で再現性がある。さらに、16:0/18:0 P t d E t (M01)は本来全ての試料に存在し、疾病状態の間で異なることはあまりないようなので、この手法は、試料間の変動(取扱い、抽出、その他によるもの)を最小化する。

20

【0253】

得られた結果は、6Aで得られた観察及び結論をさらに支持する。性的偏りはEt n P 1の年齢関連の減少に関してであり、M01に対する比率が測定されたデータで明らかであった(男性については表32~33を、女性については表34~35を参照)。認知障害の重症度に関する同じ傾向も観察された(男性については表36~38を、女性については表39~41を参照)。さらに、死後血清試料の病理結果は、類似した傾向を示す(表42及び43)。

30

【0254】

Et n P 1の絶対レベル及びM01に対するEt n P 1の比率は、両方とも認知症の有意な影響を示した。8つのEt n P 1(16:0/18:1(M15)、16:0/18:2(M16)、16:0/20:4(M17)、16:0/22:6(M19)、18:0/18:1(M20)、18:0/18:2(M21)、18:0/20:4(M22)、18:0/22:6(M24))全てのEt n P 1対M01比は、軽度群と比較して重度認知症群で有意に低く、8つのうちの6つは、中程度の群と比較して重度の群で有意に低かった

【実施例7】

【0255】

灰白質及び白質スコア分布

白質及び灰白質特異Et n P 1スコアリングシステムを開発し、それによって、各対象の各Et n P 1をそれらのそれぞれの性特異認知正常平均に標準化し、log<sub>2</sub>変換し、平均を中心にした。各対象の白質スコアを、そのようなプラスメニル16:0/18:1(M15)、16:0/18:2(M16)、18:0/18:1(M20)及び18:0/18:2(M21)Et n P 1の最低値とし、彼らの灰白質スコアを、プラスメニル16:0/20:4(M17)、16:0/22:6(M19)、18:0/20:4(M22)及び18:0/22:6(M24)Et n P 1の最低値とした。

40

【0256】

50

これらの簡略化されたスコアは、灰白質及び白質両方の E t n P l が A D の全ての段階で減少すること（図 3 9）、並びに、死後確認 A D におけるレベルが両性の重度認知症対象におけるレベルに非常に合致することを明らかにした（表 4 4 ~ 4 5）。様々なレベルの認知症の対象における横断的白質及び灰白質のスコア分布は、母平均の認知症依存性変動を明らかに示した（表 4 6 ~ 4 7）。白質及び灰白質スコアに及ぼす年齢の影響も、測定された（表 4 8 ~ 4 9）。これは、灰白質 E t n P l の血清レベルの変化が白質の変化に先行することがあり、おそらく、A D の初期危険因子である可能性を示した。そのような横断データでは、対象間のベースライン変動は説明されない。これらのスコアの個々の長期的な軌跡により、さもなければ健康で非認知症の対象で、A D の初期リスクをより正確に検出することができる。

10

## 【 0 2 5 7 】

これらのスコアに基づき、リスクの予測を男女の対象で実施することができ（表 4 9 ~ 5 0）、そこでは、約 2 0 ~ 3 0 % の認知正常対象が中間の若しくは高いリスクとして分類されるカットオフ値が用いられる。このカットオフ値を用いて、対象の白質及び灰白質スコアを評価する。対象の検査結果が両スコアで正常であるならば、対象は低リスクにあると考えられる。対象の検査結果がスコアの 1 つで陽性であるならば、対象は中間のリスクにあると考えられ、対象が両スコアで陽性であるならば、対象は高リスクにあると考えられる。

## 【 実施例 8 】

## 【 0 2 5 8 】

20

男女併合対象における認知症重症度及び A D 病状の血清 E t n P l レベルに及ぼす影響  
認知症程度の影響は、6 8 人の認知的に確認された非認知症の対象（M M S E 2 8）及び、現時点で A D（A D A S - c o g が 6 ~ 7 0、M M S E が 0 ~ 2 6）と診断された 2 5 6 人の対象が含まれた、5 6 ~ 9 5 歳の 3 2 4 人（女性 1 7 6 人、男性 1 4 8 人）の対象で判定した。A D 病状の影響は、2 0 人の死後確認された A D 及び 1 9 人の対照対象から収集した血清試料を用いて判定した（表 1 9）。対象を、彼らの M M S E スコア [ 2 8 = 認知的に正常 ] 又は彼らの A D A S - c o g スコア [ 5 ~ 1 9 = 低い認知障害、2 0 ~ 3 9 = 中程度、4 0 ~ 7 0 = 重度 ] に基づいて、4 つの認知症重症度コホートの 1 つに分類した。

## 【 0 2 5 9 】

30

1 6 : 0 / 1 8 : 1 ( M 1 5 )、1 6 : 0 / 1 8 : 2 ( M 1 6 )、1 6 : 0 / 2 0 : 4 ( M 1 7 )、1 6 : 0 / 2 2 : 6 ( M 1 9 )、1 8 : 0 / 1 8 : 1 ( M 2 0 )、1 8 : 0 / 1 8 : 2 ( M 2 1 )、1 8 : 0 / 2 0 : 4 ( M 2 2 )、1 8 : 0 / 2 2 : 6 ( M 2 4 ) の E t n P l、遊離ドコサヘキサエン酸（D H A、遊離 2 2 : 6、M 2 5）、及びホスファチジルエタノールアミン（P t d E t）1 6 : 0 / 1 8 : 0 ( D 1 6 : 0 / 1 8 : 0 M 0 1 ) の平均血清レベルを、各群について測定した（図 3 4）。全認知症サブグループの 8 つ全ての E t n P l は、認知対照と比較して有意に減少することが観察された（2 4 の対比較、t 検定 p 値 2 . 6 e - 2 ~ 2 . 0 e - 1 0、中央値 = 3 . 9 e - 5）。遊離の D H A ( M 2 5 ) は、中程度及び重度認知症の対象で有意に減少した（p < 0 . 0 5）。8 つ全ての E t n P l は、年齢を合致させた対照と比較して、死後確認 S D A T でも有意に減少していた。D 1 6 : 0 / 1 8 : 0 ( M 0 1 ) レベル、非プラスマロゲンリン脂質は、異なる認知症コホートにわたって不変であった。

40

## 【 実施例 9 】

## 【 0 2 6 0 】

認知症重症度の関数としての人口分布

E t n P l 1 6 : 0 / 2 2 : 6 ( M 1 9 ) 対 P t d E t 1 6 : 0 / 1 8 : 0 の比率 ( M 0 1 ) ( D H A - E t n P l ) は、最も強い全体的な性別非依存性の認知症影響を示したので（表 3 8、4 1）、以降の全ての人口分布及び比較のために用いた。この比率を用いた重要な比較の概要を、表 5 2 に記載する。次に、この比率を l o g ( 2 ) 変換し、認知障害が進行する各コホートの集団ヒストグラムを作成するために用いた（図 3 5）。

50

カットオフ値は、Bennett et al (非特許文献35)の知見に基づいて選択した(すなわち、CN群の約30%がADとして検出されること)(図35、点線)。このカットオフを用いて、軽度、中程度及び重度の認知症の対象のそれぞれ63%、79%及び83%が、その後ADとして分類された。

#### 【0261】

ADでこれらの分布をA病状の既知の分布と比較するために、4つの前向き病理研究(Polvikoski, T., et al. Prevalence of Alzheimer's disease in very elderly people: a prospective neuropathological study. Neurology, 2001. 56: p. 1690-6.、非特許文献35~37)の結果を併合し、Aは各集団で正規分布すると仮定して、認知症及び非認知症の集団におけるA病状の理論上の人口分布を生成した(図36A)。これらの研究から、臨床的に診断されたAD対象のわずか71%(140人/198人)が死亡時にAD病状を有し、認知正常対象の32%(87人/268人)が死亡時にADの神経病理学的基準を満たすことが報告された。我々の認知検査した対象の全てからのデータを合わせた場合、彼らの血清Et n P lレベルに基づき、非認知症集団の32%(22人/68人)及び認知症集団の75%(192人/256人)がAD陽性と分類された(図36B)。この比較は、観察された22:6含有Et n P l減少の分布が、認知症及び非認知症の対象でのAD病状の理論的分布に完全に合致することを明らかにした。

#### 【実施例10】

#### 【0262】

疾患進行及び血清Et n P l減少の線形外挿

臨床的に診断されたAD集団においてEt n P lの減少及び認知症の増加の間に相関が存在するかどうかを調査するために、各認知症コホートの22:6含有Et n P lの平均レベル(CNに標準化したもの)及びこれら3つのコホートのそれぞれの平均ADAS-cogスコアを用いて、線形回帰分析を実施した(図37)。3つの認知症コホートの22:6含有Et n P lの平均レベル及び平均ADAS-cogスコアの間に、非常に高い相関が観察された( $r^2 = 0.99$ )。しかし、この線形の減少は、CN群へ外挿されなかった(X対CN)。1年に7.5ADAS-cog単位のADの臨床的進行を仮定すると、この外挿により、22:6含有Et n P lレベルは、臨床認知障害(ADAS-cog = 15)が明白になる約7年前に低下し始めると予測される。

#### 【実施例11】

#### 【0263】

血清DHA-Et n P lレベルに及ぼす暦年齢の影響

上記予測を実験的に検証することができるかどうかを調査するために、認知状態が未知であるが現時点で認知症と診断されていない209人の対象(男性110人、女性99人、表19)の血清中22:6含有Et n P lレベルを測定し、臨床AD及びCNコホートと比較した(図38)。この分析の結果から、50~59歳のコホートに対して60~69歳のコホートでの、血清中22:6含有Et n P lの有意な減少が明らかになった(図38A)。CN群は平均して13歳年長であったが、CN群に対しても、このコホートは有意に低いレベルを有していた。面白いことに、70~95歳のコホートは、50~59歳のコホート及びCNコホートから有意に異なることはなかったが、SDATコホートよりも有意に高いレベルを有した。

#### 【実施例12】

#### 【0264】

血清DHA-Et n P lレベルで特定される亜母集団

図38Bで示す各年齢群での血清DHA-Et n P lの分布も、検討した。年齢及び認知症状態によって区別した5群(3年齢群、CN及びAD)の人口分布は、3つの異なる集団(P1~P3、図38B)の存在を明らかにする。これらの集団は、下記の通り指定した。P1-AD病状を有し、残りの余力のない対象; P3-AD病状がほとんど又は全くない対象; P2-P3からP1に移行する対象。これらのP2対象は、AD病状を有し、多少のレベルの残存余力を有すると仮定される。

## 【0265】

A D対象は診断から10年未満の平均余命を有し(非特許文献38、39)、低レベルの22:6含有E t n P 1はA D重症度と高度に関連するので、70~95歳のコホートで観察されるP 1対象数の減少は、P 1とP 2又はP 3の間の平均余命の差によるものであろう。P 2の移行的性質は、図7Bの下方の3つのパネルで観察されるように、P 2と比較したP 3に存在する対象の割合の間で異なる比率を検討することで、最もよく示される。これらの3つのコホートは、認知症状態だけが異なる。P 3対P 2比は、確認された認知正常群での3:1(68%対22%)から、認知状態が未知の正常な健康高齢群での1:1(43%対46%)の中間比に、確認された認知症A Dコホートでの0.6:1(25%対40%)に変化する。

10

## 【0266】

全ての引用は、本明細書で参照により組み込まれる。

## 【0267】

本発明は、1又は複数の実施形態に関して記載された。しかし、請求項で定義される本発明の範囲から逸脱することなく、いくつかの変更及び修正を加えることができることは、当業者にとって明らかになる。

## 【0268】

【表 1】

表 1 : 臨床的に診断された A D 患者及び非認知症対照の間で異なる正確な質量の特性 ( $p < 0.05$ 、 $\log_2$  変換)。

検出質量	分析モード	AVG (log2) AD	SEM AD	AVG (log2) 正常	SEM 正常	log(2) 比	P値
723.5197	1204	3.576	0.039	4.350	0.056	0.822	5.09E-19
723.5195	1202	2.186	0.040	2.892	0.052	0.756	4.86E-17
724.5257	1204	2.866	0.032	3.463	0.055	0.828	4.15E-16
749.5367	1202	3.176	0.034	3.714	0.041	0.855	3.82E-15
751.5555	1204	4.575	0.041	5.248	0.060	0.872	1.07E-14
751.5529	1202	3.335	0.036	3.920	0.050	0.851	1.14E-14
752.5564	1202	2.251	0.038	2.836	0.050	0.794	3.13E-14
752.5583	1204	3.472	0.042	4.094	0.061	0.848	6.47E-13
699.5198	1204	2.216	0.038	2.775	0.054	0.799	6.76E-13
750.544	1204	3.279	0.038	3.858	0.063	0.850	1.07E-12
749.5407	1204	4.426	0.039	5.012	0.064	0.883	1.33E-12
541.3432	1102	3.315	0.033	3.798	0.048	0.873	1.42E-12
750.5402	1202	2.192	0.038	2.704	0.044	0.811	2.76E-12
725.5385	1204	2.884	0.043	3.417	0.054	0.844	1.28E-10
569.3687	1102	2.262	0.039	2.724	0.048	0.830	6.22E-10
727.5568	1204	3.518	0.038	3.986	0.060	0.882	1.70E-09
804.5713	1102	4.207	0.042	4.610	0.033	0.913	3.88E-08
803.568	1102	5.432	0.043	5.838	0.035	0.930	7.10E-08
726.5461	1204	2.808	0.032	3.150	0.050	0.892	7.50E-08
827.57	1102	4.151	0.048	4.630	0.062	0.897	9.42E-08
803.5445	1101	5.123	0.055	5.655	0.059	0.906	1.01E-07
555.3102	1102	1.818	0.045	2.240	0.046	0.812	1.27E-07
565.3394	1102	3.480	0.050	3.958	0.055	0.879	1.28E-07
804.5476	1101	4.169	0.056	4.703	0.060	0.887	1.33E-07
828.5737	1102	3.138	0.046	3.590	0.061	0.874	1.89E-07
567.3547	1102	2.822	0.041	3.218	0.054	0.877	2.89E-07
728.5627	1204	2.935	0.033	3.281	0.060	0.895	5.16E-07
817.5377	1102	2.282	0.048	2.712	0.057	0.842	8.85E-07

10

20

30

40

779.5444	1101	6.433	0.053	6.874	0.043	0.936	1.06E-06
780.5474	1101	5.437	0.053	5.875	0.043	0.925	1.28E-06
812.5762	1202	1.659	0.050	2.084	0.058	0.796	2.24E-06
832.6026	1102	3.455	0.041	3.795	0.040	0.910	2.48E-06
811.5732	1202	2.705	0.036	3.027	0.055	0.893	3.40E-06
871.5528	1102	3.068	0.042	3.408	0.040	0.900	3.47E-06
831.5997	1102	4.564	0.042	4.903	0.040	0.931	3.48E-06
793.5386	1102	3.604	0.043	3.950	0.039	0.912	3.50E-06
782.5085	1204	3.401	0.045	3.780	0.055	0.900	3.81E-06
805.5832	1102	4.075	0.047	4.485	0.068	0.909	3.87E-06
781.5617	1101	6.109	0.061	6.610	0.072	0.924	5.14E-06
813.5885	1202	3.012	0.030	3.276	0.048	0.919	6.23E-06
794.5421	1102	2.523	0.042	2.853	0.040	0.885	6.30E-06
814.5917	1202	2.041	0.026	2.289	0.051	0.892	7.46E-06
747.5245	1204	3.473	0.043	3.886	0.090	0.894	9.55E-06
837.5027	1101	3.578	0.045	3.933	0.050	0.910	1.02E-05
782.565	1101	5.083	0.063	5.589	0.078	0.909	1.09E-05
746.5717	1204	3.085	0.031	3.362	0.061	0.918	1.82E-05
829.5856	1102	4.043	0.048	4.398	0.046	0.919	1.85E-05
784.5237	1204	3.310	0.040	3.603	0.037	0.919	1.91E-05
786.5416	1204	3.815	0.035	4.087	0.043	0.933	1.91E-05
760.5216	1204	4.075	0.036	4.347	0.039	0.938	2.11E-05
745.5658	1204	3.937	0.034	4.242	0.068	0.928	2.12E-05
744.5536	1204	4.322	0.034	4.605	0.058	0.939	2.46E-05
783.5672	1101	3.755	0.068	4.259	0.079	0.882	3.48E-05
807.5758	1101	5.736	0.052	6.102	0.047	0.940	3.69E-05
808.5792	1101	4.697	0.052	5.063	0.047	0.928	4.20E-05
743.5471	1204	5.286	0.036	5.579	0.063	0.947	4.94E-05
482.3215	1202	1.971	0.038	2.251	0.062	0.875	0.0001
755.486	1204	3.221	0.047	3.561	0.057	0.905	0.0001
758.5092	1204	4.574	0.033	4.808	0.042	0.951	0.0001
775.5533	1202	2.120	0.044	2.449	0.068	0.866	0.0001
787.5729	1202	1.847	0.040	2.145	0.057	0.861	0.0001
795.5181	1101	2.630	0.059	3.044	0.064	0.864	0.0001
795.555	1102	2.665	0.043	2.986	0.065	0.892	0.0001

10

20

30

40

805.5605	1101	5.414	0.057	5.785	0.048	0.936	0.0001
831.5759	1101	4.297	0.056	4.677	0.060	0.919	0.0001
855.6016	1102	3.538	0.045	3.873	0.065	0.914	0.0001
517.314	1101	5.470	0.038	5.755	0.069	0.951	0.0002
541.3139	1101	4.091	0.053	4.494	0.096	0.910	0.0002
542.3173	1101	2.284	0.055	2.687	0.089	0.850	0.0002
747.5201	1202	1.937	0.051	2.313	0.088	0.838	0.0002
757.4991	1101	3.644	0.065	4.073	0.070	0.895	0.0002
775.5528	1204	3.197	0.045	3.537	0.085	0.904	0.0002
806.5639	1101	4.423	0.057	4.779	0.049	0.926	0.0002
832.5791	1101	3.357	0.055	3.723	0.061	0.902	0.0002
915.5191	1101	2.376	0.051	2.717	0.063	0.874	0.0002
755.5468	1101	2.326	0.064	2.753	0.085	0.845	0.0003
777.553	1202	1.859	0.072	2.384	0.130	0.780	0.0003
829.5604	1101	3.535	0.053	3.875	0.058	0.912	0.0003
518.3174	1101	3.438	0.038	3.717	0.073	0.925	0.0004
731.5464	1101	1.945	0.096	2.600	0.157	0.748	0.0004
757.5626	1101	6.655	0.074	7.108	0.079	0.936	0.0004
758.5656	1101	5.702	0.075	6.160	0.078	0.926	0.0004
759.5779	1101	5.547	0.069	5.997	0.099	0.925	0.0004
760.5811	1101	4.419	0.071	4.886	0.103	0.904	0.0004
768.5539	1204	3.964	0.046	4.279	0.077	0.927	0.0004
748.5287	1204	2.277	0.091	2.820	0.088	0.807	0.0005
783.5148	1204	3.284	0.047	3.574	0.056	0.919	0.0005
821.5712	1102	3.064	0.040	3.304	0.044	0.927	0.0005
523.4679	1203	3.252	0.121	4.011	0.165	0.811	0.0006
781.562	1201	7.364	0.040	7.638	0.071	0.964	0.0006
810.5399	1204	2.835	0.050	3.145	0.066	0.901	0.0006
732.4938	1204	4.249	0.042	4.511	0.057	0.942	0.0007
522.4635	1203	4.713	0.126	5.485	0.176	0.859	0.0008
810.5969	1101	3.957	0.072	4.370	0.080	0.905	0.0009
853.5854	1102	2.626	0.043	2.880	0.052	0.912	0.0009
819.5551	1102	2.394	0.046	2.654	0.046	0.902	0.001
828.5743	1202	5.243	0.058	5.598	0.085	0.936	0.001
478.254	1201	1.584	0.083	1.051	0.148	1.507	0.0011

10

20

30

40

579.5325	1203	4.102	0.089	4.636	0.127	0.885	0.0011
744.4956	1204	3.881	0.039	4.117	0.058	0.943	0.0011
761.5843	1101	2.422	0.065	2.829	0.106	0.856	0.0011
809.5936	1101	4.964	0.070	5.362	0.079	0.926	0.0011
886.5582	1102	3.041	0.037	3.250	0.041	0.936	0.0011
481.3172	1202	3.923	0.039	4.159	0.060	0.943	0.0012
767.5495	1204	5.063	0.049	5.369	0.082	0.943	0.0012
782.5653	1201	6.339	0.043	6.614	0.076	0.959	0.0012
827.5701	1202	6.306	0.063	6.684	0.092	0.943	0.0012
847.5316	1101	2.742	0.059	3.091	0.083	0.887	0.0012
789.5892	1202	1.723	0.036	1.952	0.065	0.883	0.0013
543.3296	1101	3.733	0.044	4.023	0.087	0.928	0.0014
575.2728	1101	2.470	0.043	2.739	0.074	0.902	0.0014
580.5351	1203	1.456	0.127	2.192	0.174	0.664	0.0014
521.4522	1203	2.302	0.131	3.028	0.158	0.760	0.0016
731.4916	1204	5.482	0.046	5.746	0.063	0.954	0.0016
759.5163	1204	4.724	0.042	4.954	0.048	0.954	0.0016
306.2569	1204	2.998	0.046	3.266	0.067	0.918	0.0017
771.5814	1204	4.164	0.036	4.367	0.046	0.954	0.0017
786.5967	1101	4.808	0.074	5.203	0.078	0.924	0.0019
458.2405	1101	1.736	0.040	1.986	0.077	0.874	0.0021
520.4499	1203	3.956	0.112	4.577	0.148	0.864	0.0021
748.5735	1202	3.918	0.035	3.722	0.050	1.053	0.0021
490.3641	1203	1.944	0.092	1.397	0.159	1.391	0.0023
545.3453	1101	3.606	0.051	3.898	0.078	0.925	0.0023
605.5457	1203	5.135	0.068	5.509	0.089	0.932	0.0023
769.5656	1204	3.963	0.038	4.174	0.054	0.950	0.0023
570.3725	1202	2.976	0.032	3.155	0.045	0.943	0.0024
785.5933	1101	5.884	0.074	6.271	0.080	0.938	0.0024
582.2473	1201	3.325	0.096	2.793	0.141	1.191	0.0026
569.369	1202	4.908	0.033	5.089	0.047	0.964	0.0027
784.5811	1101	4.405	0.079	4.817	0.089	0.915	0.0027
811.6096	1101	3.078	0.083	3.511	0.096	0.877	0.0027
590.343	1202	4.025	0.050	4.304	0.076	0.935	0.0028
856.672	1202	2.764	0.038	2.553	0.057	1.082	0.0028

10

20

30

40

833.5932	1101	3.276	0.068	3.608	0.056	0.908	0.003
506.2851	1201	3.142	0.077	2.656	0.165	1.183	0.0031
793.5681	1204	3.155	0.040	3.372	0.055	0.936	0.0031
546.3485	1101	1.999	0.050	2.287	0.089	0.874	0.0036
591.3542	1202	4.045	0.061	4.345	0.058	0.931	0.0037
741.5305	1204	2.931	0.056	3.250	0.102	0.902	0.0042
796.5876	1204	2.634	0.043	2.860	0.062	0.921	0.0042
804.7227	1203	1.842	0.145	2.611	0.220	0.705	0.0044
807.59	1202	2.463	0.045	2.718	0.082	0.906	0.0045
506.3213	1202	2.538	0.040	2.748	0.061	0.923	0.0046
552.5022	1203	3.164	0.088	3.643	0.147	0.869	0.0047
589.3403	1202	5.876	0.056	6.171	0.085	0.952	0.0048
806.5873	1202	4.366	0.047	4.635	0.092	0.942	0.0048
550.4957	1203	6.898	0.096	7.415	0.160	0.930	0.0049
604.5433	1203	6.554	0.069	6.901	0.089	0.950	0.005
805.5839	1202	5.562	0.048	5.841	0.097	0.952	0.0052
551.4986	1203	5.480	0.095	5.988	0.158	0.915	0.0053
743.5469	1202	3.061	0.055	3.348	0.086	0.914	0.0056
541.3435	1202	5.669	0.059	5.974	0.094	0.949	0.0058
183.0661	1101	2.590	0.091	3.015	0.094	0.859	0.006
858.6212	1202	2.707	0.059	2.994	0.074	0.904	0.0061
614.4914	1203	2.779	0.060	2.448	0.114	1.135	0.0062
787.5465	1204	2.675	0.077	3.017	0.054	0.887	0.0062
772.5862	1204	3.287	0.031	3.437	0.042	0.956	0.007
837.5881	1202	2.429	0.027	2.577	0.053	0.942	0.007
509.3493	1202	2.403	0.035	2.579	0.055	0.931	0.0071
529.3167	1202	3.032	0.048	3.265	0.069	0.928	0.0075
564.5134	1203	2.706	0.075	3.075	0.111	0.880	0.0075
566.3434	1202	5.203	0.049	5.436	0.062	0.957	0.0075
833.7571	1203	2.962	0.109	3.507	0.170	0.845	0.0077
631.628	1203	1.795	0.127	2.391	0.161	0.751	0.008
857.6186	1202	3.773	0.058	4.049	0.076	0.932	0.008
858.6861	1202	2.943	0.040	2.756	0.052	1.068	0.0081
519.3321	1101	3.964	0.084	4.382	0.133	0.905	0.0083
685.26	1202	1.771	0.048	1.998	0.063	0.886	0.0083

10

20

30

40

757.5014	1204	3.755	0.048	3.971	0.052	0.946	0.0085
744.55	1202	1.968	0.051	2.222	0.083	0.886	0.0086
671.5723	1204	2.231	0.084	2.604	0.087	0.857	0.0087
304.241	1204	4.887	0.041	5.088	0.066	0.961	0.0092
536.4794	1203	2.320	0.101	2.799	0.143	0.829	0.0093
542.3461	1202	3.873	0.049	4.106	0.074	0.943	0.0095
675.6377	1204	3.953	0.043	4.160	0.066	0.950	0.0098
520.3354	1101	2.240	0.085	2.646	0.130	0.846	0.01
832.7523	1203	3.859	0.107	4.374	0.169	0.882	0.0103
409.0208	1202	2.806	0.035	2.980	0.063	0.942	0.0106
768.5503	1202	1.942	0.076	2.277	0.090	0.853	0.0111
303.1079	1202	5.648	0.034	5.802	0.047	0.973	0.0113
592.3571	1202	2.291	0.063	2.560	0.062	0.895	0.0115
837.718	1204	2.888	0.176	3.662	0.217	0.788	0.0121
832.7492	1204	3.286	0.119	3.848	0.190	0.854	0.0125
832.6037	1202	5.066	0.047	5.274	0.062	0.961	0.013
411.3212	1202	2.868	0.038	3.033	0.048	0.946	0.0134
838.7226	1204	2.313	0.148	2.973	0.206	0.778	0.0136
670.569	1204	3.239	0.061	3.515	0.093	0.921	0.0141
795.5838	1204	3.566	0.046	3.769	0.063	0.946	0.0141
767.547	1202	3.073	0.064	3.358	0.092	0.915	0.0143
305.2438	1204	2.519	0.044	2.719	0.067	0.926	0.0146
505.3229	1202	3.994	0.051	4.222	0.076	0.946	0.0156
803.5677	1202	7.196	0.070	7.502	0.098	0.959	0.0157
711.2577	1202	2.250	0.049	2.454	0.056	0.917	0.0159
827.5448	1101	3.549	0.077	3.873	0.095	0.916	0.016
548.4815	1203	7.094	0.072	7.405	0.103	0.958	0.0174
568.3573	1202	4.008	0.035	4.167	0.060	0.962	0.0175
578.5277	1203	4.301	0.303	5.548	0.355	0.775	0.0175
601.5164	1203	7.640	0.038	7.463	0.069	1.024	0.0185
549.4845	1203	5.666	0.077	5.994	0.110	0.945	0.0187
743.5466	1203	1.987	0.064	2.266	0.099	0.877	0.0189
772.5278	1204	3.324	0.039	3.488	0.055	0.953	0.019
765.5334	1204	3.269	0.060	3.540	0.104	0.923	0.0193
440.3532	1204	1.417	0.096	0.975	0.180	1.453	0.0205

10

20

30

40

495.332	1101	5.251	0.073	5.565	0.112	0.944	0.0205
804.5718	1202	5.877	0.057	6.117	0.080	0.961	0.0206
340.2976	1203	1.597	0.082	1.937	0.112	0.825	0.0208
856.6061	1202	4.565	0.056	4.805	0.086	0.950	0.0212
584.2646	1204	3.136	0.115	2.649	0.172	1.184	0.0218
733.6426	1204	2.978	0.049	2.718	0.126	1.096	0.0219
588.4731	1203	2.387	0.064	2.031	0.179	1.175	0.0223
765.5313	1202	1.802	0.073	2.098	0.095	0.859	0.0226
523.3634	1101	3.466	0.082	3.791	0.103	0.914	0.0235
830.5894	1202	4.847	0.051	5.051	0.064	0.960	0.0236
887.7352	1204	6.295	0.082	5.963	0.113	1.056	0.0244
598.5124	1204	2.094	0.134	1.513	0.233	1.385	0.0249
616.5052	1203	4.205	0.062	3.957	0.084	1.062	0.025
916.7743	1204	5.894	0.081	5.571	0.107	1.058	0.025
430.3818	1204	4.938	0.075	5.253	0.122	0.940	0.0262
855.6023	1202	5.552	0.056	5.784	0.087	0.960	0.0266
684.5489	1204	2.523	0.055	2.745	0.080	0.919	0.0269
831.6001	1202	6.192	0.053	6.404	0.074	0.967	0.0269
826.7069	1204	2.482	0.089	2.819	0.099	0.880	0.0275
915.7681	1204	6.304	0.085	5.972	0.116	1.056	0.0293
615.3539	1202	2.463	0.043	2.629	0.058	0.937	0.0296
431.386	1204	3.491	0.075	3.795	0.118	0.920	0.0298
942.7879	1204	3.487	0.078	3.195	0.092	1.091	0.0302
665.501	1204	3.388	0.071	3.074	0.142	1.102	0.0305
861.7806	1203	2.531	0.099	2.902	0.119	0.872	0.0306
618.4829	1201	1.791	0.120	1.310	0.185	1.367	0.0309
830.7352	1204	4.252	0.096	4.638	0.150	0.917	0.031
801.555	1202	2.660	0.056	2.881	0.082	0.923	0.0311
739.5143	1204	2.754	0.087	3.121	0.158	0.883	0.0317
492.3816	1203	3.513	0.055	3.302	0.077	1.064	0.0339
741.5319	1202	1.106	0.080	1.424	0.125	0.777	0.0339
914.7583	1204	5.082	0.083	4.763	0.118	1.067	0.0339
507.3316	1202	2.940	0.035	3.094	0.071	0.950	0.034
504.3814	1203	1.701	0.070	1.413	0.124	1.204	0.0341
496.3355	1101	3.442	0.074	3.736	0.119	0.921	0.0347

10

20

30

40

521.3477	1101	3.717	0.075	4.021	0.127	0.925	0.0351
829.5859	1202	5.976	0.056	6.181	0.070	0.967	0.0353
686.4877	1204	2.700	0.051	2.881	0.052	0.937	0.0358
888.7394	1204	5.702	0.080	5.400	0.110	1.056	0.0358
825.6926	1203	1.840	0.110	2.235	0.124	0.823	0.0369
746.557	1202	2.166	0.030	2.057	0.037	1.053	0.0378
757.5625	1201	7.728	0.046	7.909	0.077	0.977	0.0391
615.4798	1204	2.647	0.049	2.827	0.067	0.936	0.0396
831.7408	1203	4.104	0.085	4.425	0.130	0.928	0.0405
761.5846	1201	3.155	0.051	3.357	0.091	0.940	0.0414
581.3344	1202	1.927	0.076	2.207	0.110	0.873	0.0423
1098.9739	1204	2.955	0.090	2.606	0.152	1.134	0.0427
380.3096	1204	1.650	0.070	1.899	0.090	0.869	0.0434
565.3394	1202	7.001	0.052	7.186	0.068	0.974	0.0439
478.3664	1203	1.493	0.068	1.212	0.143	1.232	0.0475
835.7006	1204	2.799	0.115	3.214	0.167	0.871	0.0485
320.2356	1204	1.447	0.070	1.686	0.085	0.858	0.0486
493.385	1203	1.979	0.066	1.722	0.124	1.149	0.049
512.4082	1204	2.415	0.121	1.954	0.215	1.236	0.0493
610.3686	1201	5.156	0.083	4.771	0.223	1.081	0.0495
760.5811	1201	5.225	0.052	5.422	0.091	0.964	0.0495
600.5127	1203	8.858	0.044	8.692	0.074	1.019	0.0496
715.5167	1204	2.592	0.082	2.902	0.141	0.893	0.0498
759.5779	1201	6.347	0.051	6.541	0.090	0.970	0.0499

10

20

30

【 0 2 6 9 】

【表 2】

表 2 : かなりの認知障害を有する臨床的に診断された A D 患者及び非認知症対照の間で異なる正確な質量の特性 ( $p < 0.05$ 、 $\log_2$  変換)。

検出質量	分析モード	AVG (log2) AD+Cog	SEM AD+Cog	AVG (log2) 正常	SEM 正常	log(2) 比	P値
541.3432	1102	3.138	0.034	3.798	0.048	1.210	3.45E-17
569.3687	1102	2.063	0.042	2.724	0.048	1.320	1.67E-15
723.5197	1204	3.581	0.053	4.350	0.056	1.215	1.04E-14
803.568	1102	5.238	0.048	5.838	0.035	1.115	2.00E-14
804.5713	1102	4.017	0.048	4.610	0.033	1.148	2.02E-14
723.5195	1202	2.193	0.056	2.892	0.052	1.319	4.37E-13
749.5367	1202	3.187	0.044	3.714	0.041	1.165	2.12E-12
555.3102	1102	1.634	0.053	2.240	0.046	1.371	3.10E-12
565.3394	1102	3.265	0.058	3.958	0.055	1.212	3.23E-12
724.5257	1204	2.850	0.048	3.463	0.055	1.215	4.54E-12
699.5198	1204	2.129	0.055	2.775	0.054	1.303	9.18E-12
871.5528	1102	2.885	0.049	3.408	0.040	1.181	2.08E-11
567.3547	1102	2.629	0.050	3.218	0.054	1.224	2.92E-11
751.5555	1204	4.591	0.056	5.248	0.060	1.143	3.18E-11
780.5474	1101	5.241	0.064	5.875	0.043	1.121	3.70E-11
752.5564	1202	2.281	0.049	2.836	0.050	1.244	4.78E-11
779.5444	1101	6.239	0.065	6.874	0.043	1.102	5.01E-11
829.5856	1102	3.806	0.059	4.398	0.046	1.156	9.29E-11
794.5421	1102	2.364	0.048	2.853	0.040	1.206	1.01E-10
793.5386	1102	3.435	0.052	3.950	0.039	1.150	1.05E-10
831.5997	1102	4.372	0.055	4.903	0.040	1.121	1.61E-10
832.6026	1102	3.268	0.055	3.795	0.040	1.161	1.67E-10
751.5529	1202	3.369	0.052	3.920	0.050	1.163	1.89E-10
749.5407	1204	4.423	0.047	5.012	0.064	1.133	1.93E-10
827.57	1102	3.984	0.059	4.630	0.062	1.162	1.95E-10
725.5385	1204	2.815	0.058	3.417	0.054	1.214	2.58E-10
804.5476	1101	3.987	0.073	4.703	0.060	1.180	2.67E-10
837.5027	1101	3.402	0.050	3.933	0.050	1.156	2.76E-10
803.5445	1101	4.941	0.074	5.655	0.059	1.144	3.46E-10

10

20

30

40

752.5583	1204	3.484	0.056	4.094	0.061	1.175	3.59E-10
828.5737	1102	2.982	0.056	3.590	0.061	1.204	3.85E-10
750.544	1204	3.258	0.054	3.858	0.063	1.184	6.22E-10
750.5402	1202	2.210	0.052	2.704	0.044	1.224	1.19E-09
805.5832	1102	3.874	0.056	4.485	0.068	1.158	1.95E-09
727.5568	1204	3.445	0.055	3.986	0.060	1.157	7.95E-09
807.5758	1101	5.531	0.069	6.102	0.047	1.103	8.66E-09
805.5605	1101	5.184	0.074	5.785	0.048	1.116	9.26E-09
808.5792	1101	4.488	0.071	5.063	0.047	1.128	1.11E-08
806.5639	1101	4.199	0.075	4.779	0.049	1.138	3.65E-08
915.5191	1101	2.189	0.058	2.717	0.063	1.241	5.21E-08
817.5377	1102	2.175	0.064	2.712	0.057	1.247	5.29E-08
781.5617	1101	5.928	0.084	6.610	0.072	1.115	8.47E-08
819.5551	1102	2.198	0.058	2.654	0.046	1.208	9.28E-08
726.5461	1204	2.759	0.044	3.150	0.050	1.141	1.31E-07
783.5672	1101	3.535	0.092	4.259	0.079	1.205	1.69E-07
886.5582	1102	2.911	0.041	3.250	0.041	1.117	2.03E-07
782.565	1101	4.901	0.088	5.589	0.078	1.140	2.35E-07
784.5237	1204	3.211	0.056	3.603	0.037	1.122	4.12E-07
853.5854	1102	2.449	0.056	2.880	0.052	1.176	4.56E-07
795.555	1102	2.520	0.054	2.986	0.065	1.185	5.49E-07
855.6016	1102	3.386	0.060	3.873	0.065	1.144	6.32E-07
821.5712	1102	2.919	0.053	3.304	0.044	1.132	6.68E-07
795.5181	1101	2.458	0.082	3.044	0.064	1.238	7.57E-07
832.5791	1101	3.184	0.076	3.723	0.061	1.169	9.68E-07
786.5416	1204	3.729	0.049	4.087	0.043	1.096	1.02E-06
831.5759	1101	4.123	0.080	4.677	0.060	1.134	1.03E-06
728.5627	1204	2.875	0.047	3.281	0.060	1.141	1.07E-06
757.4991	1101	3.450	0.089	4.073	0.070	1.181	1.08E-06
760.5216	1204	4.008	0.048	4.347	0.039	1.084	1.13E-06
829.5604	1101	3.360	0.075	3.875	0.058	1.153	1.41E-06
847.5316	1101	2.564	0.060	3.091	0.083	1.205	1.84E-06
755.5468	1101	2.115	0.086	2.753	0.085	1.302	1.88E-06
782.5085	1204	3.369	0.056	3.780	0.055	1.122	2.13E-06
755.486	1204	3.146	0.061	3.561	0.057	1.132	5.93E-06

10

20

30

40

833.5932	1101	3.045	0.095	3.608	0.056	1.185	7.05E-06
758.5656	1101	5.511	0.107	6.160	0.078	1.118	1.11E-05
758.5092	1204	4.504	0.047	4.808	0.042	1.068	1.24E-05
757.5626	1101	6.470	0.106	7.108	0.079	1.099	1.48E-05
760.5811	1101	4.216	0.099	4.886	0.103	1.159	1.48E-05
744.5536	1204	4.260	0.047	4.605	0.058	1.081	1.55E-05
759.5779	1101	5.352	0.096	5.997	0.099	1.121	1.60E-05
811.6096	1101	2.801	0.116	3.511	0.096	1.253	1.84E-05
731.5464	1101	1.634	0.139	2.600	0.157	1.591	1.89E-05
812.5762	1202	1.752	0.045	2.084	0.058	1.190	1.95E-05
743.5471	1204	5.227	0.047	5.579	0.063	1.067	2.40E-05
784.5811	1101	4.161	0.112	4.817	0.089	1.158	3.03E-05
632.5762	1203	0.925	0.149	1.830	0.132	1.979	3.07E-05
761.5843	1101	2.241	0.084	2.829	0.106	1.262	4.28E-05
517.314	1101	5.399	0.050	5.755	0.069	1.066	0.0001
518.3174	1101	3.358	0.051	3.717	0.073	1.107	0.0001
591.3542	1202	3.870	0.092	4.345	0.058	1.123	0.0001
732.4938	1204	4.186	0.056	4.511	0.057	1.078	0.0001
745.5658	1204	3.881	0.052	4.242	0.068	1.093	0.0001
746.5717	1204	3.047	0.043	3.362	0.061	1.103	0.0001
747.5245	1204	3.433	0.058	3.886	0.090	1.132	0.0001
777.553	1202	1.720	0.100	2.384	0.130	1.386	0.0001
783.5148	1204	3.217	0.063	3.574	0.056	1.111	0.0001
785.5933	1101	5.687	0.112	6.271	0.080	1.103	0.0001
786.5967	1101	4.611	0.112	5.203	0.078	1.128	0.0001
809.5936	1101	4.786	0.104	5.362	0.079	1.120	0.0001
810.5969	1101	3.779	0.108	4.370	0.080	1.157	0.0001
811.5732	1202	2.729	0.047	3.027	0.055	1.109	0.0001
858.6212	1202	2.533	0.080	2.994	0.074	1.182	0.0001
306.2569	1204	2.878	0.070	3.266	0.067	1.135	0.0002
482.3215	1202	1.940	0.050	2.251	0.062	1.160	0.0002
522.4635	1203	4.489	0.181	5.485	0.176	1.222	0.0002
523.4679	1203	3.035	0.180	4.011	0.165	1.322	0.0002
579.5325	1203	3.962	0.112	4.636	0.127	1.170	0.0002
759.5163	1204	4.645	0.061	4.954	0.048	1.066	0.0002

10

20

30

40

787.5729	1202	1.834	0.054	2.145	0.057	1.170	0.0002
810.5399	1204	2.760	0.071	3.145	0.066	1.140	0.0002
814.5917	1202	2.054	0.035	2.289	0.051	1.114	0.0002
857.6186	1202	3.614	0.081	4.049	0.076	1.121	0.0002
458.2405	1101	1.632	0.054	1.986	0.077	1.217	0.0003
481.3172	1202	3.866	0.050	4.159	0.060	1.076	0.0003
541.3139	1101	4.022	0.081	4.494	0.096	1.117	0.0003
545.3453	1101	3.500	0.071	3.898	0.078	1.114	0.0003
592.3571	1202	2.113	0.095	2.560	0.062	1.212	0.0003
757.5014	1204	3.642	0.067	3.971	0.052	1.091	0.0003
833.7551	1204	2.061	0.223	3.140	0.161	1.524	0.0003
543.3296	1101	3.652	0.055	4.023	0.087	1.102	0.0004
605.5457	1203	5.025	0.091	5.509	0.089	1.096	0.0004
731.4916	1204	5.419	0.060	5.746	0.063	1.060	0.0004
775.5533	1202	2.106	0.063	2.449	0.068	1.163	0.0004
813.5885	1202	3.034	0.043	3.276	0.048	1.080	0.0004
542.3173	1101	2.234	0.087	2.687	0.089	1.203	0.0005
722.5335	1101	2.406	0.062	2.717	0.056	1.129	0.0005
744.55	1202	1.842	0.064	2.222	0.083	1.206	0.0005
769.5656	1204	3.889	0.055	4.174	0.054	1.073	0.0005
807.59	1202	2.348	0.061	2.718	0.082	1.158	0.0005
828.5743	1202	5.181	0.076	5.598	0.085	1.081	0.0005
521.4522	1203	2.124	0.191	3.028	0.158	1.425	0.0007
604.5433	1203	6.440	0.091	6.901	0.089	1.072	0.0007
744.4956	1204	3.851	0.049	4.117	0.058	1.069	0.0007
748.5287	1204	2.249	0.127	2.820	0.088	1.254	0.0007
771.5814	1204	4.118	0.051	4.367	0.046	1.061	0.0007
827.5701	1202	6.245	0.082	6.684	0.092	1.070	0.0007
747.5201	1202	1.886	0.083	2.313	0.088	1.226	0.0008
775.5528	1204	3.176	0.061	3.537	0.085	1.114	0.0008
787.5465	1204	2.543	0.116	3.017	0.054	1.187	0.0008
827.5448	1101	3.373	0.104	3.873	0.095	1.148	0.0008
546.3485	1101	1.890	0.073	2.287	0.089	1.210	0.0009
520.4499	1203	3.775	0.176	4.577	0.148	1.212	0.001
570.3725	1202	2.926	0.047	3.155	0.045	1.078	0.001

10

20

30

40

781.562	1201	7.334	0.054	7.638	0.071	1.041	0.001
632.5032	1203	1.435	0.112	0.795	0.154	0.554	0.0011
743.5469	1202	2.976	0.070	3.348	0.086	1.125	0.0012
768.5539	1204	3.928	0.069	4.279	0.077	1.089	0.0012
806.5873	1202	4.280	0.057	4.635	0.092	1.083	0.0012
575.2728	1101	2.419	0.061	2.739	0.074	1.132	0.0013
550.4957	1203	6.766	0.117	7.415	0.160	1.096	0.0014
805.5839	1202	5.470	0.060	5.841	0.097	1.068	0.0014
183.0661	1101	2.412	0.147	3.015	0.094	1.250	0.0015
551.4986	1203	5.350	0.117	5.988	0.158	1.119	0.0015
741.5305	1204	2.825	0.080	3.250	0.102	1.150	0.0015
541.3435	1202	5.595	0.072	5.974	0.094	1.068	0.0018
552.5022	1203	3.055	0.110	3.643	0.147	1.193	0.0018
506.3213	1202	2.487	0.054	2.748	0.061	1.105	0.0019
569.369	1202	4.867	0.049	5.089	0.047	1.046	0.0019
782.5653	1201	6.310	0.058	6.614	0.076	1.048	0.002
490.3641	1203	2.028	0.121	1.397	0.159	0.689	0.0021
542.3461	1202	3.803	0.061	4.106	0.074	1.080	0.0021
566.3434	1202	5.130	0.071	5.436	0.062	1.060	0.0022
833.7571	1203	2.853	0.122	3.507	0.170	1.229	0.0022
837.718	1204	2.593	0.250	3.662	0.217	1.412	0.0023
549.4845	1203	5.510	0.107	5.994	0.110	1.088	0.0025
793.5681	1204	3.116	0.058	3.372	0.055	1.082	0.0025
478.254	1201	1.629	0.116	1.051	0.148	0.645	0.0027
536.4794	1203	2.188	0.134	2.799	0.143	1.279	0.0027
548.4815	1203	6.949	0.103	7.405	0.103	1.066	0.0027
832.6037	1202	4.981	0.069	5.274	0.062	1.059	0.0028
830.5894	1202	4.738	0.076	5.051	0.064	1.066	0.0029
1098.9739	1204	3.097	0.070	2.606	0.152	0.842	0.0031
767.5495	1204	5.033	0.074	5.369	0.082	1.067	0.0034
675.6377	1204	3.875	0.066	4.160	0.066	1.074	0.0035
564.5134	1203	2.641	0.093	3.075	0.111	1.164	0.0036
789.5892	1202	1.703	0.053	1.952	0.065	1.147	0.0036
832.7523	1203	3.734	0.131	4.374	0.169	1.171	0.0036
748.5735	1202	3.940	0.052	3.722	0.050	0.945	0.0037

10

20

30

40

801.555	1202	2.543	0.077	2.881	0.082	1.133	0.0037
856.672	1202	2.777	0.048	2.553	0.057	0.919	0.0037
858.6861	1202	2.982	0.055	2.756	0.052	0.924	0.0043
803.5677	1202	7.101	0.095	7.502	0.098	1.057	0.0045
838.7226	1204	2.127	0.200	2.973	0.206	1.398	0.0046
685.26	1202	1.708	0.074	1.998	0.063	1.169	0.0047
826.7069	1204	2.279	0.148	2.819	0.099	1.237	0.0047
582.2473	1201	3.332	0.122	2.793	0.141	0.838	0.0049
590.343	1202	4.005	0.069	4.304	0.076	1.075	0.005
832.7492	1204	3.163	0.146	3.848	0.190	1.217	0.0051
829.5859	1202	5.864	0.082	6.181	0.070	1.054	0.0053
772.5862	1204	3.263	0.043	3.437	0.042	1.053	0.0054
409.0208	1202	2.753	0.050	2.980	0.063	1.082	0.0055
509.3493	1202	2.358	0.054	2.579	0.055	1.094	0.0056
589.3403	1202	5.847	0.076	6.171	0.085	1.056	0.0057
430.3818	1204	4.790	0.109	5.253	0.122	1.097	0.0061
804.5718	1202	5.801	0.078	6.117	0.080	1.054	0.0066
505.3229	1202	3.931	0.071	4.222	0.076	1.074	0.0068
523.3634	1101	3.365	0.111	3.791	0.103	1.127	0.0072
671.5723	1204	2.131	0.140	2.604	0.087	1.222	0.0073
830.7352	1204	4.091	0.130	4.638	0.150	1.134	0.0073
431.386	1204	3.354	0.108	3.795	0.118	1.132	0.0074
631.628	1203	1.746	0.166	2.391	0.161	1.369	0.0075
825.6926	1203	1.644	0.169	2.235	0.124	1.359	0.0079
614.4914	1203	2.821	0.080	2.448	0.114	0.868	0.008
831.6001	1202	6.109	0.077	6.404	0.074	1.048	0.0081
615.3539	1202	2.394	0.063	2.629	0.058	1.098	0.0083
568.3573	1202	3.959	0.049	4.167	0.060	1.053	0.0088
767.547	1202	2.992	0.097	3.358	0.092	1.122	0.0088
768.5503	1202	1.849	0.125	2.277	0.090	1.231	0.0089
831.7408	1203	3.971	0.109	4.425	0.130	1.114	0.0089
411.3212	1202	2.838	0.054	3.033	0.048	1.069	0.0099
796.5876	1204	2.633	0.059	2.860	0.062	1.087	0.0099
863.6876	1204	4.853	0.087	5.188	0.092	1.069	0.0104
492.3816	1203	3.588	0.076	3.302	0.077	0.920	0.0105

10

20

30

40

772.5278	1204	3.282	0.056	3.488	0.055	1.063	0.0107
825.5544	1202	2.644	0.112	3.084	0.126	1.167	0.0108
320.2356	1204	1.302	0.114	1.686	0.085	1.295	0.011
380.3096	1204	1.580	0.083	1.899	0.090	1.202	0.0112
519.3321	1101	3.914	0.122	4.382	0.133	1.119	0.0116
711.2577	1202	2.205	0.075	2.454	0.056	1.113	0.0118
493.385	1203	2.083	0.073	1.722	0.124	0.827	0.0119
565.3394	1202	6.924	0.073	7.186	0.068	1.038	0.0119
670.569	1204	3.179	0.090	3.515	0.093	1.106	0.012
856.6061	1202	4.500	0.081	4.805	0.086	1.068	0.0121
340.2976	1203	1.502	0.124	1.937	0.112	1.290	0.0124
287.2824	1101	1.958	0.180	1.265	0.202	0.646	0.0126
495.332	1101	5.196	0.094	5.565	0.112	1.071	0.0137
304.241	1204	4.876	0.053	5.088	0.066	1.044	0.0138
305.2438	1204	2.492	0.061	2.719	0.067	1.091	0.0145
616.5052	1203	4.260	0.086	3.957	0.084	0.929	0.0145
746.5119	1204	2.615	0.165	3.137	0.119	1.200	0.0152
861.7806	1203	2.533	0.092	2.902	0.119	1.146	0.0152
686.4877	1204	2.617	0.088	2.881	0.052	1.101	0.0155
830.7363	1203	4.834	0.111	5.263	0.135	1.089	0.0162
835.7006	1204	2.651	0.155	3.214	0.167	1.212	0.0165
867.7579	1204	2.654	0.185	3.308	0.189	1.246	0.0167
870.7307	1203	3.361	0.074	2.985	0.142	0.888	0.0169
246.1465	1202	3.761	0.084	4.072	0.096	1.083	0.017
507.3316	1202	2.891	0.047	3.094	0.071	1.070	0.0173
855.6023	1202	5.497	0.079	5.784	0.087	1.052	0.0173
578.5277	1203	4.183	0.420	5.548	0.355	1.326	0.0176
615.4938	1203	1.386	0.133	0.902	0.148	0.651	0.0177
808.5803	1201	5.667	0.029	5.784	0.039	1.021	0.0177
860.7752	1204	3.643	0.124	4.070	0.125	1.117	0.0185
518.4345	1203	1.584	0.180	2.199	0.178	1.388	0.0186
520.3354	1101	2.215	0.123	2.646	0.130	1.195	0.0188
765.5313	1202	1.717	0.123	2.098	0.095	1.222	0.0195
777.5287	1201	2.793	0.063	3.020	0.072	1.082	0.0198
887.8005	1203	2.948	0.118	3.306	0.086	1.122	0.0198

10

20

30

40

739.5143	1204	2.602	0.149	3.121	0.158	1.200	0.0199
831.7387	1204	3.193	0.121	3.648	0.150	1.142	0.02
521.3477	1101	3.643	0.099	4.021	0.127	1.104	0.0203
584.2646	1204	3.154	0.130	2.649	0.172	0.840	0.0207
661.6233	1204	2.430	0.088	2.715	0.079	1.117	0.0209
715.5167	1204	2.449	0.131	2.902	0.141	1.185	0.0218
529.3167	1202	3.031	0.071	3.265	0.069	1.077	0.0221
544.4481	1203	2.105	0.067	2.333	0.071	1.108	0.0234
866.7532	1204	4.149	0.145	4.693	0.189	1.131	0.0235
581.3344	1202	1.844	0.111	2.207	0.110	1.197	0.0245
795.5838	1204	3.569	0.060	3.769	0.063	1.056	0.0246
807.5768	1201	6.720	0.030	6.829	0.037	1.016	0.0256
854.5902	1202	3.801	0.070	4.031	0.073	1.060	0.0266
865.7487	1204	4.895	0.152	5.445	0.193	1.112	0.0268
496.3355	1101	3.396	0.095	3.736	0.119	1.100	0.027
755.5467	1201	3.507	0.072	3.755	0.084	1.071	0.0274
1019.3838	1102	3.035	0.036	2.919	0.037	0.962	0.0291
684.5489	1204	2.508	0.071	2.745	0.080	1.094	0.0294
774.0316	1204	1.789	0.192	1.167	0.203	0.652	0.0294
765.5334	1204	3.218	0.101	3.540	0.104	1.100	0.0299
630.5587	1203	3.126	0.072	3.344	0.064	1.070	0.0301
488.3873	1203	2.241	0.069	1.986	0.096	0.886	0.0321
302.2255	1204	3.506	0.085	3.765	0.081	1.074	0.0322
757.5625	1201	7.689	0.066	7.909	0.077	1.029	0.0325
617.5089	1203	2.978	0.089	2.698	0.092	0.906	0.0328
829.7239	1204	2.802	0.120	3.185	0.131	1.137	0.0344
303.1079	1202	5.656	0.048	5.802	0.047	1.026	0.0348
826.5581	1202	1.648	0.107	2.032	0.149	1.233	0.0362
506.2851	1201	3.080	0.117	2.656	0.165	0.862	0.0363
504.3814	1203	1.746	0.098	1.413	0.124	0.809	0.0366
691.1957	1102	2.130	0.060	1.938	0.068	0.910	0.0373
626.5278	1203	3.820	0.064	4.009	0.060	1.049	0.0375
522.3511	1101	1.753	0.091	2.069	0.121	1.180	0.0385
759.5779	1201	6.294	0.076	6.541	0.090	1.039	0.0386
625.5161	1203	2.856	0.057	3.045	0.070	1.066	0.0387

10

20

30

40

760.5811	1201	5.173	0.077	5.422	0.091	1.048	0.0395
484.3794	1204	2.181	0.092	1.776	0.178	0.815	0.0396
819.5642	1202	2.811	0.080	3.104	0.120	1.104	0.0404
853.5862	1202	4.775	0.069	4.985	0.075	1.044	0.0423
700.552	1101	2.278	0.124	2.617	0.102	1.149	0.0426
709.2594	1202	2.152	0.092	2.382	0.053	1.107	0.0426
662.5175	1204	3.806	0.120	3.420	0.145	0.899	0.0432
761.5846	1201	3.118	0.074	3.357	0.091	1.077	0.0436
743.5466	1203	2.011	0.077	2.266	0.099	1.127	0.0442
478.3664	1203	1.545	0.088	1.212	0.143	0.785	0.0447
784.5811	1201	5.585	0.073	5.809	0.082	1.040	0.0448
860.7756	1203	4.383	0.087	4.653	0.100	1.061	0.0448
601.5164	1203	7.642	0.056	7.463	0.069	0.976	0.0453
758.5655	1201	6.637	0.074	6.860	0.084	1.034	0.0488
371.3542	1203	3.253	0.055	3.435	0.074	1.056	0.0489
783.5778	1201	6.661	0.074	6.883	0.083	1.033	0.049
921.8145	1204	2.716	0.211	3.255	0.155	1.198	0.0494
824.6892	1203	2.657	0.108	2.964	0.108	1.116	0.0497

10

20

【 0 2 7 0 】

【表 3】

表 3 : かなりの認知障害を有する臨床的に診断された A D 患者及びかなりの認知障害を有する臨床的に診断された非 A D 患者の間で異なる正確な質量の特性 ( $p < 0.05$ 、 $\log_2$  変換)。

検出質量	分析モード	AVG (log2) AD+Cog	SEM AD+Cog	AVG (log2) 非AD+Cog	SEM 非AD+Cog	log(2) 比	P値
723.5197	1204	3.581	0.053	4.571	0.070	0.783	1.07E-17
723.5195	1202	2.193	0.056	3.033	0.049	0.723	2.70E-17
749.5367	1202	3.187	0.044	3.812	0.045	0.836	5.25E-15
724.5257	1204	2.850	0.048	3.630	0.066	0.785	1.68E-14
752.5564	1202	2.281	0.049	2.975	0.056	0.767	5.71E-14
751.5555	1204	4.591	0.056	5.427	0.071	0.846	6.78E-14
751.5529	1202	3.369	0.052	4.055	0.054	0.831	1.46E-13
752.5583	1204	3.484	0.056	4.284	0.070	0.813	2.38E-13
749.5407	1204	4.423	0.047	5.185	0.073	0.853	5.02E-13
750.5402	1202	2.210	0.052	2.804	0.044	0.788	9.50E-13
750.544	1204	3.258	0.054	4.004	0.074	0.814	7.49E-12
725.5385	1204	2.815	0.058	3.543	0.078	0.794	1.10E-10
699.5198	1204	2.129	0.055	2.825	0.079	0.754	3.41E-10
727.5568	1204	3.445	0.055	4.039	0.076	0.853	1.48E-08
728.5627	1204	2.875	0.047	3.301	0.056	0.871	1.21E-07
726.5461	1204	2.759	0.044	3.175	0.057	0.869	1.35E-07
775.5528	1204	3.176	0.061	3.712	0.075	0.856	3.75E-07
813.5885	1202	3.034	0.043	3.369	0.049	0.901	2.08E-06
775.5533	1202	2.106	0.063	2.524	0.056	0.834	4.26E-06
747.5245	1204	3.433	0.058	3.933	0.088	0.873	8.18E-06
814.5917	1202	2.054	0.035	2.355	0.055	0.872	1.16E-05
747.5201	1202	1.886	0.083	2.357	0.062	0.800	2.25E-05
811.5732	1202	2.729	0.047	3.041	0.055	0.897	4.54E-05
789.5892	1202	1.703	0.053	2.013	0.061	0.846	0.0002
810.5399	1204	2.760	0.071	3.111	0.064	0.887	0.0004
795.5838	1204	3.569	0.060	3.845	0.050	0.928	0.0007
856.6061	1202	4.500	0.081	4.894	0.078	0.919	0.0008
783.5148	1204	3.217	0.063	3.512	0.061	0.916	0.0011

10

20

30

40

855.6023	1202	5.497	0.079	5.876	0.079	0.935	0.0011
858.6212	1202	2.533	0.080	2.917	0.080	0.868	0.0011
787.5465	1204	2.543	0.116	2.964	0.045	0.858	0.0013
857.6186	1202	3.614	0.081	3.989	0.081	0.906	0.0015
773.537	1202	1.581	0.066	1.875	0.065	0.843	0.002
784.5237	1204	3.211	0.056	3.464	0.056	0.927	0.002
748.5287	1204	2.249	0.127	2.811	0.123	0.800	0.0021
828.5743	1202	5.181	0.076	5.517	0.075	0.939	0.0023
827.5701	1202	6.245	0.082	6.608	0.083	0.945	0.0026
786.5416	1204	3.729	0.049	3.961	0.058	0.941	0.0029
871.5934	1202	1.841	0.085	2.189	0.076	0.841	0.0031
744.5536	1204	4.260	0.047	4.473	0.054	0.952	0.0037
787.5729	1202	1.834	0.054	2.081	0.065	0.881	0.0042
755.486	1204	3.146	0.061	3.395	0.059	0.927	0.0044
796.5876	1204	2.633	0.059	2.868	0.056	0.918	0.0048
812.5762	1202	1.752	0.045	2.034	0.088	0.861	0.0049
817.5377	1102	2.175	0.064	2.427	0.060	0.896	0.0053
383.3284	1204	1.263	0.120	1.722	0.107	0.733	0.0055
840.6063	1202	2.746	0.042	2.927	0.050	0.938	0.0065
544.397	1204	2.998	0.111	2.235	0.255	1.342	0.0066
570.3725	1202	2.926	0.047	3.115	0.049	0.939	0.0071
782.5085	1204	3.369	0.056	3.596	0.062	0.937	0.0077
847.5954	1202	2.317	0.089	2.662	0.090	0.870	0.0079
855.6016	1102	3.386	0.060	3.619	0.062	0.936	0.0082
769.5656	1204	3.889	0.055	4.103	0.057	0.948	0.0084
819.5642	1202	2.811	0.080	3.149	0.099	0.893	0.0089
828.5737	1102	2.982	0.056	3.197	0.058	0.933	0.009
590.343	1202	4.005	0.069	4.261	0.066	0.940	0.0091
719.6231	1204	4.528	0.074	4.158	0.119	1.089	0.0092
589.3403	1202	5.847	0.076	6.129	0.075	0.954	0.0098
768.5539	1204	3.928	0.069	4.189	0.071	0.938	0.0102
839.6031	1202	3.723	0.041	3.895	0.051	0.956	0.0102
821.5712	1102	2.919	0.053	3.120	0.056	0.936	0.0106
1226.097	1203	3.278	0.092	2.921	0.105	1.122	0.0122
664.5323	1204	4.909	0.126	4.391	0.161	1.118	0.0126

10

20

30

40

733.6426	1204	2.981	0.074	2.625	0.120	1.135	0.0126
771.5814	1204	4.118	0.051	4.313	0.057	0.955	0.0126
809.5937	1201	6.453	0.060	6.677	0.065	0.966	0.0126
720.6258	1204	3.565	0.076	3.215	0.117	1.109	0.0127
667.5475	1204	3.516	0.124	3.013	0.157	1.167	0.0132
665.5354	1204	3.705	0.121	3.182	0.170	1.164	0.0133
666.5456	1204	4.713	0.126	4.232	0.146	1.114	0.0142
793.5386	1102	3.435	0.052	3.632	0.061	0.946	0.015
810.5971	1201	5.436	0.063	5.665	0.068	0.959	0.015
832.6037	1202	4.981	0.069	5.231	0.074	0.952	0.0151
663.5216	1204	2.566	0.145	1.946	0.210	1.319	0.0159
743.5471	1204	5.227	0.047	5.417	0.062	0.965	0.0162
767.5495	1204	5.033	0.074	5.287	0.074	0.952	0.017
796.5292	1204	2.928	0.063	3.142	0.062	0.932	0.017
671.5723	1204	2.131	0.140	2.568	0.113	0.830	0.0173
758.5092	1204	4.504	0.047	4.670	0.051	0.964	0.0188
509.3493	1202	2.358	0.054	2.542	0.056	0.927	0.0192
827.57	1102	3.984	0.059	4.191	0.064	0.951	0.0194
569.369	1202	4.867	0.049	5.033	0.049	0.967	0.02
831.6001	1202	6.109	0.077	6.380	0.085	0.958	0.02
638.5149	1204	3.530	0.120	3.086	0.150	1.144	0.0224
768.5503	1202	1.849	0.125	2.190	0.080	0.845	0.0249
313.1153	1204	3.859	0.102	3.338	0.209	1.156	0.025
592.3571	1202	2.113	0.095	2.375	0.065	0.890	0.0262
794.5421	1102	2.364	0.048	2.536	0.061	0.932	0.0276
662.5175	1204	3.806	0.120	3.377	0.153	1.127	0.0292
670.569	1204	3.179	0.090	3.474	0.101	0.915	0.0312
870.7307	1203	3.361	0.074	3.012	0.144	1.116	0.0312
1098.974	1204	3.097	0.070	2.739	0.151	1.131	0.0313
694.6161	1204	2.845	0.080	2.437	0.173	1.168	0.0324
541.3432	1102	3.138	0.034	3.255	0.043	0.964	0.0335
581.3344	1202	1.844	0.111	2.147	0.087	0.859	0.0351
691.596	1204	2.394	0.098	1.999	0.159	1.198	0.0351
803.5677	1202	7.101	0.095	7.405	0.108	0.959	0.0364
591.3542	1202	3.870	0.092	4.110	0.064	0.942	0.0367

10

20

30

40

705.6093	1204	3.137	0.072	2.823	0.132	1.111	0.0367
847.5316	1101	2.564	0.060	2.815	0.104	0.911	0.0367
854.5902	1202	3.801	0.070	4.027	0.082	0.944	0.0376
215.9153	1101	4.405	0.297	5.221	0.247	0.844	0.0379
569.3687	1102	2.063	0.042	2.217	0.062	0.931	0.0404
640.5294	1204	3.725	0.127	3.313	0.154	1.124	0.0407
853.5862	1202	4.775	0.069	4.993	0.081	0.956	0.0413
830.5894	1202	4.738	0.076	4.968	0.082	0.954	0.0415
760.5216	1204	4.008	0.048	4.156	0.053	0.964	0.0417
530.3821	1204	2.614	0.172	2.016	0.240	1.296	0.0441
1225.092	1203	3.451	0.135	3.011	0.170	1.146	0.0445
819.5551	1102	2.198	0.058	2.369	0.062	0.928	0.0456
743.5469	1202	2.976	0.070	3.200	0.087	0.930	0.0464
444.2717	1202	1.304	0.083	1.577	0.109	0.827	0.0471
678.5477	1204	3.874	0.101	3.523	0.145	1.099	0.0485
741.5305	1204	2.825	0.080	3.086	0.104	0.916	0.0489
759.5163	1204	4.645	0.061	4.811	0.057	0.966	0.0493
820.568	1202	1.757	0.128	2.102	0.117	0.836	0.0497

10

20

【 0 2 7 1 】

【表 4】

表 4 : かなりの認知障害を有する臨床的に診断されたAD患者及びかなりの認知障害を有しない臨床的に診断されたAD患者の間で異なる正確な質量の特性 ( $p < 0.05$ 、 $\log_2$ 変換)。

検出質量	分析モード	AVG (log2) AD	SEM AD	AVG (log2) 認知障害のないAD	SEM 認知障害のないAD	log(2) 比	P値
541.3432	1102	3.138	0.034	3.518	0.039	0.892	3.47E-10
569.3687	1102	2.063	0.042	2.479	0.045	0.832	3.90E-09
829.5856	1102	3.806	0.059	4.301	0.048	0.885	1.30E-08
567.3547	1102	2.629	0.050	3.031	0.045	0.868	1.02E-07
831.5997	1102	4.372	0.055	4.774	0.042	0.916	1.93E-07
832.6026	1102	3.268	0.055	3.662	0.042	0.892	2.67E-07
804.5713	1102	4.017	0.048	4.426	0.054	0.908	3.40E-07
803.568	1102	5.238	0.048	5.656	0.057	0.926	3.97E-07
871.5528	1102	2.885	0.049	3.279	0.054	0.880	8.30E-07
565.3394	1102	3.265	0.058	3.728	0.064	0.876	1.14E-06
805.5832	1102	3.874	0.056	4.292	0.055	0.903	1.41E-06
819.5551	1102	2.198	0.058	2.604	0.053	0.844	2.52E-06
555.3102	1102	1.634	0.053	2.033	0.059	0.803	3.32E-06
853.5854	1102	2.449	0.056	2.824	0.051	0.867	5.09E-06
805.5605	1101	5.184	0.074	5.665	0.065	0.915	6.42E-06
808.5792	1101	4.488	0.071	4.925	0.057	0.911	9.48E-06
793.5386	1102	3.435	0.052	3.799	0.057	0.904	1.17E-05
807.5758	1101	5.531	0.069	5.961	0.059	0.928	1.20E-05
806.5639	1101	4.199	0.075	4.669	0.066	0.899	1.28E-05
837.5027	1101	3.402	0.050	3.781	0.064	0.900	1.45E-05
794.5421	1102	2.364	0.048	2.703	0.059	0.875	2.79E-05
780.5474	1101	5.241	0.064	5.661	0.070	0.926	3.62E-05
779.5444	1101	6.239	0.065	6.654	0.070	0.938	4.37E-05
821.5712	1102	2.919	0.053	3.221	0.048	0.906	0.0001
827.57	1102	3.984	0.059	4.337	0.063	0.919	0.0001
886.5582	1102	2.911	0.041	3.189	0.053	0.913	0.0001
915.5191	1101	2.189	0.058	2.592	0.073	0.845	0.0001

10

20

30

40

722.5335	1101	2.406	0.062	2.735	0.057	0.880	0.0002
828.5737	1102	2.982	0.056	3.313	0.063	0.900	0.0002
833.5932	1101	3.045	0.095	3.522	0.077	0.865	0.0002
855.6016	1102	3.386	0.060	3.704	0.055	0.914	0.0002
755.5468	1101	2.115	0.086	2.563	0.082	0.825	0.0003
795.555	1102	2.520	0.054	2.818	0.057	0.894	0.0003
803.5445	1101	4.941	0.074	5.324	0.070	0.928	0.0003
811.6096	1101	2.801	0.116	3.370	0.096	0.831	0.0003
804.5476	1101	3.987	0.073	4.370	0.073	0.912	0.0004
829.5604	1101	3.360	0.075	3.728	0.063	0.901	0.0004
783.5672	1101	3.535	0.092	3.993	0.085	0.885	0.0005
832.5791	1101	3.184	0.076	3.541	0.067	0.899	0.0008
847.5316	1101	2.564	0.060	2.955	0.095	0.868	0.0008
784.5811	1101	4.161	0.112	4.668	0.093	0.891	0.0009
831.5759	1101	4.123	0.080	4.485	0.066	0.919	0.0009
757.4991	1101	3.450	0.089	3.866	0.083	0.892	0.0011
781.5617	1101	5.928	0.084	6.305	0.075	0.940	0.0014
795.5181	1101	2.458	0.082	2.823	0.073	0.871	0.0015
782.565	1101	4.901	0.088	5.279	0.080	0.928	0.0022
760.5811	1101	4.216	0.099	4.632	0.089	0.910	0.0027
759.5779	1101	5.352	0.096	5.752	0.085	0.930	0.0028
591.3542	1202	3.870	0.092	4.224	0.068	0.916	0.0031
592.3571	1202	2.113	0.095	2.472	0.070	0.855	0.0035
761.5843	1101	2.241	0.084	2.609	0.088	0.859	0.0035
858.6212	1202	2.533	0.080	2.870	0.078	0.883	0.0037
458.2405	1101	1.632	0.054	1.858	0.054	0.878	0.0042
785.5933	1101	5.687	0.112	6.096	0.083	0.933	0.0047
786.5967	1101	4.611	0.112	5.018	0.084	0.919	0.005
758.5656	1101	5.511	0.107	5.915	0.094	0.932	0.0061
306.2569	1204	2.878	0.070	3.125	0.053	0.921	0.0066
857.6186	1202	3.614	0.081	3.925	0.076	0.921	0.0066
757.5626	1101	6.470	0.106	6.861	0.094	0.943	0.0075
809.5936	1101	4.786	0.104	5.150	0.081	0.929	0.0077
810.5969	1101	3.779	0.108	4.144	0.083	0.912	0.0095
807.59	1202	2.348	0.061	2.574	0.062	0.912	0.0113

10

20

30

40

383.3284	1204	1.263	0.120	1.659	0.095	0.761	0.012
786.5416	1204	3.729	0.049	3.903	0.046	0.955	0.012
744.55	1202	1.842	0.064	2.093	0.074	0.880	0.0124
827.5448	1101	3.373	0.104	3.751	0.105	0.899	0.0128
784.5237	1204	3.211	0.056	3.405	0.052	0.943	0.0133
746.5119	1204	2.615	0.165	3.058	0.057	0.855	0.0145
817.5377	1102	2.175	0.064	2.405	0.066	0.905	0.0155
699.5198	1204	2.129	0.055	2.309	0.047	0.922	0.0161
757.5014	1204	3.642	0.067	3.869	0.063	0.941	0.0161
826.7069	1204	2.279	0.148	2.684	0.086	0.849	0.0215
758.5092	1204	4.504	0.047	4.652	0.043	0.968	0.0235
546.3485	1101	1.890	0.073	2.115	0.064	0.894	0.0236
801.555	1202	2.543	0.077	2.788	0.077	0.912	0.0272
829.7239	1204	2.802	0.120	3.161	0.105	0.886	0.0272
748.5721	1102	3.795	0.067	3.996	0.060	0.950	0.0288
518.3174	1101	3.358	0.051	3.523	0.054	0.953	0.0296
826.5581	1202	1.648	0.107	1.983	0.108	0.831	0.0309
830.5894	1202	4.738	0.076	4.956	0.064	0.956	0.0317
430.3818	1204	4.790	0.109	5.108	0.096	0.938	0.0322
313.1153	1204	3.859	0.102	3.311	0.233	1.166	0.0327
755.5467	1201	3.507	0.072	3.728	0.072	0.941	0.0327
545.3453	1101	3.500	0.071	3.713	0.069	0.943	0.0353
320.2356	1204	1.302	0.114	1.590	0.070	0.819	0.0363
183.0661	1101	2.412	0.147	2.779	0.096	0.868	0.0416
825.5544	1202	2.644	0.112	2.968	0.109	0.891	0.0418
549.4845	1203	5.510	0.107	5.818	0.103	0.947	0.0424
829.5859	1202	5.864	0.082	6.087	0.070	0.963	0.0433
431.386	1204	3.354	0.108	3.651	0.099	0.919	0.0463
784.5811	1201	5.585	0.073	5.782	0.064	0.966	0.0463
777.5287	1201	2.793	0.063	2.986	0.072	0.935	0.0466
278.2254	1204	4.828	0.056	4.996	0.062	0.966	0.0467
548.4815	1203	6.949	0.103	7.233	0.096	0.961	0.0472
777.553	1202	1.720	0.100	2.002	0.098	0.859	0.0483
517.314	1101	5.399	0.050	5.547	0.055	0.973	0.0488
661.6233	1204	2.430	0.088	2.638	0.054	0.921	0.0489

10

20

30

40

【表 5】

表 5 : 臨床的に診断された非 A D 患者及び非認知症対照の間で異なる正確な質量の特性 ( $p < 0.05$ 、 $\log_2$  変換)。

検出質量	分析 モード	AVG (log2) 非AD	SEM 非AD	AVG (log2) 正常	SEM 正常	log(2) 比	P値
541.3432	1102	3.255	0.043	3.679	0.048	0.885	3.43E-12
567.3547	1102	2.621	0.052	3.117	0.054	0.841	2.78E-11
805.5605	1101	5.159	0.072	5.604	0.048	0.921	1.08E-09
806.5639	1101	4.150	0.073	4.630	0.049	0.896	1.51E-09
804.5713	1102	4.159	0.056	4.466	0.033	0.931	3.79E-09
783.5672	1101	3.515	0.077	4.126	0.079	0.852	4.13E-09
781.5617	1101	5.919	0.072	6.403	0.072	0.924	4.19E-09
780.5474	1101	5.276	0.075	5.691	0.043	0.927	4.35E-09
803.568	1102	5.379	0.056	5.656	0.035	0.951	4.43E-09
779.5444	1101	6.291	0.073	6.659	0.043	0.945	5.24E-09
760.5811	1101	4.034	0.079	4.733	0.103	0.852	6.28E-09
805.5832	1102	3.897	0.057	4.344	0.068	0.897	6.49E-09
759.5779	1101	5.166	0.082	5.810	0.099	0.889	1.04E-08
782.565	1101	4.878	0.077	5.415	0.078	0.901	1.14E-08
829.5856	1102	3.952	0.051	4.261	0.046	0.927	1.44E-08
569.3687	1102	2.217	0.062	2.639	0.048	0.840	1.99E-08
755.5468	1101	1.974	0.089	2.667	0.085	0.740	2.63E-08
757.4991	1101	3.368	0.086	3.945	0.070	0.854	2.69E-08
871.5528	1102	2.960	0.059	3.301	0.040	0.897	4.58E-08
804.5476	1101	4.125	0.073	4.556	0.060	0.906	6.76E-08
803.5445	1101	5.084	0.072	5.478	0.059	0.928	7.46E-08
758.5656	1101	5.440	0.089	5.968	0.078	0.912	8.14E-08
565.3394	1102	3.359	0.081	3.834	0.055	0.876	8.59E-08
757.5626	1101	6.417	0.087	6.886	0.079	0.932	1.74E-07
808.5792	1101	4.527	0.078	4.904	0.047	0.923	2.30E-07
795.5181	1101	2.491	0.071	2.948	0.064	0.845	2.65E-07
807.5758	1101	5.569	0.080	5.911	0.047	0.942	3.99E-07
731.5464	1101	1.460	0.132	2.519	0.157	0.580	4.14E-07

10

20

30

40

837.5027	1101	3.437	0.071	3.810	0.050	0.902	4.34E-07
761.5843	1101	2.053	0.092	2.740	0.106	0.749	5.01E-07
784.5811	1101	4.092	0.095	4.666	0.089	0.877	5.41E-07
831.5997	1102	4.512	0.057	4.749	0.040	0.950	6.07E-07
832.6026	1102	3.409	0.056	3.677	0.040	0.927	6.72E-07
555.3102	1102	1.792	0.066	2.170	0.046	0.826	8.11E-07
833.5932	1101	3.038	0.087	3.495	0.056	0.869	1.09E-06
829.5604	1101	3.381	0.077	3.754	0.058	0.901	3.91E-06
811.6096	1101	2.826	0.097	3.401	0.096	0.831	4.19E-06
785.5933	1101	5.629	0.100	6.075	0.080	0.927	5.08E-06
786.5967	1101	4.566	0.101	5.041	0.078	0.906	5.43E-06
827.57	1102	4.191	0.064	4.486	0.062	0.934	6.39E-06
828.5737	1102	3.197	0.058	3.478	0.061	0.919	1.44E-05
810.5969	1101	3.785	0.100	4.234	0.080	0.894	2.51E-05
809.5936	1101	4.804	0.094	5.194	0.079	0.925	2.81E-05
517.314	1101	5.339	0.065	5.575	0.069	0.958	3.58E-05
495.332	1101	5.003	0.083	5.391	0.112	0.928	0.0001
518.3174	1101	3.325	0.062	3.601	0.073	0.923	0.0001
793.5386	1102	3.632	0.061	3.827	0.039	0.949	0.0001
794.5421	1102	2.536	0.061	2.763	0.040	0.918	0.0001
832.5791	1101	3.305	0.080	3.607	0.061	0.916	0.0001
853.5854	1102	2.527	0.065	2.790	0.052	0.906	0.0001
915.5191	1101	2.278	0.083	2.632	0.063	0.866	0.0001
183.0661	1101	2.324	0.143	2.920	0.094	0.796	0.0002
521.3477	1101	3.406	0.099	3.895	0.127	0.875	0.0002
523.3634	1101	3.221	0.102	3.673	0.103	0.877	0.0002
543.3296	1101	3.579	0.072	3.898	0.087	0.918	0.0002
795.555	1102	2.608	0.069	2.893	0.065	0.902	0.0002
831.5759	1101	4.272	0.080	4.531	0.060	0.943	0.0002
886.5582	1102	2.998	0.049	3.149	0.041	0.952	0.0002
496.3355	1101	3.200	0.086	3.620	0.119	0.884	0.0004
827.5448	1101	3.340	0.105	3.752	0.095	0.890	0.0004
819.5551	1102	2.369	0.062	2.571	0.046	0.922	0.0005
522.3511	1101	1.480	0.111	2.005	0.121	0.738	0.0006
817.5377	1102	2.427	0.060	2.627	0.057	0.924	0.001

10

20

30

40

545.3453	1101	3.512	0.082	3.776	0.078	0.930	0.0011
575.2728	1101	2.381	0.076	2.653	0.074	0.897	0.0012
700.552	1101	2.150	0.094	2.535	0.102	0.848	0.0012
722.5335	1101	2.437	0.062	2.632	0.056	0.926	0.0014
520.3354	1101	2.075	0.117	2.564	0.130	0.809	0.0016
458.2405	1101	1.664	0.064	1.924	0.077	0.865	0.0017
542.3173	1101	2.268	0.092	2.603	0.089	0.871	0.0017
519.3321	1101	3.807	0.121	4.245	0.133	0.897	0.0019
546.3485	1101	1.931	0.069	2.216	0.089	0.872	0.0021
541.3139	1101	4.077	0.092	4.353	0.096	0.937	0.0025
1019.384	1102	3.095	0.042	2.828	0.037	1.094	0.0026
804.7227	1203	1.612	0.233	2.530	0.220	0.637	0.0027
831.7408	1203	3.839	0.137	4.286	0.130	0.896	0.0028
303.1079	1202	5.575	0.057	5.621	0.047	0.992	0.0032
549.4845	1203	5.480	0.127	5.807	0.110	0.944	0.0033
548.4815	1203	6.917	0.122	7.174	0.103	0.964	0.0034
746.5717	1204	3.115	0.058	3.257	0.061	0.957	0.0046
830.7363	1203	4.694	0.139	5.098	0.135	0.921	0.0046
306.2569	1204	3.015	0.059	3.164	0.067	0.953	0.0058
760.5216	1204	4.156	0.053	4.211	0.039	0.987	0.0058
732.4938	1204	4.274	0.060	4.370	0.057	0.978	0.0059
855.6016	1102	3.619	0.062	3.752	0.065	0.965	0.0059
523.4679	1203	3.249	0.212	3.886	0.165	0.836	0.0065
522.4635	1203	4.717	0.208	5.313	0.176	0.888	0.0066
1227.107	1203	3.235	0.116	3.547	0.100	0.912	0.0074
833.7551	1204	2.396	0.213	3.042	0.161	0.788	0.0075
520.4499	1203	3.898	0.194	4.434	0.148	0.879	0.0076
1228.111	1203	2.587	0.203	3.131	0.105	0.826	0.0077
521.4522	1203	2.319	0.204	2.933	0.158	0.790	0.0083
591.3542	1202	4.110	0.064	4.209	0.058	0.976	0.0085
856.672	1202	2.741	0.042	2.473	0.057	1.108	0.0086
777.553	1202	1.958	0.096	2.309	0.130	0.848	0.009
552.5022	1203	3.097	0.142	3.529	0.147	0.878	0.0092
777.5287	1201	2.781	0.055	2.926	0.072	0.951	0.0092
675.6377	1204	3.806	0.112	4.030	0.066	0.945	0.0098

10

20

30

40

【表 5】

748.5735	1202	3.883	0.036	3.606	0.050	1.077	0.0101
467.807	1101	1.408	0.134	0.863	0.144	1.631	0.0104
832.7523	1203	3.763	0.160	4.237	0.169	0.888	0.0104
837.718	1204	2.737	0.273	3.548	0.217	0.771	0.0107
745.5658	1204	4.005	0.060	4.109	0.068	0.975	0.0109
568.3573	1202	3.960	0.053	4.037	0.060	0.981	0.0113
550.4957	1203	6.848	0.150	7.184	0.160	0.953	0.0114
833.7571	1203	2.911	0.156	3.397	0.170	0.857	0.0115
838.7226	1204	2.158	0.237	2.880	0.206	0.749	0.0119
551.4986	1203	5.429	0.150	5.801	0.158	0.936	0.0121
585.2673	1202	1.612	0.153	1.034	0.148	1.558	0.0125
821.5712	1102	3.120	0.056	3.200	0.044	0.975	0.0133
835.7006	1204	2.553	0.198	3.113	0.167	0.820	0.0136
731.4916	1204	5.523	0.062	5.567	0.063	0.992	0.0138
867.7579	1204	2.503	0.252	3.205	0.189	0.781	0.0139
482.3215	1202	2.040	0.058	2.181	0.062	0.935	0.0145
858.6861	1202	2.935	0.050	2.670	0.052	1.099	0.0145
584.2646	1204	3.282	0.185	2.567	0.172	1.279	0.0148
829.7246	1203	4.743	0.119	4.973	0.101	0.954	0.015
828.7207	1203	5.497	0.121	5.716	0.107	0.962	0.0154
723.5197	1204	4.571	0.070	4.214	0.056	1.085	0.0167
864.738	1204	4.725	0.142	5.051	0.141	0.936	0.0171
691.1957	1102	2.168	0.067	1.878	0.068	1.155	0.0181
585.2664	1204	1.716	0.183	1.077	0.170	1.593	0.0187
749.5777	1202	2.879	0.034	2.659	0.046	1.083	0.0189
757.5014	1204	3.770	0.066	3.847	0.052	0.980	0.0197
863.7336	1204	5.458	0.146	5.763	0.147	0.947	0.02
830.7352	1204	4.133	0.151	4.493	0.150	0.920	0.0202
252.2095	1204	1.665	0.076	1.852	0.070	0.899	0.0206
860.7756	1203	4.306	0.109	4.507	0.100	0.955	0.0222
863.6876	1204	4.889	0.090	5.026	0.092	0.973	0.0227
861.7806	1203	2.435	0.158	2.811	0.119	0.866	0.0228
840.6063	1202	2.927	0.050	2.664	0.059	1.099	0.0229
632.5762	1203	1.325	0.170	1.773	0.132	0.747	0.0231
826.7069	1204	2.424	0.137	2.731	0.099	0.887	0.0242

10

20

30

40

【表 5】

419.8773	1101	1.946	0.176	1.305	0.194	1.491	0.0243
440.3532	1204	1.481	0.134	0.945	0.180	1.567	0.0247
831.7387	1204	3.137	0.164	3.534	0.150	0.888	0.0248
310.2883	1204	2.448	0.085	2.607	0.062	0.939	0.0256
481.3172	1202	3.978	0.053	4.029	0.060	0.987	0.0259
205.8865	1101	3.759	0.234	2.793	0.319	1.346	0.0271
513.4122	1204	1.142	0.153	0.623	0.163	1.833	0.0279
839.6031	1202	3.895	0.051	3.609	0.057	1.079	0.0286
865.7487	1204	4.847	0.188	5.275	0.193	0.919	0.029
579.5325	1203	4.188	0.154	4.491	0.127	0.933	0.0292
807.59	1202	2.477	0.072	2.633	0.082	0.941	0.0293
351.8903	1101	2.359	0.220	1.567	0.256	1.506	0.0296
782.5085	1204	3.596	0.062	3.662	0.055	0.982	0.0297
859.7696	1203	5.853	0.104	5.972	0.093	0.980	0.0298
409.8484	1101	2.107	0.192	1.437	0.210	1.466	0.0304
577.5137	1203	8.099	0.104	8.148	0.094	0.994	0.0305
1018.942	1203	3.468	0.142	3.767	0.126	0.921	0.0305
703.5709	1101	3.024	0.090	3.185	0.079	0.949	0.0314
484.3794	1204	2.234	0.118	1.721	0.178	1.298	0.0315
283.2602	1204	6.622	0.070	6.621	0.067	1.000	0.0316
401.8166	1101	1.696	0.161	1.139	0.177	1.489	0.0316
832.7492	1204	3.251	0.195	3.728	0.190	0.872	0.0316
190.033	1101	3.264	0.233	2.384	0.289	1.369	0.0317
806.5873	1202	4.367	0.082	4.490	0.092	0.973	0.032
282.2573	1204	9.088	0.073	9.019	0.071	1.008	0.0327
195.8577	1101	3.161	0.202	2.370	0.266	1.334	0.0328
744.4956	1204	3.941	0.058	3.988	0.058	0.988	0.0332
866.7532	1204	4.123	0.184	4.547	0.189	0.907	0.0334
215.9153	1101	5.221	0.247	4.183	0.346	1.248	0.0335
825.6926	1203	1.767	0.173	2.165	0.124	0.816	0.0339
469.8042	1101	1.617	0.150	1.096	0.170	1.475	0.0344
874.7645	1204	3.091	0.144	3.377	0.111	0.915	0.0345
494.4343	1203	2.119	0.275	2.809	0.232	0.754	0.0346
399.8196	1101	1.827	0.171	1.249	0.184	1.463	0.0348
802.7056	1204	1.701	0.206	2.248	0.202	0.756	0.0348

10

20

30

40

576.5098	1203	9.446	0.111	9.460	0.099	0.999	0.0355
382.1082	1101	2.222	0.229	1.494	0.220	1.487	0.0356
720.6438	1204	2.962	0.180	3.293	0.083	0.900	0.036
805.5839	1202	5.574	0.081	5.658	0.097	0.985	0.0365
779.5441	1201	7.096	0.041	7.010	0.053	1.012	0.0368
231.8893	1101	2.592	0.233	1.800	0.259	1.440	0.0372
686.4877	1204	2.721	0.054	2.791	0.052	0.975	0.0374
429.3749	1204	2.601	0.098	2.777	0.077	0.937	0.0378
265.8423	1101	2.499	0.220	1.743	0.252	1.433	0.0384
722.6424	1204	3.726	0.167	4.006	0.086	0.930	0.0385
780.5474	1201	6.022	0.043	5.972	0.054	1.008	0.0396
599.4936	1204	1.373	0.191	1.873	0.188	0.733	0.04
536.4794	1203	2.280	0.202	2.711	0.143	0.841	0.0422
244.0559	1101	3.574	0.126	3.098	0.132	1.153	0.0424
202.0453	1101	5.561	0.180	4.832	0.215	1.151	0.0425
535.7944	1101	1.480	0.143	1.018	0.153	1.455	0.0425
758.5092	1204	4.670	0.051	4.658	0.042	1.003	0.0426
626.5104	1204	2.100	0.135	2.391	0.114	0.878	0.0427
847.5316	1101	2.815	0.104	2.994	0.083	0.940	0.0432
592.3571	1202	2.375	0.065	2.480	0.062	0.958	0.0437
569.4784	1204	1.175	0.183	0.634	0.178	1.853	0.0447
721.639	1204	4.879	0.142	5.064	0.088	0.963	0.0447
752.5583	1204	4.284	0.070	3.966	0.061	1.080	0.0451
507.7055	1101	1.487	0.126	1.052	0.154	1.413	0.0454
827.7086	1203	3.916	0.119	4.098	0.096	0.956	0.046
784.5237	1204	3.464	0.056	3.490	0.037	0.993	0.0461
755.486	1204	3.395	0.059	3.450	0.057	0.984	0.0471
628.5237	1204	2.627	0.158	2.955	0.136	0.889	0.0472
218.0192	1101	3.591	0.258	2.716	0.302	1.322	0.049

10

20

30

【 0 2 7 3 】

【表 6】

表 6 : 軽度の認知障害を有する臨床的に診断されたAD患者及び非認知症対照の間で異なる正確な質量の特性 ( $p < 0.05$ 、 $\log_2$ 変換)。

検出質量	分析モード	AVG (log2) 認知障害のないAD	SEM 認知障害のないAD	AVG (log2) 正常	SEM 正常	log(2) 比	P値
723.5197	1204	3.576	0.058	4.350	0.056	0.822	6.42E-14
723.5195	1202	2.181	0.056	2.892	0.052	0.754	2.49E-13
751.5529	1202	3.293	0.050	3.920	0.050	0.840	1.39E-12
724.5257	1204	2.883	0.044	3.463	0.055	0.833	9.96E-12
749.5367	1202	3.168	0.051	3.714	0.041	0.853	1.33E-11
752.5564	1202	2.216	0.057	2.836	0.050	0.781	1.91E-11
751.5555	1204	4.553	0.060	5.248	0.060	0.868	1.96E-11
750.5402	1202	2.175	0.054	2.704	0.044	0.804	2.92E-10
752.5583	1204	3.453	0.063	4.094	0.061	0.844	6.11E-10
750.544	1204	3.299	0.052	3.858	0.063	0.855	3.31E-09
749.5407	1204	4.429	0.061	5.012	0.064	0.884	9.50E-09
699.5198	1204	2.309	0.047	2.775	0.054	0.832	1.20E-08
725.5385	1204	2.958	0.060	3.417	0.054	0.866	4.59E-07
727.5568	1204	3.588	0.050	3.986	0.060	0.900	3.00E-06
812.5762	1202	1.571	0.087	2.084	0.058	0.754	1.13E-05
541.3432	1102	3.518	0.039	3.798	0.048	0.926	2.42E-05
813.5885	1202	2.992	0.041	3.276	0.048	0.913	2.68E-05
811.5732	1202	2.683	0.055	3.027	0.055	0.886	3.92E-05
726.5461	1204	2.869	0.047	3.150	0.050	0.911	0.0001
814.5917	1202	2.028	0.040	2.289	0.051	0.886	0.0001
632.5762	1203	0.944	0.175	1.830	0.132	0.516	0.0002
728.5627	1204	2.998	0.045	3.281	0.060	0.914	0.0003
782.5085	1204	3.435	0.071	3.780	0.055	0.909	0.0003
569.3687	1102	2.479	0.045	2.724	0.048	0.910	0.0004
803.5445	1101	5.324	0.070	5.655	0.059	0.941	0.0007
804.5476	1101	4.370	0.073	4.703	0.060	0.929	0.0009
817.5377	1102	2.405	0.066	2.712	0.057	0.887	0.001
787.5729	1202	1.864	0.058	2.145	0.057	0.869	0.0011
747.5245	1204	3.521	0.063	3.886	0.090	0.906	0.0013

10

20

30

40

775.5533	1202	2.140	0.062	2.449	0.068	0.874	0.0013
746.5717	1204	3.117	0.043	3.362	0.061	0.927	0.0014
827.57	1102	4.337	0.063	4.630	0.062	0.937	0.0017
745.5658	1204	3.989	0.041	4.242	0.068	0.940	0.0018
828.5737	1102	3.313	0.063	3.590	0.061	0.923	0.0025
542.3173	1101	2.344	0.067	2.687	0.089	0.872	0.0027
760.5216	1204	4.140	0.052	4.347	0.039	0.952	0.0028
748.5287	1204	2.319	0.131	2.820	0.088	0.822	0.003
774.0316	1204	2.044	0.199	1.167	0.203	1.752	0.0031
784.5237	1204	3.405	0.052	3.603	0.037	0.945	0.0035
775.5528	1204	3.221	0.065	3.537	0.085	0.911	0.004
744.5536	1204	4.388	0.046	4.605	0.058	0.953	0.0042
482.3215	1202	2.001	0.057	2.251	0.062	0.889	0.0043
768.5539	1204	3.995	0.060	4.279	0.077	0.934	0.0044
506.2851	1201	3.210	0.100	2.656	0.165	1.209	0.0045
747.5201	1202	2.006	0.060	2.313	0.088	0.867	0.0045
755.486	1204	3.295	0.069	3.561	0.057	0.925	0.0047
781.5617	1101	6.305	0.075	6.610	0.072	0.954	0.005
786.5416	1204	3.903	0.046	4.087	0.043	0.955	0.0052
804.5713	1102	4.426	0.054	4.610	0.033	0.960	0.0064
743.5471	1204	5.349	0.054	5.579	0.063	0.959	0.0066
541.3139	1101	4.172	0.067	4.494	0.096	0.928	0.0069
767.5495	1204	5.085	0.063	5.369	0.082	0.947	0.0072
782.565	1101	5.279	0.080	5.589	0.078	0.945	0.0074
555.3102	1102	2.033	0.059	2.240	0.046	0.908	0.0086
567.3547	1102	3.031	0.045	3.218	0.054	0.942	0.0089
565.3394	1102	3.728	0.064	3.958	0.055	0.942	0.0094
582.2473	1201	3.346	0.151	2.793	0.141	1.198	0.0099
803.568	1102	5.656	0.057	5.838	0.035	0.969	0.0108
779.5444	1101	6.654	0.070	6.874	0.043	0.968	0.0113
796.5876	1204	2.630	0.063	2.860	0.062	0.919	0.0117
758.5092	1204	4.652	0.043	4.808	0.042	0.968	0.0126
783.5148	1204	3.344	0.068	3.574	0.056	0.936	0.0126
748.5735	1202	3.893	0.045	3.722	0.050	1.046	0.0135
529.3167	1202	3.028	0.064	3.265	0.069	0.927	0.0138

10

20

30

40

781.562	1201	7.406	0.060	7.638	0.071	0.970	0.0144
780.5474	1101	5.661	0.070	5.875	0.043	0.964	0.0145
810.5399	1204	2.905	0.069	3.145	0.066	0.923	0.0147
837.5881	1202	2.412	0.040	2.577	0.053	0.936	0.0147
590.343	1202	4.042	0.072	4.304	0.076	0.939	0.0149
580.5351	1203	1.531	0.200	2.192	0.174	0.699	0.0166
789.5892	1202	1.755	0.049	1.952	0.065	0.899	0.0167
887.7352	1204	6.359	0.115	5.963	0.113	1.066	0.0174
828.5743	1202	5.301	0.087	5.598	0.085	0.947	0.0178
916.7743	1204	5.952	0.113	5.571	0.107	1.068	0.0178
856.672	1202	2.753	0.058	2.553	0.057	1.078	0.0179
827.5701	1202	6.362	0.095	6.684	0.092	0.952	0.0187
942.7879	1204	3.531	0.102	3.195	0.092	1.105	0.019
523.4679	1203	3.471	0.153	4.011	0.165	0.865	0.0194
915.7681	1204	6.365	0.115	5.972	0.116	1.066	0.0194
517.314	1101	5.547	0.055	5.755	0.069	0.964	0.0195
777.553	1202	2.002	0.098	2.384	0.130	0.840	0.0204
744.4956	1204	3.916	0.061	4.117	0.058	0.951	0.0206
440.3532	1204	1.502	0.136	0.975	0.180	1.539	0.021
782.5653	1201	6.382	0.065	6.614	0.076	0.965	0.0222
494.4343	1203	2.145	0.226	2.900	0.232	0.740	0.0232
303.1079	1202	5.646	0.048	5.802	0.047	0.973	0.0233
771.5814	1204	4.208	0.050	4.367	0.046	0.964	0.0236
521.4522	1203	2.482	0.173	3.028	0.158	0.820	0.0242
793.5681	1204	3.191	0.055	3.372	0.055	0.946	0.0244
832.6026	1102	3.662	0.042	3.795	0.040	0.965	0.0252
589.3403	1202	5.900	0.084	6.171	0.085	0.956	0.026
732.4938	1204	4.319	0.061	4.511	0.057	0.957	0.0263
783.5672	1101	3.993	0.085	4.259	0.079	0.938	0.0265
569.369	1202	4.947	0.042	5.089	0.047	0.972	0.0273
522.4635	1203	4.938	0.167	5.485	0.176	0.900	0.0277
795.5181	1101	2.823	0.073	3.044	0.064	0.927	0.0287
888.7394	1204	5.759	0.115	5.400	0.110	1.066	0.0287
490.3641	1203	1.864	0.138	1.397	0.159	1.334	0.029
914.7583	1204	5.125	0.112	4.763	0.118	1.076	0.0294

10

20

30

40

520.4499	1203	4.141	0.131	4.577	0.148	0.905	0.03	
805.5832	1102	4.292	0.055	4.485	0.068	0.957	0.0301	
795.5838	1204	3.558	0.070	3.769	0.063	0.944	0.0305	
575.2728	1101	2.532	0.060	2.739	0.074	0.925	0.0324	
831.5997	1102	4.774	0.042	4.903	0.040	0.974	0.0325	
518.3174	1101	3.523	0.054	3.717	0.073	0.948	0.0338	
520.3354	1101	2.271	0.117	2.646	0.130	0.858	0.0354	
573.4852	1203	4.919	0.063	4.740	0.053	1.038	0.0354	10
579.5325	1203	4.235	0.135	4.636	0.127	0.913	0.0355	
570.3725	1202	3.021	0.043	3.155	0.045	0.958	0.0359	
793.5386	1102	3.799	0.057	3.950	0.039	0.962	0.0359	
481.3172	1202	3.980	0.058	4.159	0.060	0.957	0.0361	
831.5759	1101	4.485	0.066	4.677	0.060	0.959	0.0365	
913.7513	1204	5.358	0.113	5.006	0.120	1.070	0.037	
772.5862	1204	3.306	0.045	3.437	0.042	0.962	0.0378	
304.241	1204	4.898	0.062	5.088	0.066	0.963	0.0397	20
746.557	1202	2.177	0.042	2.057	0.037	1.058	0.0399	
519.3321	1101	4.014	0.116	4.382	0.133	0.916	0.0405	
833.7551	1204	2.611	0.191	3.140	0.161	0.831	0.0406	
889.7492	1204	7.711	0.122	7.365	0.110	1.047	0.0415	
614.4914	1203	2.747	0.091	2.448	0.114	1.122	0.0418	
618.4829	1201	1.844	0.179	1.310	0.185	1.407	0.0429	
601.5164	1203	7.639	0.052	7.463	0.069	1.024	0.0431	
671.5723	1204	2.349	0.088	2.604	0.087	0.902	0.0435	
794.5421	1102	2.703	0.059	2.853	0.040	0.948	0.0438	30
731.4916	1204	5.555	0.068	5.746	0.063	0.967	0.0444	
512.4082	1204	2.523	0.180	1.954	0.215	1.292	0.0451	
768.5503	1202	2.028	0.082	2.277	0.090	0.891	0.0453	
665.501	1204	3.429	0.105	3.074	0.142	1.116	0.0454	
890.7535	1204	7.055	0.116	6.731	0.106	1.048	0.0454	
759.5163	1204	4.804	0.055	4.954	0.048	0.970	0.0455	
605.5457	1203	5.235	0.100	5.509	0.089	0.950	0.0473	
541.4425	1204	2.234	0.148	1.745	0.198	1.280	0.0488	40
572.4816	1203	6.271	0.061	6.108	0.052	1.027	0.049	
743.5466	1203	1.977	0.103	2.266	0.099	0.873	0.0492	

【表 7】

表 7 : かなりの認知障害 (ADAS  $\geq 16$ ) を有する認知症患者及び軽度認知障害 (ADAS  $\leq 15$ ) を有する認知症患者の間で異なる正確な質量の特性 ( $p < 0.05$ 、 $\log_2$  変換)。

検出質量	分析 モード	AVG (log2) ADAS 高	SEM ADAS 高	AVG (log2) ADAS 低	SEM ADAS 低	log(2) 比	P値
541.3432	1102	3.155	0.038	3.581	0.054	0.881	6.71E-09
567.3547	1102	2.633	0.052	3.122	0.058	0.843	3.84E-08
569.3687	1102	2.079	0.053	2.526	0.054	0.823	2.41E-07
829.5856	1102	3.861	0.057	4.303	0.059	0.897	1.71E-06
565.3394	1102	3.268	0.064	3.784	0.081	0.864	3.73E-06
837.5027	1101	3.373	0.056	3.818	0.070	0.884	4.53E-06
804.5713	1102	4.022	0.051	4.414	0.060	0.911	5.01E-06
831.5997	1102	4.379	0.055	4.761	0.046	0.920	5.17E-06
832.6026	1102	3.278	0.055	3.658	0.046	0.896	5.66E-06
803.568	1102	5.252	0.052	5.640	0.065	0.931	1.42E-05
805.5832	1102	3.894	0.056	4.293	0.063	0.907	1.48E-05
871.5528	1102	2.886	0.051	3.244	0.059	0.890	2.25E-05
555.3102	1102	1.669	0.053	2.070	0.074	0.806	2.34E-05
853.5854	1102	2.473	0.058	2.824	0.040	0.876	2.85E-05
886.5582	1102	2.898	0.036	3.166	0.051	0.916	4.34E-05
808.5792	1101	4.475	0.071	4.922	0.068	0.909	4.77E-05
780.5474	1101	5.229	0.067	5.665	0.086	0.923	0.0001
805.5605	1101	5.210	0.072	5.655	0.078	0.921	0.0001
807.5758	1101	5.522	0.071	5.962	0.069	0.926	0.0001
543.3296	1101	3.594	0.055	3.948	0.075	0.910	0.0002
779.5444	1101	6.228	0.067	6.660	0.086	0.935	0.0002
806.5639	1101	4.213	0.074	4.656	0.079	0.905	0.0002
829.5604	1101	3.368	0.070	3.766	0.069	0.894	0.0002
755.5468	1101	2.034	0.091	2.551	0.098	0.797	0.0003
819.5551	1102	2.270	0.062	2.611	0.062	0.869	0.0003
915.5191	1101	2.209	0.066	2.603	0.082	0.849	0.0004
794.5421	1102	2.389	0.054	2.705	0.073	0.883	0.0007

10

20

30

40

832.5791	1101	3.221	0.066	3.564	0.066	0.904	0.0007
793.5386	1102	3.462	0.057	3.778	0.069	0.916	0.0008
803.5445	1101	4.995	0.065	5.351	0.078	0.933	0.0008
804.5476	1101	4.045	0.064	4.402	0.080	0.919	0.0008
731.5464	1101	1.574	0.132	2.200	0.109	0.716	0.0011
827.57	1102	4.055	0.057	4.341	0.062	0.934	0.0014
722.5335	1101	2.379	0.064	2.687	0.064	0.885	0.0015
831.5759	1101	4.163	0.072	4.510	0.070	0.923	0.0015
517.314	1101	5.343	0.057	5.631	0.068	0.949	0.0019
757.4991	1101	3.393	0.086	3.828	0.102	0.886	0.0019
783.5672	1101	3.547	0.087	3.974	0.097	0.893	0.002
545.3453	1101	3.457	0.072	3.795	0.073	0.911	0.0022
518.3174	1101	3.321	0.056	3.600	0.068	0.922	0.0023
760.5811	1101	4.181	0.092	4.609	0.101	0.907	0.003
784.5811	1101	4.155	0.104	4.630	0.111	0.897	0.0033
546.3485	1101	1.883	0.067	2.196	0.078	0.857	0.0034
759.5779	1101	5.313	0.091	5.727	0.098	0.928	0.0034
855.6016	1102	3.447	0.060	3.709	0.056	0.929	0.0034
847.5316	1101	2.627	0.075	3.004	0.106	0.874	0.0037
781.5617	1101	5.942	0.079	6.291	0.082	0.945	0.0039
575.2728	1101	2.359	0.070	2.663	0.069	0.886	0.0042
828.5737	1102	3.070	0.054	3.317	0.064	0.926	0.0047
795.555	1102	2.558	0.065	2.831	0.063	0.904	0.0053
821.5712	1102	2.952	0.058	3.195	0.057	0.924	0.0053
833.5932	1101	3.069	0.092	3.444	0.083	0.891	0.0053
782.565	1101	4.918	0.082	5.266	0.085	0.934	0.0056
795.5181	1101	2.462	0.075	2.793	0.090	0.882	0.0066
725.5527	1101	3.222	0.073	3.500	0.057	0.921	0.0068
761.5843	1101	2.194	0.095	2.580	0.098	0.850	0.0078
738.5448	1102	2.493	0.076	2.766	0.047	0.901	0.0083
811.6096	1101	2.869	0.106	3.277	0.096	0.876	0.0088
758.5656	1101	5.459	0.101	5.870	0.112	0.930	0.0092
785.5933	1101	5.643	0.108	6.049	0.097	0.933	0.0103
458.2405	1101	1.635	0.057	1.880	0.075	0.870	0.0104
757.5626	1101	6.418	0.100	6.815	0.112	0.942	0.0112

10

20

30

40

541.3139	1101	3.968	0.074	4.278	0.096	0.928	0.0116
786.5967	1101	4.570	0.109	4.973	0.099	0.919	0.012
748.5721	1102	3.811	0.069	4.050	0.055	0.941	0.0137
749.5761	1102	2.699	0.066	2.929	0.053	0.922	0.0156
501.3212	1201	1.903	0.052	2.108	0.066	0.903	0.0176
809.5936	1101	4.792	0.099	5.124	0.084	0.935	0.0194
810.5969	1101	3.785	0.102	4.126	0.086	0.917	0.0199
542.3173	1101	2.183	0.077	2.464	0.091	0.886	0.0228
724.5493	1101	4.493	0.076	4.734	0.059	0.949	0.0232
723.5197	1204	3.966	0.083	3.699	0.091	1.072	0.0362
521.3477	1101	3.545	0.086	3.863	0.130	0.918	0.0374
1098.974	1204	3.016	0.105	2.552	0.219	1.182	0.039
523.3634	1101	3.263	0.100	3.596	0.130	0.907	0.0433
807.5768	1201	6.721	0.033	6.816	0.031	0.986	0.0452
826.7069	1204	2.385	0.134	2.766	0.113	0.862	0.0462
931.7695	1203	2.852	0.090	2.495	0.169	1.143	0.0475
183.0661	1101	2.358	0.139	2.748	0.116	0.858	0.0485
504.3814	1203	1.818	0.065	1.573	0.113	1.156	0.0489

10

20

【 0 2 7 5 】

【表 8】

表 8 : M M S E で測定された軽度認知障害 ( M M S E 1 8 ~ 2 3 ) 、 重  
度  
認知障害 ( M M S E ≤ 1 7 ) 及び正常な認知能力 ( M M S E ≥ 2 8 ) を有す  
る患者の間で異なる正確な質量の特性。

検出質量	分析 モード	AVG (log2) 軽度 MMSE	SEM (log2) 軽度 MMSE	AVG (log2) 重度 MMSE	SEM (log2) 重度 MMSE	AVG (log2) 正常	SEM (log2) 正常	log(2) 比 軽度/ 正常	log(2) 比 重度/ 正常	log(2) 比 軽度/ 重度	P値
726.5461	1204	3.125	0.058	2.729	0.053	2.981	0.067	1.048	0.916	1.145	0.0002
675.6377	1204	4.131	0.049	3.856	0.082	4.124	0.061	1.002	0.935	1.071	0.0102
801.555*	1202	2.733	0.144	2.602	0.110	3.052	0.077	0.895	0.853	1.050	0.0108
570.3725	1202	3.071	0.067	2.895	0.054	3.130	0.054	0.981	0.925	1.061	0.0116
597.484	1203	2.915	0.146	2.582	0.101	3.046	0.110	0.957	0.848	1.129	0.0138
246.1472	1204	2.437	0.187	3.031	0.161	2.974	0.067	0.819	1.019	0.804	0.0161
565.3394*	1202	7.087	0.132	6.908	0.090	7.304	0.087	0.970	0.946	1.026	0.0171
596.4791	1203	4.125	0.172	3.792	0.112	4.283	0.111	0.963	0.886	1.088	0.0188
246.1465	1202	3.577	0.208	4.046	0.123	4.169	0.104	0.858	0.970	0.884	0.0199
432.3254	1204	2.540	0.059	2.325	0.058	2.495	0.047	1.018	0.932	1.092	0.0201
569.369*	1202	5.009	0.056	4.834	0.050	5.032	0.063	0.995	0.961	1.036	0.0285
661.6233	1204	2.783	0.091	2.448	0.090	2.683	0.079	1.037	0.912	1.137	0.0307
857.6186*	1202	3.923	0.122	3.699	0.104	4.090	0.101	0.959	0.904	1.061	0.0332
804.5718	1202	5.940	0.135	5.776	0.088	6.170	0.112	0.963	0.936	1.028	0.0334
803.5677	1202	7.274	0.174	7.084	0.116	7.570	0.131	0.961	0.936	1.027	0.0359
542.3461	1202	3.898	0.134	3.773	0.071	4.124	0.104	0.945	0.915	1.033	0.037
810.5399	1204	3.152	0.104	2.749	0.088	2.959	0.113	1.065	0.929	1.146	0.0374
728.5627	1204	3.233	0.078	2.954	0.065	3.054	0.071	1.059	0.967	1.094	0.0404
566.3434	1202	5.338	0.100	5.142	0.093	5.460	0.082	0.978	0.942	1.038	0.0417
481.3172	1202	3.940	0.088	3.875	0.069	4.136	0.077	0.953	0.937	1.017	0.0436
724.5257	1204	3.168	0.102	2.875	0.079	2.961	0.055	1.070	0.971	1.102	0.0447
825.5544	1202	2.933	0.173	2.605	0.144	3.160	0.171	0.928	0.824	1.126	0.0474
826.5581	1202	2.005	0.151	1.579	0.156	2.139	0.188	0.937	0.738	1.270	0.0488

10

20

30

【 0 2 7 6 】

【表 9】

表 9 : A D 病状、 A D A S スコア及び M M S E スコアの存在に基づく、 8 群  
の 1 つへの患者の分類。 1 のスコアは、 A D 病状の存在、 高い A D A S ス  
コア ( ≥ 1 6 ) 又は低い M M S E スコア ( ≤ 2 3 ) に与えられ、 0 のスコアは  
、 A D 病状のない場合、 低い A D A S スコア ( ≤ 1 5 ) 又は高い M M S E ス  
コア ( ≥ 2 8 ) に与えられた。

40

患者ID	AD病状	ADAS	MMSE	患者ID	AD病状	ADAS	MMSE
7001	1	1	1	7096	1	0	1
7002	0	1	1	7097	1	0	1
7006	1	0	1	7098	0	0	0
7007	1	1	1	7101	0	0	0
7008	1	0	1	7102	1	0	0
7009	1	0	1	7103	0	1	0
7010	1	0	1	7104	0	1	0
7011	1	0	1	7105	0	1	0
7014	1	0	1	7106	1	1	0
7015	0	1	1	7108	0	0	0
7016	1	1	1	7109	0	0	0
7017	1	1	1	7110	0	1	0
7022	1	1	1	7111	0	1	0
7023	1	1	1	7112	1	1	0
7024	1	0	1	7113	1	1	0
7025	1	0	1	7114	1	1	0
7027	1	0	1	7115	0	1	0
7028	1	1	1	7116	1	1	0
7029	1	1	1	7117	0	1	0
7030	1	0	1	7118	0	0	0
7031	1	0	1	7119	0	0	0
7033	0	1	1	7120	0	0	0
7034	1	0	1	7124	1	1	0
7035	0	1	1	7125	1	1	0
7037	1	1	1	7126	0	0	0
7039	1	0	1	7127	0	0	0
7042	1	0	1	7128	0	1	0
7043	0	1	1	7129	1	0	0
7044	1	1	1	7130	0	0	0
7045	1	0	1	7131	0	0	0
7046	1	1	1	7133	0	1	0
7047	0	1	1	7134	0	1	0
7048	1	0	1	7135	0	0	0
7049	1	0	1	7136	1	0	0

10

20

30

40

7050	0	1	1	7137	0	0	0
7051	1	0	1	7138	0	0	0
7052	1	0	1	7139	0	1	0
7053	1	0	1	7140	1	0	0
7055	0	1	1	7141	1	1	0
7056	1	1	1	7142	1	1	0
7057	1	0	1	7143	1	0	0
7058	1	0	1	7144	1	0	0
7059	0	1	1	7145	0	1	0
7062	0	0	0	7146	0	1	0
7063	1	1	1	7147	0	1	0
7064	0	0	0	7150	1	0	0
7066	0	0	1	7151	1	0	0
7067	1	1	1	7152	0	1	0
7070	0	0	0	7153	0	0	0
7074	0	1	1	7154	1	1	0
7075	1	1	1	7155	1	1	0
7076	0	1	1	7156	0	0	0
7077	1	1	1	7157	1	0	0
7078	1	0	1	7158	1	0	0
7079	0	1	1	7309	1	0	1
7080	0	1	1	7310	1	0	0
7081	1	1	1	7315	1	0	1
7082	1	1	1	7802	0	0	0
7084	1	1	1	7811	0	0	0
7085	1	0	1	7814	1	0	0
7086	0	1	1	7817	1	0	0
7087	0	1	1	7818	0	0	0
7088	1	1	1	7819	0	1	0
7089	1	1	1	7823	1	0	0
7090	1	1	1	7831	0	0	0
7091	0	1	1	7832	1	0	0
7093	1	0	1	7833	1	0	0
7094	0	1	1				
7095	0	1	1				

10

20

30

40

【 0 2 7 7 】

【表 10】

表 10 : A D と非 A D 病状の間の明確な識別を示す患者間で異なる正確な質量特性 ( $p < 0.05$ 、 $\log_2$  変換)。

検出質量	分析 モード	AVG (log2) AD	SEM AD	AVG (log2) 非 AD	SEM AD	log(2) 比	P 値
699.5199	1204	1.985	0.043	2.956	0.067	0.672	1.24E-14
723.5195	1204	3.281	0.070	4.702	0.101	0.698	4.86E-14
723.5194	1202	2.039	0.077	3.191	0.069	0.639	1.59E-13
751.5553	1204	4.290	0.074	5.450	0.093	0.787	5.86E-12
724.5258	1204	2.667	0.062	3.750	0.092	0.711	6.50E-12
751.5529	1202	3.197	0.068	4.076	0.062	0.784	1.03E-11
752.5564	1202	2.126	0.069	3.010	0.061	0.706	1.16E-11
749.5367	1202	3.061	0.062	3.861	0.056	0.793	1.22E-11
752.5581	1204	3.170	0.072	4.292	0.094	0.739	1.52E-11
749.5406	1204	4.177	0.067	5.235	0.095	0.798	4.77E-11
750.5403	1202	2.081	0.074	2.886	0.051	0.721	6.77E-11
750.5438	1204	3.060	0.068	4.067	0.091	0.752	7.99E-11
727.5567	1204	3.305	0.074	4.064	0.053	0.813	4.71E-10
725.5385	1204	2.654	0.094	3.590	0.079	0.739	3.99E-09
728.5629	1204	2.813	0.063	3.345	0.057	0.841	2.54E-07
726.5462	1204	2.753	0.064	3.215	0.062	0.856	7.09E-06
768.5538	1204	3.755	0.060	4.250	0.084	0.884	2.34E-05
747.5244	1204	3.263	0.092	3.999	0.123	0.816	2.45E-05
744.5535	1204	4.147	0.050	4.492	0.053	0.923	3.13E-05
813.5885	1202	2.969	0.051	3.362	0.067	0.883	3.58E-05
743.547	1204	5.096	0.053	5.455	0.059	0.934	0.0001
767.5494	1204	4.835	0.065	5.337	0.092	0.906	0.0001
775.5527	1204	2.993	0.100	3.645	0.105	0.821	0.0001
775.5533	1202	1.993	0.078	2.525	0.088	0.789	0.0001
811.5732	1202	2.590	0.072	3.025	0.071	0.856	0.0001
812.5761	1202	1.599	0.064	2.057	0.084	0.777	0.0001
817.5376	1102	1.992	0.073	2.490	0.081	0.800	0.0001
747.5201	1202	1.829	0.090	2.412	0.110	0.758	0.0002

10

20

30

40

795.5837	1204	3.418	0.073	3.810	0.062	0.897	0.0002
796.5874	1204	2.468	0.051	2.839	0.074	0.869	0.0002
748.5286	1204	1.812	0.247	2.917	0.126	0.621	0.0003
810.54	1204	2.627	0.088	3.116	0.083	0.843	0.0003
782.5084	1204	3.308	0.060	3.687	0.078	0.897	0.0004
755.486	1204	3.069	0.080	3.477	0.073	0.883	0.0005
758.5092	1204	4.418	0.065	4.707	0.043	0.939	0.0007
771.5813	1204	3.965	0.074	4.288	0.046	0.925	0.0007
304.241	1204	4.716	0.057	5.013	0.062	0.941	0.0011
814.5919	1202	1.988	0.046	2.307	0.077	0.862	0.0011
786.5415	1204	3.671	0.074	3.979	0.050	0.923	0.0013
787.5728	1202	1.743	0.085	2.136	0.075	0.816	0.0013
793.5386	1102	3.337	0.086	3.690	0.057	0.904	0.0015
783.5147	1204	3.166	0.071	3.512	0.077	0.901	0.0022
828.5736	1102	2.906	0.080	3.292	0.087	0.883	0.0023
828.5743	1202	5.132	0.073	5.485	0.081	0.936	0.0024
743.5468	1203	1.812	0.118	2.235	0.061	0.811	0.0029
784.5235	1204	3.196	0.081	3.490	0.045	0.916	0.003
760.5215	1204	3.910	0.072	4.200	0.058	0.931	0.0032
787.5464	1204	2.617	0.090	2.937	0.050	0.891	0.0037
827.57	1102	3.933	0.078	4.313	0.096	0.912	0.0039
305.2438	1204	2.384	0.064	2.648	0.058	0.900	0.0041
794.5421	1102	2.275	0.090	2.601	0.058	0.875	0.0041
827.5701	1202	6.193	0.081	6.559	0.090	0.944	0.0046
590.343	1202	3.939	0.055	4.216	0.074	0.934	0.0047
589.3404	1202	5.769	0.061	6.076	0.085	0.950	0.0057
789.5893	1202	1.673	0.064	1.967	0.077	0.851	0.0057
670.5689	1204	3.048	0.095	3.510	0.127	0.868	0.006
855.6016	1102	3.325	0.079	3.646	0.079	0.912	0.0064
759.5162	1204	4.510	0.086	4.811	0.060	0.937	0.0065
671.5722	1204	2.157	0.123	2.635	0.111	0.819	0.0066
769.5654	1204	3.829	0.065	4.086	0.063	0.937	0.0069
856.6063	1202	4.446	0.076	4.777	0.087	0.931	0.007
409.0208	1202	2.638	0.057	2.899	0.073	0.910	0.0072
774.0313	1204	2.317	0.202	1.370	0.268	1.691	0.0076

10

20

30

40

804.5713	1102	3.964	0.086	4.276	0.071	0.927	0.008
855.6025	1202	5.437	0.074	5.749	0.085	0.946	0.0083
530.382	1204	2.991	0.089	2.097	0.309	1.426	0.0085
626.5278	1203	3.676	0.068	3.915	0.053	0.939	0.0087
731.4914	1204	5.281	0.086	5.589	0.073	0.945	0.0093
732.4937	1204	4.050	0.083	4.348	0.070	0.931	0.0093
517.3722	1204	2.189	0.112	1.465	0.241	1.494	0.0096
741.5307	1204	2.754	0.086	3.117	0.105	0.884	0.0109
803.5681	1102	5.187	0.087	5.491	0.073	0.945	0.0111
746.5714	1204	2.962	0.065	3.228	0.076	0.918	0.0113
627.5304	1203	2.544	0.068	2.783	0.058	0.914	0.0118
544.397	1204	3.249	0.120	2.323	0.341	1.399	0.0145
745.5656	1204	3.812	0.071	4.091	0.083	0.932	0.0148
739.5142	1204	2.576	0.105	3.009	0.137	0.856	0.0162
570.3725	1202	2.879	0.050	3.071	0.057	0.938	0.0164
686.4877	1204	2.527	0.068	2.757	0.064	0.917	0.0179
517.3136	1201	2.907	0.104	2.575	0.088	1.129	0.0193
744.4956	1204	3.741	0.073	3.988	0.070	0.938	0.0202
529.3167	1202	2.929	0.057	3.199	0.095	0.916	0.0203
821.5713	1102	2.825	0.089	3.091	0.065	0.914	0.0207
819.5641	1202	2.632	0.117	3.063	0.136	0.859	0.0209
667.5474	1204	3.336	0.118	2.882	0.150	1.158	0.0222
886.5582	1102	2.820	0.064	3.038	0.067	0.928	0.0232
796.529	1204	2.815	0.070	3.063	0.078	0.919	0.0234
306.2569	1204	2.848	0.083	3.103	0.074	0.918	0.0256
581.3344	1202	1.676	0.132	2.082	0.115	0.805	0.0261
817.584	1202	2.181	0.064	2.383	0.060	0.915	0.0261
685.5538	1204	1.862	0.132	2.222	0.083	0.838	0.0263
555.3101	1102	1.640	0.094	1.944	0.093	0.844	0.0277
666.5455	1204	4.533	0.128	4.059	0.168	1.117	0.0301
820.5677	1202	1.550	0.163	2.037	0.145	0.761	0.031
773.5368	1202	1.455	0.109	1.808	0.114	0.805	0.0324
541.3432	1102	3.148	0.073	3.377	0.073	0.932	0.0328
767.547	1202	2.917	0.095	3.237	0.111	0.901	0.0345
569.369	1202	4.824	0.048	4.987	0.057	0.967	0.0352

10

20

30

40

871.5935	1202	1.702	0.068	2.049	0.145	0.830	0.0362
1226.0968	1203	3.089	0.116	2.709	0.130	1.140	0.0365
793.5679	1204	3.022	0.067	3.237	0.075	0.934	0.0407
411.3211	1202	2.817	0.068	2.988	0.042	0.943	0.0408
684.5491	1204	2.304	0.087	2.600	0.110	0.886	0.041
768.5504	1202	1.786	0.141	2.160	0.106	0.827	0.041
743.5469	1202	2.894	0.076	3.173	0.109	0.912	0.0417
482.3215	1202	1.866	0.054	2.056	0.072	0.908	0.0424
574.4637	1202	1.059	0.201	1.653	0.204	0.640	0.0444
509.3493	1202	2.290	0.057	2.490	0.079	0.919	0.0446
772.586	1204	3.167	0.062	3.330	0.050	0.951	0.0458
383.3283	1204	1.280	0.142	1.662	0.119	0.770	0.0462
664.5322	1204	4.643	0.145	4.176	0.173	1.112	0.0465
312.2312	1204	2.771	0.059	2.583	0.070	1.073	0.0467
481.3172	1202	3.803	0.057	3.982	0.065	0.955	0.0468
765.5335	1204	3.065	0.107	3.418	0.137	0.897	0.0491
847.5953	1202	2.162	0.114	2.518	0.134	0.858	0.0492
624.5131	1203	3.900	0.068	4.084	0.061	0.955	0.0497

10

20

【 0 2 7 8 】

【表 1 1】

表 1 1 : 高 ADAS スコアと低 ADAS スコアの間の明確な識別を示す患者間で異なる正確な質量特性 ( $p < 0.05$ 、 $\log_2$  変換)。

検出質量	分析モード	AVG (log2) 高 ADAS	SEM 高 ADAS	AVG (log2) 低 ADAS	SEM 低 ADAS	log(2) 比	P 値
541.3435	1102	3.007	0.047	3.741	0.083	0.804	5.76E-09
569.3685	1102	1.862	0.065	2.686	0.070	0.693	9.27E-09
804.5713	1102	3.915	0.047	4.494	0.080	0.871	3.59E-07
803.5681	1102	5.145	0.046	5.720	0.084	0.899	5.31E-07
837.5027	1101	3.257	0.058	3.866	0.070	0.842	5.33E-07
807.5758	1101	5.318	0.076	6.045	0.065	0.880	5.92E-07
808.5792	1101	4.265	0.076	4.992	0.069	0.854	7.70E-07
832.6024	1102	3.129	0.065	3.740	0.063	0.837	1.34E-06
779.5444	1101	6.061	0.061	6.691	0.082	0.906	1.39E-06
780.5474	1101	5.073	0.063	5.714	0.083	0.888	1.42E-06
831.5995	1102	4.245	0.068	4.850	0.061	0.875	2.37E-06
546.3486	1101	1.593	0.073	2.250	0.084	0.708	5.48E-06
871.5529	1102	2.778	0.050	3.307	0.090	0.840	6.59E-06
567.3545	1102	2.637	0.079	3.305	0.081	0.798	8.54E-06
545.3453	1101	3.142	0.085	3.836	0.077	0.819	9.04E-06
805.5604	1101	5.013	0.074	5.685	0.099	0.882	9.51E-06
794.5422	1102	2.287	0.056	2.795	0.079	0.818	1.22E-05
886.5584	1102	2.853	0.053	3.354	0.081	0.851	1.32E-05
827.57	1102	3.893	0.063	4.438	0.079	0.877	1.41E-05
828.5737	1102	2.920	0.061	3.425	0.069	0.852	1.56E-05
805.5831	1102	3.821	0.058	4.385	0.100	0.871	1.61E-05
829.5856	1102	3.781	0.076	4.393	0.077	0.861	1.68E-05
915.5191	1101	2.144	0.053	2.621	0.078	0.818	1.99E-05
793.5387	1102	3.352	0.056	3.854	0.086	0.870	2.76E-05
806.5637	1101	4.001	0.078	4.667	0.107	0.857	2.85E-05
821.5713	1102	2.834	0.067	3.309	0.046	0.856	3.30E-05
565.3396	1102	3.216	0.096	3.992	0.121	0.806	3.57E-05
555.3098	1102	1.608	0.081	2.242	0.094	0.717	4.04E-05
757.4989	1101	3.119	0.086	3.849	0.148	0.810	0.0001

10

20

30

40

832.5792	1101	3.024	0.092	3.662	0.085	0.826	0.0001
855.6015	1102	3.274	0.068	3.795	0.093	0.862	0.0001
458.2404	1101	1.430	0.076	1.984	0.109	0.721	0.0002
783.5671	1101	3.275	0.105	4.025	0.141	0.813	0.0002
803.5445	1101	4.778	0.095	5.397	0.079	0.885	0.0002
804.5475	1101	3.844	0.095	4.459	0.075	0.862	0.0002
831.576	1101	3.924	0.100	4.575	0.095	0.858	0.0002
518.3174	1101	3.093	0.072	3.609	0.101	0.857	0.0003
781.5616	1101	5.679	0.096	6.315	0.110	0.899	0.0003
517.314	1101	5.122	0.077	5.642	0.104	0.908	0.0004
782.5649	1101	4.649	0.100	5.296	0.118	0.878	0.0004
785.5933	1101	5.333	0.121	6.107	0.132	0.873	0.0004
786.5967	1101	4.256	0.124	5.039	0.133	0.844	0.0004
833.5932	1101	2.746	0.113	3.494	0.134	0.786	0.0004
853.5855	1102	2.333	0.088	2.875	0.080	0.811	0.0004
755.5468	1101	1.879	0.101	2.593	0.157	0.725	0.0005
811.6096	1101	2.512	0.140	3.375	0.152	0.744	0.0006
809.5936	1101	4.448	0.126	5.177	0.119	0.859	0.0007
761.5843	1101	1.993	0.094	2.654	0.160	0.751	0.0008
810.5969	1101	3.451	0.128	4.183	0.115	0.825	0.0008
847.5316	1101	2.543	0.093	3.082	0.092	0.825	0.0008
757.5626	1101	6.144	0.104	6.825	0.155	0.900	0.0009
758.5656	1101	5.185	0.107	5.885	0.158	0.881	0.0009
543.3296	1101	3.486	0.084	4.025	0.125	0.866	0.001
759.5779	1101	5.080	0.100	5.759	0.169	0.882	0.0011
760.5811	1101	3.952	0.102	4.645	0.177	0.851	0.0012
795.5551	1102	2.493	0.075	2.937	0.092	0.849	0.0012
829.5604	1101	3.200	0.098	3.759	0.106	0.851	0.0012
523.3635	1101	2.882	0.117	3.595	0.163	0.801	0.0014
575.2728	1101	2.204	0.078	2.673	0.104	0.824	0.0014
784.581	1101	3.921	0.129	4.667	0.171	0.840	0.0018
819.5553	1102	2.210	0.089	2.665	0.085	0.829	0.0025
817.5378	1102	2.089	0.088	2.491	0.068	0.839	0.0047
731.5463	1101	1.373	0.174	2.218	0.197	0.619	0.0052
795.5183	1101	2.270	0.081	2.725	0.140	0.833	0.0058

10

20

30

40

722.5334	1101	2.190	0.085	2.598	0.111	0.843	0.0083
760.5217	1204	4.084	0.063	4.331	0.042	0.943	0.0118
833.757	1203	2.531	0.161	3.274	0.231	0.773	0.0132
429.3749	1204	2.703	0.080	3.137	0.167	0.861	0.0143
722.4789	1201	1.895	0.093	2.247	0.064	0.843	0.0145
1228.1111	1203	2.699	0.127	3.291	0.194	0.820	0.0146
541.3139	1101	3.909	0.116	4.412	0.152	0.886	0.0158
860.7753	1203	4.152	0.110	4.647	0.161	0.893	0.016
703.5709	1101	2.858	0.095	3.216	0.072	0.888	0.0163
579.5325	1203	3.776	0.177	4.492	0.191	0.841	0.0166
858.686	1202	3.030	0.064	2.781	0.057	1.090	0.0166
831.7408	1203	3.708	0.137	4.286	0.176	0.865	0.0175
484.3041	1203	2.257	0.120	1.475	0.348	1.530	0.0176
580.5352	1203	1.310	0.222	2.135	0.172	0.614	0.0181
830.7362	1203	4.568	0.137	5.156	0.187	0.886	0.0182
495.332	1101	4.769	0.114	5.305	0.195	0.899	0.0186
183.0662	1101	1.868	0.215	2.671	0.183	0.699	0.0191
702.5677	1101	4.033	0.104	4.409	0.074	0.915	0.0194
887.8001	1203	2.884	0.137	3.396	0.122	0.849	0.0199
886.7916	1203	4.153	0.131	4.631	0.120	0.897	0.0232
759.5164	1204	4.697	0.077	4.975	0.066	0.944	0.0236
725.5527	1101	3.123	0.108	3.499	0.079	0.892	0.0244
832.7522	1203	3.418	0.170	4.119	0.245	0.830	0.0255
828.7207	1203	5.336	0.130	5.867	0.187	0.909	0.0263
496.3355	1101	2.972	0.113	3.473	0.195	0.856	0.0264
604.5432	1203	6.338	0.149	6.863	0.137	0.924	0.0283
864.738	1204	4.641	0.166	5.295	0.232	0.876	0.0298
680.5623	1204	3.590	0.125	4.126	0.214	0.870	0.0305
627.5201	1204	3.756	0.157	4.380	0.227	0.858	0.0315
1019.3838	1102	3.116	0.042	2.950	0.063	1.056	0.0323
825.6927	1203	1.408	0.212	2.138	0.204	0.658	0.0331
863.7336	1204	5.382	0.170	6.035	0.237	0.892	0.0338
521.3477	1101	3.368	0.126	3.890	0.213	0.866	0.0349
731.4916	1204	5.513	0.065	5.746	0.076	0.959	0.0351
542.3173	1101	2.116	0.120	2.565	0.157	0.825	0.0352

10

20

30

40

829.7242	1204	2.575	0.161	3.185	0.221	0.809	0.0356
835.6998	1204	2.285	0.247	3.153	0.271	0.725	0.0356
276.2095	1204	2.479	0.091	2.885	0.179	0.859	0.0358
653.536	1204	4.096	0.154	4.679	0.218	0.875	0.0368
523.4678	1203	2.747	0.238	3.609	0.295	0.761	0.0372
829.7246	1203	4.606	0.121	5.065	0.173	0.909	0.0376
921.8142	1204	2.618	0.338	3.654	0.184	0.716	0.039
605.5456	1203	4.920	0.154	5.420	0.131	0.908	0.0392
549.4844	1203	5.315	0.129	5.753	0.137	0.924	0.0398
732.4939	1204	4.258	0.065	4.480	0.069	0.950	0.04
365.3159	1203	1.907	0.098	1.449	0.217	1.316	0.0402
867.7581	1204	2.358	0.280	3.299	0.284	0.715	0.0402
738.5445	1102	2.458	0.122	2.825	0.059	0.870	0.0409
859.7695	1203	5.769	0.102	6.185	0.179	0.933	0.0414
625.5075	1204	3.271	0.138	3.811	0.224	0.858	0.0422
512.3356	1203	2.602	0.095	2.151	0.223	1.210	0.0432
842.7387	1203	2.626	0.103	2.998	0.139	0.876	0.0432
552.5021	1203	2.742	0.161	3.315	0.213	0.827	0.0444
724.5493	1101	4.410	0.105	4.736	0.081	0.931	0.0447
626.5108	1204	2.117	0.159	2.677	0.209	0.791	0.0454
928.7505	1203	2.869	0.168	2.238	0.265	1.282	0.0473
894.781	1204	3.884	0.196	4.542	0.228	0.855	0.048
866.7533	1204	3.905	0.219	4.667	0.292	0.837	0.0492
278.2255	1204	4.693	0.070	5.006	0.156	0.937	0.0494
865.7486	1204	4.644	0.223	5.419	0.296	0.857	0.0497

10

20

30

【 0 2 7 9 】

【表 1 2】

表 1 2 : 高MMSEスコアと低MMSEスコア間の明確な識別を示す患者間で異なる正確な質量特性 ( $p < 0.05$ 、 $\log_2$ 変換)。

検出質量	分析モード	AVG	SEM	AVG	SEM	log(2)比	P値
		(log2) 低 MMSE	低 MMSE	(log2) 高 MMSE	高 MMSE		
505.3229	1202	3.585	0.045	4.514	0.053	0.794	3.90E-15
857.6186	1202	3.339	0.058	4.298	0.053	0.777	5.05E-14
803.5678	1202	6.747	0.056	7.962	0.082	0.847	5.19E-14
858.6211	1202	2.300	0.058	3.221	0.059	0.714	6.73E-13
566.3434	1202	4.856	0.055	5.682	0.055	0.855	1.90E-12
801.555	1202	2.220	0.057	3.128	0.064	0.710	2.89E-12
832.6036	1202	4.692	0.057	5.569	0.061	0.842	3.64E-12
804.5718	1202	5.516	0.047	6.475	0.080	0.852	4.63E-12
565.3393	1202	6.629	0.054	7.462	0.062	0.888	9.30E-12
506.3214	1202	2.237	0.051	2.908	0.044	0.769	1.26E-11
743.5467	1202	2.635	0.077	3.621	0.066	0.728	2.57E-11
831.6	1202	5.793	0.055	6.774	0.087	0.855	4.69E-11
744.55	1202	1.608	0.082	2.504	0.056	0.642	1.72E-10
570.3724	1202	2.702	0.042	3.289	0.052	0.821	4.09E-10
829.5859	1202	5.572	0.065	6.476	0.085	0.860	8.42E-10
830.5894	1202	4.477	0.061	5.311	0.078	0.843	1.01E-09
509.3494	1202	2.113	0.042	2.685	0.059	0.787	4.17E-09
542.3461	1202	3.562	0.047	4.292	0.082	0.830	6.29E-09
711.2577	1202	1.891	0.072	2.585	0.057	0.731	1.12E-08
709.2595	1202	1.864	0.079	2.546	0.047	0.732	1.49E-08
481.3172	1202	3.642	0.055	4.233	0.060	0.860	2.74E-08
569.369	1202	4.664	0.046	5.203	0.063	0.897	7.82E-08
805.5839	1202	5.216	0.051	5.867	0.082	0.889	1.16E-07
806.5873	1202	4.024	0.052	4.658	0.078	0.864	1.16E-07
856.6061	1202	4.179	0.069	5.099	0.121	0.819	1.81E-07
743.5469	1204	5.166	0.051	5.635	0.049	0.917	1.96E-07
793.5386	1102	2.966	0.065	3.468	0.043	0.855	2.63E-07
855.6023	1202	5.166	0.065	6.090	0.128	0.848	2.81E-07
482.3215	1202	1.742	0.057	2.291	0.066	0.761	4.15E-07

10

20

30

40

541.3433	1202	5.318	0.067	6.197	0.123	0.858	4.56E-07
744.5535	1204	4.203	0.048	4.631	0.048	0.908	4.68E-07
807.5899	1202	2.124	0.071	2.730	0.070	0.778	8.81E-07
827.5701	1202	5.937	0.077	6.931	0.147	0.857	1.20E-06
847.5954	1202	2.030	0.095	2.867	0.104	0.708	1.37E-06
828.5742	1202	4.908	0.074	5.818	0.137	0.844	1.67E-06
787.5464	1204	2.601	0.059	3.069	0.056	0.847	2.17E-06
591.3542	1202	3.749	0.081	4.387	0.078	0.855	3.05E-06
794.5422	1102	1.910	0.065	2.338	0.040	0.817	3.76E-06
804.5713	1102	3.619	0.065	4.092	0.056	0.885	4.94E-06
803.568	1102	4.829	0.068	5.317	0.057	0.908	5.22E-06
758.5094	1204	4.437	0.052	4.813	0.046	0.922	5.89E-06
592.3571	1202	2.013	0.084	2.634	0.079	0.764	7.14E-06
760.5216	1204	3.930	0.056	4.313	0.045	0.911	8.02E-06
759.5165	1204	4.558	0.067	5.001	0.050	0.911	9.01E-06
767.5469	1202	2.700	0.119	3.526	0.101	0.766	9.49E-06
786.5416	1204	3.664	0.051	4.093	0.064	0.895	1.12E-05
784.5239	1204	3.102	0.069	3.575	0.060	0.868	1.23E-05
821.5711	1102	2.415	0.067	2.863	0.055	0.843	1.25E-05
819.5641	1202	2.451	0.109	3.287	0.126	0.746	2.03E-05
777.5531	1202	1.473	0.133	2.257	0.083	0.653	2.21E-05
853.5862	1202	4.524	0.069	5.222	0.126	0.866	3.29E-05
507.3316	1202	2.653	0.056	3.061	0.064	0.867	3.70E-05
731.4917	1204	5.356	0.062	5.744	0.053	0.932	4.18E-05
831.5998	1102	3.958	0.081	4.429	0.057	0.894	4.26E-05
854.5902	1202	3.521	0.075	4.231	0.130	0.832	4.70E-05
630.5586	1203	2.845	0.054	3.242	0.069	0.877	0.0001
732.494	1204	4.127	0.062	4.492	0.050	0.919	0.0001
741.5307	1204	2.661	0.099	3.337	0.105	0.797	0.0001
771.5815	1204	4.036	0.064	4.423	0.055	0.913	0.0001
819.5552	1102	1.733	0.081	2.149	0.045	0.806	0.0001
832.6027	1102	2.864	0.081	3.318	0.056	0.863	0.0001
871.5527	1102	2.467	0.073	2.914	0.066	0.846	0.0001
871.5935	1202	1.550	0.108	2.224	0.110	0.697	0.0001
886.7917	1203	3.826	0.095	4.459	0.099	0.858	0.0001

10

20

30

40

910.7968	1203	3.257	0.083	3.757	0.079	0.867	0.0001
529.3166	1202	2.771	0.071	3.332	0.112	0.832	0.0002
589.3404	1202	5.578	0.072	6.318	0.155	0.883	0.0002
768.5503	1202	1.668	0.144	2.412	0.103	0.691	0.0002
884.7801	1203	6.076	0.082	6.639	0.104	0.915	0.0002
568.3574	1202	3.760	0.055	4.144	0.074	0.907	0.0003
685.2601	1202	1.483	0.102	2.052	0.093	0.723	0.0003
765.5313	1202	1.447	0.148	2.219	0.120	0.652	0.0003
772.5863	1204	3.177	0.051	3.466	0.050	0.917	0.0003
829.5856	1102	3.407	0.088	3.862	0.064	0.882	0.0003
911.8032	1203	2.388	0.077	2.794	0.064	0.855	0.0003
786.5967	1101	4.302	0.096	4.955	0.132	0.868	0.0004
885.7854	1203	5.116	0.080	5.615	0.095	0.911	0.0004
174.1409	1203	1.904	0.122	2.872	0.212	0.663	0.0005
590.3431	1202	3.790	0.071	4.415	0.142	0.858	0.0005
604.5432	1203	6.172	0.114	6.803	0.113	0.907	0.0005
757.5626	1101	6.170	0.099	6.804	0.129	0.907	0.0005
879.5999	1202	2.601	0.104	3.235	0.124	0.804	0.0005
605.5456	1203	4.762	0.115	5.393	0.118	0.883	0.0006
757.5016	1204	3.549	0.094	3.977	0.057	0.893	0.0006
581.3345	1202	1.572	0.124	2.253	0.131	0.698	0.0007
628.5421	1203	3.231	0.070	3.606	0.070	0.896	0.0007
723.5195	1202	2.196	0.085	2.730	0.110	0.805	0.0007
749.5365	1202	3.146	0.084	3.579	0.078	0.879	0.0007
785.5933	1101	5.382	0.098	6.025	0.137	0.893	0.0007
887.7999	1203	2.493	0.171	3.227	0.087	0.773	0.0007
886.8012	1204	3.209	0.117	3.782	0.096	0.849	0.0008
186.1408	1203	1.539	0.100	2.279	0.172	0.675	0.0009
200.1564	1203	2.724	0.075	3.280	0.129	0.830	0.0009
769.5655	1204	3.833	0.075	4.197	0.063	0.913	0.0009
817.5838	1202	2.041	0.086	2.452	0.070	0.833	0.0009
715.5169	1204	2.238	0.200	3.073	0.108	0.728	0.001
699.52	1204	2.223	0.082	2.690	0.099	0.826	0.0011
758.5656	1101	5.231	0.101	5.844	0.134	0.895	0.0011
795.5182	1101	2.324	0.087	2.800	0.098	0.830	0.0011

10

20

30

40

772.528	1204	3.202	0.075	3.531	0.053	0.907	0.0012
739.5164	1202	1.109	0.170	1.859	0.124	0.597	0.0014
779.5444	1101	6.186	0.098	6.639	0.083	0.932	0.0014
244.2187	1203	2.645	0.062	3.037	0.093	0.871	0.0015
508.3356	1202	0.969	0.088	1.386	0.078	0.700	0.0015
811.6096	1101	2.569	0.101	3.204	0.152	0.802	0.0017
882.766	1203	7.238	0.092	7.755	0.117	0.933	0.0017
744.4954	1204	3.832	0.067	4.118	0.049	0.930	0.0018
884.7877	1204	4.658	0.101	5.127	0.092	0.909	0.0018
262.2293	1203	2.639	0.059	2.992	0.084	0.882	0.002
784.5811	1101	3.896	0.100	4.493	0.143	0.867	0.002
817.5375	1102	1.715	0.076	2.148	0.101	0.798	0.002
723.5197	1204	3.643	0.087	4.211	0.143	0.865	0.0021
810.5401	1204	2.693	0.070	3.119	0.104	0.863	0.0021
880.6035	1202	1.837	0.084	2.351	0.126	0.782	0.0021
807.5757	1101	5.434	0.097	5.912	0.102	0.919	0.0022
883.7705	1203	6.396	0.085	6.870	0.111	0.931	0.0022
749.576	1102	2.516	0.057	2.174	0.084	1.157	0.0023
852.5738	1202	3.365	0.120	3.968	0.135	0.848	0.0025
752.5564	1202	2.277	0.101	2.730	0.092	0.834	0.0027
783.5672	1101	3.273	0.106	3.856	0.141	0.849	0.0027
808.5792	1101	4.393	0.099	4.868	0.104	0.902	0.0027
755.5468	1101	1.885	0.107	2.412	0.121	0.782	0.0031
780.5475	1101	5.202	0.096	5.629	0.089	0.924	0.0031
826.707	1204	2.266	0.118	2.743	0.086	0.826	0.0031
851.5698	1202	4.297	0.118	4.898	0.142	0.877	0.0031
631.5619	1203	1.475	0.132	1.956	0.066	0.754	0.0033
755.4861	1204	3.019	0.074	3.424	0.102	0.882	0.0034
188.1566	1203	2.272	0.134	2.926	0.154	0.777	0.0035
883.7765	1204	4.148	0.099	4.589	0.095	0.904	0.0035
726.5459	1204	2.790	0.064	3.090	0.069	0.903	0.0038
750.5403	1202	2.185	0.089	2.549	0.073	0.857	0.0038
627.5302	1203	2.497	0.080	2.845	0.075	0.878	0.0039
885.7922	1204	3.954	0.103	4.382	0.089	0.902	0.0039
675.6357	1203	1.815	0.210	0.815	0.240	2.228	0.0042

10

20

30

40

751.5529	1202	3.374	0.098	3.787	0.090	0.891	0.0043
882.7723	1204	4.984	0.102	5.422	0.096	0.919	0.0043
530.3213	1202	1.209	0.089	1.698	0.129	0.712	0.0044
380.3096	1204	1.432	0.107	1.867	0.092	0.767	0.0046
783.5148	1204	3.121	0.064	3.517	0.111	0.887	0.0048
202.172	1203	3.048	0.112	3.631	0.153	0.839	0.0049
748.5721	1102	3.632	0.058	3.325	0.082	1.092	0.0049
603.5317	1203	7.585	0.077	7.883	0.060	0.962	0.005
243.0718	1101	4.430	0.144	3.210	0.373	1.380	0.0052
582.2473	1201	3.377	0.132	2.673	0.191	1.264	0.0055
739.5141	1204	2.498	0.195	3.173	0.109	0.787	0.0056
879.7454	1204	3.291	0.124	3.749	0.088	0.878	0.0057
494.4342	1203	1.382	0.353	2.777	0.303	0.497	0.0059
782.5086	1204	3.266	0.073	3.662	0.110	0.892	0.0059
855.6016	1102	2.984	0.080	3.363	0.097	0.887	0.006
921.8153	1204	2.175	0.312	3.187	0.131	0.682	0.006
724.5256	1204	2.877	0.077	3.324	0.128	0.866	0.0061
183.0661	1101	2.155	0.151	2.748	0.130	0.784	0.0065
522.4634	1203	4.325	0.238	5.237	0.198	0.826	0.0067
853.7296	1204	3.607	0.109	4.012	0.083	0.899	0.0068
216.1877	1203	2.796	0.092	3.282	0.140	0.852	0.0076
779.5442	1201	7.005	0.079	7.301	0.065	0.959	0.0076
777.5288	1201	2.657	0.093	3.009	0.079	0.883	0.0077
523.468	1203	2.895	0.227	3.731	0.183	0.776	0.0083
569.3687	1102	1.734	0.098	2.075	0.067	0.836	0.0085
775.5535	1202	2.112	0.083	2.438	0.079	0.866	0.0087
632.5035	1204	4.858	0.122	5.325	0.110	0.912	0.0088
805.5604	1101	5.112	0.099	5.504	0.097	0.929	0.0089
313.269	1203	1.592	0.175	2.180	0.112	0.730	0.009
743.5464	1203	1.703	0.150	2.156	0.056	0.790	0.009
768.5539	1204	3.881	0.077	4.240	0.100	0.915	0.009
686.488	1204	2.671	0.054	2.872	0.047	0.930	0.0092
886.5582	1102	2.503	0.058	2.781	0.079	0.900	0.0092
602.5282	1203	8.833	0.081	9.116	0.059	0.969	0.0093
558.4667	1202	1.932	0.201	2.652	0.159	0.728	0.0095

10

20

30

40

809.5936	1101	4.523	0.112	5.054	0.155	0.895	0.0101
881.7616	1204	4.015	0.111	4.427	0.099	0.907	0.0101
833.7558	1204	1.919	0.311	2.863	0.138	0.670	0.0103
864.7596	1203	2.184	0.067	2.468	0.078	0.885	0.0103
613.3405	1202	3.422	0.124	3.963	0.150	0.863	0.0104
626.5277	1203	3.649	0.073	3.946	0.079	0.925	0.0105
629.5449	1203	2.015	0.088	2.370	0.093	0.850	0.0106
767.5494	1204	4.975	0.083	5.343	0.104	0.931	0.0106
517.3722	1204	2.176	0.149	1.408	0.235	1.545	0.0107
773.5347	1204	3.151	0.056	3.426	0.082	0.920	0.0108
806.5638	1101	4.113	0.100	4.498	0.097	0.914	0.0109
204.1876	1203	2.205	0.099	2.682	0.143	0.822	0.0113
837.5027	1101	3.439	0.075	3.734	0.078	0.921	0.0116
595.4932	1202	1.393	0.217	2.170	0.185	0.642	0.0117
915.5192	1101	2.301	0.087	2.588	0.060	0.889	0.0117
257.8105	1101	3.636	0.084	2.677	0.344	1.358	0.0121
541.343	1102	2.816	0.087	3.105	0.062	0.907	0.0121
745.5656	1204	3.838	0.051	4.054	0.062	0.947	0.0125
749.5408	1204	4.465	0.071	4.865	0.130	0.918	0.0126
725.5385	1204	2.932	0.068	3.293	0.115	0.890	0.0128
757.4993	1101	3.262	0.095	3.716	0.140	0.878	0.0128
852.725	1204	3.774	0.105	4.122	0.076	0.916	0.0128
780.5474	1201	5.941	0.081	6.223	0.067	0.955	0.0129
880.7516	1203	7.205	0.107	7.651	0.127	0.942	0.0129
881.7558	1203	6.471	0.103	6.883	0.116	0.940	0.0132
338.2821	1203	4.474	0.095	4.792	0.073	0.934	0.0135
827.5699	1102	3.597	0.089	3.987	0.116	0.902	0.0136
880.7566	1204	4.483	0.117	4.882	0.094	0.918	0.0138
572.4468	1204	1.726	0.131	2.213	0.129	0.780	0.014
336.2662	1203	3.181	0.097	3.518	0.083	0.904	0.0141
615.3539	1202	2.263	0.089	2.598	0.092	0.871	0.0146
544.4479	1203	1.928	0.085	2.273	0.100	0.848	0.0148
579.5325	1203	3.737	0.170	4.362	0.166	0.857	0.0148
520.45	1203	3.613	0.209	4.378	0.204	0.825	0.0149
633.5078	1204	3.891	0.128	4.347	0.118	0.895	0.0149

10

20

30

40

519.3321	1101	3.416	0.099	3.875	0.146	0.881	0.0151
547.6031	1101	2.454	0.114	1.714	0.259	1.432	0.0152
727.5569	1204	3.548	0.077	3.866	0.093	0.918	0.0152
339.285	1203	2.242	0.107	2.601	0.087	0.862	0.0154
746.5719	1204	3.004	0.054	3.196	0.050	0.940	0.0154
828.5736	1102	2.605	0.083	2.966	0.111	0.878	0.0154
798.6742	1203	1.685	0.154	2.329	0.192	0.723	0.0155
860.7753	1203	4.054	0.129	4.507	0.117	0.899	0.0156
521.4522	1203	1.837	0.271	2.786	0.244	0.660	0.0158
594.4878	1202	2.699	0.253	3.523	0.191	0.766	0.0158
781.5617	1101	5.737	0.110	6.187	0.134	0.927	0.0158
810.5969	1101	3.498	0.121	4.023	0.161	0.870	0.0158
631.4902	1204	2.690	0.150	3.208	0.132	0.839	0.0163
518.4346	1203	1.198	0.238	2.121	0.267	0.565	0.0164
244.0559	1101	3.875	0.099	3.359	0.174	1.153	0.0165
751.5556	1204	4.690	0.092	5.091	0.126	0.921	0.0165
825.5544	1202	2.647	0.146	3.202	0.159	0.827	0.017
520.3353	1101	1.661	0.103	2.114	0.144	0.786	0.0176
858.7632	1203	6.769	0.125	7.244	0.137	0.935	0.0178
861.7801	1203	2.123	0.171	2.681	0.138	0.792	0.0179
646.4837	1204	1.688	0.192	2.245	0.108	0.752	0.0184
489.6451	1101	2.555	0.109	1.822	0.269	1.402	0.0186
255.8135	1101	4.518	0.090	3.502	0.393	1.290	0.019
260.2135	1203	1.422	0.129	1.878	0.128	0.757	0.0193
833.5931	1101	2.952	0.114	3.347	0.109	0.882	0.0197
831.5759	1101	4.038	0.114	4.451	0.121	0.907	0.0201
544.3971	1204	3.313	0.158	2.377	0.342	1.394	0.0203
294.2207	1204	5.248	0.117	5.652	0.112	0.929	0.0205
724.5493	1101	4.674	0.050	4.395	0.101	1.063	0.0205
663.487	1204	1.733	0.223	2.369	0.128	0.731	0.0207
860.7753	1204	3.460	0.170	3.955	0.104	0.875	0.0207
246.1465	1202	3.707	0.141	4.188	0.134	0.885	0.0209
606.4869	1204	4.562	0.137	5.023	0.126	0.908	0.0215
576.5097	1203	9.304	0.133	9.756	0.127	0.954	0.0216
311.775	1101	2.594	0.152	1.849	0.264	1.403	0.022

10

20

30

40

566.413	1204	2.026	0.190	2.553	0.100	0.794	0.0221
577.5136	1203	7.959	0.125	8.392	0.124	0.948	0.0224
835.7001	1204	2.246	0.249	3.007	0.187	0.747	0.0226
665.501	1204	2.974	0.116	3.370	0.114	0.883	0.0227
675.6377	1204	3.825	0.077	4.086	0.075	0.936	0.023
600.5127	1203	8.597	0.082	8.866	0.075	0.970	0.0232
752.5583	1204	3.555	0.096	3.939	0.126	0.902	0.0241
161.1053	1101	4.011	0.148	2.977	0.402	1.347	0.0242
616.4673	1201	1.329	0.218	2.031	0.193	0.654	0.0245
253.8163	1101	4.184	0.090	3.283	0.364	1.274	0.0248
878.74	1204	3.665	0.118	4.001	0.074	0.916	0.025
580.535	1203	1.221	0.219	1.936	0.203	0.631	0.0252
859.7694	1203	5.668	0.122	6.076	0.119	0.933	0.0252
538.4224	1202	1.087	0.172	1.689	0.184	0.643	0.0256
804.723	1203	1.425	0.264	2.238	0.214	0.637	0.0256
833.7571	1203	2.599	0.192	3.201	0.165	0.812	0.0261
530.382	1204	2.988	0.204	2.114	0.305	1.413	0.0262
908.7832	1203	5.011	0.090	5.309	0.088	0.944	0.027
653.5361	1204	3.973	0.129	4.367	0.107	0.910	0.0273
559.47	1202	0.812	0.174	1.388	0.171	0.585	0.0274
748.5735	1202	3.935	0.071	3.726	0.054	1.056	0.0279
803.5445	1101	4.899	0.121	5.305	0.124	0.924	0.028
832.7521	1203	3.434	0.205	4.059	0.169	0.846	0.0283
320.2357	1204	1.225	0.148	1.609	0.071	0.761	0.0284
728.5626	1204	2.941	0.066	3.161	0.067	0.930	0.0284
795.555	1102	2.053	0.080	2.292	0.062	0.896	0.0285
838.7232	1204	2.011	0.253	2.753	0.191	0.730	0.0285
782.565	1101	4.709	0.114	5.143	0.147	0.916	0.0286
750.544	1204	3.351	0.066	3.678	0.124	0.911	0.0287
783.4315	1101	2.505	0.125	1.807	0.271	1.386	0.029
214.172	1203	3.549	0.090	3.910	0.126	0.908	0.0292
312.2663	1203	3.879	0.140	4.315	0.126	0.899	0.03
857.7531	1203	7.332	0.109	7.738	0.138	0.947	0.03
202.0453	1101	5.911	0.122	5.238	0.266	1.128	0.0305
763.5157	1202	1.570	0.175	2.098	0.147	0.748	0.0306

10

20

30

40

218.0192	1101	4.023	0.134	3.143	0.357	1.280	0.0307
856.7481	1203	8.173	0.118	8.608	0.151	0.949	0.032
795.5839	1204	3.545	0.061	3.800	0.093	0.933	0.0321
565.4104	1204	3.353	0.123	3.754	0.127	0.893	0.0332
313.7722	1101	3.080	0.178	2.250	0.319	1.369	0.0334
909.7882	1203	4.177	0.092	4.456	0.081	0.938	0.0337
429.6888	1101	2.475	0.093	1.833	0.268	1.351	0.0341
431.957	1202	1.847	0.154	2.312	0.136	0.799	0.0341
607.4919	1204	2.906	0.259	3.579	0.147	0.812	0.0341
294.1443	1201	2.449	0.210	1.795	0.201	1.364	0.0348
598.4965	1203	6.590	0.104	6.923	0.106	0.952	0.035
549.6005	1101	2.027	0.167	1.424	0.212	1.424	0.0351
283.9028	1101	3.018	0.076	2.397	0.267	1.259	0.0353
820.5679	1202	1.438	0.153	2.061	0.231	0.698	0.0353
574.4597	1204	3.354	0.210	3.994	0.196	0.840	0.0359
826.7048	1203	4.509	0.145	4.950	0.134	0.911	0.0361
805.5832	1102	3.502	0.085	3.742	0.066	0.936	0.0364
550.4956	1203	6.603	0.188	7.165	0.167	0.922	0.0365
630.4861	1204	3.807	0.132	4.238	0.142	0.898	0.0369
551.4985	1203	5.182	0.182	5.733	0.167	0.904	0.0371
549.4845	1203	5.363	0.140	5.765	0.115	0.930	0.0372
827.7083	1203	3.751	0.145	4.174	0.124	0.899	0.0374
306.2569	1204	2.821	0.075	3.051	0.072	0.925	0.0375
775.553	1204	3.272	0.071	3.577	0.119	0.915	0.0377
242.203	1203	4.260	0.087	4.573	0.113	0.932	0.0382
828.7202	1204	3.465	0.158	3.906	0.122	0.887	0.0385
232.2188	1203	3.156	0.098	3.499	0.122	0.902	0.0387
722.4789	1201	1.873	0.084	2.132	0.082	0.879	0.0389
530.3471	1202	2.566	0.117	2.910	0.103	0.882	0.0393
264.2452	1203	1.753	0.138	2.114	0.090	0.829	0.0397
858.7663	1204	5.791	0.140	6.169	0.100	0.939	0.0401
759.5779	1101	5.093	0.108	5.471	0.136	0.931	0.0404
559.469	1204	2.761	0.191	3.288	0.149	0.840	0.0406
593.4743	1204	2.069	0.240	2.728	0.184	0.758	0.0406
392.2938	1204	1.941	0.277	2.718	0.225	0.714	0.041

10

20

30

40

575.499	1203	7.133	0.096	7.452	0.112	0.957	0.0414
826.5581	1202	1.759	0.125	2.203	0.163	0.798	0.0417
719.6233	1204	4.578	0.094	4.279	0.102	1.070	0.0419
295.2287	1204	2.883	0.203	3.414	0.138	0.844	0.0422
555.3101	1102	1.310	0.070	1.541	0.080	0.850	0.0424
830.7355	1204	3.947	0.183	4.447	0.141	0.888	0.0427
474.3706	1203	0.868	0.128	1.234	0.112	0.704	0.0433
203.1157	1101	3.694	0.116	2.965	0.319	1.246	0.0437
295.2239	1204	3.109	0.123	3.476	0.119	0.894	0.0437
855.7417	1204	4.834	0.122	5.184	0.107	0.932	0.0438
760.5811	1101	3.973	0.109	4.349	0.138	0.913	0.0441
625.5076	1204	3.218	0.140	3.624	0.126	0.888	0.0443
270.2343	1203	1.714	0.106	2.018	0.095	0.850	0.0444
661.6233	1204	2.375	0.073	2.644	0.103	0.898	0.0445
446.3403	1202	0.751	0.166	1.275	0.181	0.589	0.0446
521.3474	1201	2.493	0.169	2.031	0.137	1.228	0.0451
837.718	1204	2.369	0.329	3.272	0.267	0.724	0.0451
228.1877	1203	2.954	0.108	3.313	0.131	0.892	0.0458
832.7495	1204	2.994	0.226	3.588	0.164	0.834	0.0458
576.477	1202	1.734	0.213	2.337	0.187	0.742	0.0459
1085.3294	1101	3.756	0.022	3.463	0.136	1.085	0.0467
444.2717	1202	1.195	0.096	1.496	0.105	0.799	0.0473
545.6062	1101	1.955	0.134	1.427	0.213	1.370	0.0477
651.5221	1204	3.677	0.131	4.039	0.111	0.910	0.0482
829.7244	1203	4.651	0.135	5.044	0.130	0.922	0.0482
859.7706	1204	4.962	0.145	5.331	0.100	0.931	0.0482
575.4632	1204	2.109	0.207	2.692	0.185	0.783	0.0485
804.5476	1101	3.984	0.119	4.353	0.130	0.915	0.0485
725.5527	1101	3.407	0.058	3.160	0.102	1.078	0.0486
350.2423	1202	2.544	0.227	1.901	0.207	1.338	0.0489
382.1083	1101	2.600	0.210	1.858	0.286	1.399	0.049
836.7076	1204	1.427	0.242	2.163	0.256	0.660	0.0493
671.5726	1204	2.055	0.138	2.458	0.136	0.836	0.0495
197.8549	1101	3.431	0.102	2.697	0.337	1.272	0.0499
773.537	1202	1.569	0.078	1.805	0.082	0.869	0.0499

10

20

30

40

【表 1 3】

表 1 3 : C S F 中の臨床的に診断された A D と非 A D 患者間で異なる正確な質量特性 ( $p < 0.05$ 、 $\log_2$  変換)。

検出質量	分析モード	AVG (log2) AD	SEM AD	AVG (log2) 非AD	SEM 非AD	log(2) 比	P値
742.2972	1203	1.187	0.130	0.000	0.000	1.187	1.69E-05
562.46	1203	1.080	0.134	0.000	0.000	1.080	4.84E-05
731.653	1203	0.905	0.193	0.000	0.000	0.905	0.0022
432.1532	1203	1.445	0.125	0.880	0.053	0.609	0.0037
487.6482	1101	2.388	0.044	2.668	0.057	1.117	0.0037
275.8712	1101	2.362	0.057	2.664	0.058	1.128	0.0045
371.7311	1101	3.417	0.098	3.818	0.022	1.117	0.0053
622.2539	1203	2.667	0.110	2.166	0.074	0.812	0.0056
485.6503	1101	1.758	0.051	1.976	0.024	1.124	0.0058
207.0822	1203	1.010	0.126	0.198	0.198	0.196	0.006
640.2637	1203	3.557	0.152	2.876	0.106	0.809	0.0063
373.728	1101	3.013	0.086	3.358	0.037	1.114	0.0071
656.2587	1203	0.977	0.080	0.322	0.199	0.330	0.0097
730.6493	1203	1.888	0.139	0.948	0.278	0.502	0.0109
220.0798	1101	2.252	0.078	2.556	0.044	1.135	0.011
641.2661	1203	1.915	0.148	1.010	0.282	0.527	0.0152
779.4393	1101	3.612	0.032	3.728	0.022	1.032	0.0167
782.5647	1201	1.898	0.208	1.128	0.142	0.594	0.0172
313.7721	1101	4.045	0.096	4.350	0.031	1.075	0.0215
785.4288	1101	3.273	0.039	3.410	0.033	1.042	0.0253
777.4426	1101	2.495	0.017	2.614	0.044	1.048	0.0279
341.8614	1101	2.747	0.069	2.990	0.061	1.089	0.0305
250.0366	1101	3.122	0.115	3.462	0.049	1.109	0.0309
315.7693	1101	3.347	0.090	3.618	0.044	1.081	0.0311
253.8164	1101	4.237	0.108	4.542	0.030	1.072	0.033
369.7338	1101	2.713	0.148	3.132	0.035	1.154	0.034
781.5607	1201	2.728	0.234	2.048	0.095	0.751	0.0345
206.0789	1203	4.178	0.147	3.484	0.253	0.834	0.0357
429.689	1101	3.232	0.042	3.392	0.051	1.050	0.0358

10

20

30

40

638.2465	1203	1.927	0.188	1.372	0.095	0.712	0.0362
578.1574	1101	1.828	0.042	1.674	0.046	0.916	0.0368
262.0777	1101	4.738	0.114	5.072	0.052	1.070	0.0371
265.8423	1101	3.682	0.101	3.960	0.028	1.076	0.0395
582.6334	1101	1.702	0.051	1.526	0.052	0.897	0.0395
255.8135	1101	4.678	0.113	4.978	0.029	1.064	0.0418
321.8039	1101	3.190	0.098	3.480	0.062	1.091	0.0423
514.6879	1101	2.650	0.037	2.534	0.032	0.956	0.0424
262.0221	1101	3.633	0.126	3.964	0.026	1.091	0.0435
746.621	1101	1.015	0.225	0.306	0.190	0.301	0.0438
781.4354	1101	4.163	0.028	4.254	0.025	1.022	0.045
311.775	1101	3.457	0.111	3.764	0.053	1.089	0.0461
257.8105	1101	3.753	0.115	4.056	0.036	1.081	0.0472

10

【 0 2 8 1 】

【 表 1 4 】

20

表 1 4 : 6 個のバイオマーカーの滞留時間

正確な 中性質量	式	理論上の 中性質量	Q-Star質量(M-H) イオン	滞留時間(分)
541.3432	C25H52NO9P	541.3379	540.3616	29.4
569.3687	C27H56NO9P	569.3692	568.3979	31.0
699.5198	C39H74NO7P	699.5202	698.5392	40.5
723.5195	C41H74NO7P	723.5202	722.5331	40.2
751.5555	C43H78NO7P	751.5515	750.5667	41.9
803.568	C43H82NO10P	803.5676	802.5575	38.6

30

【 0 2 8 2 】

## 【表 1 5】

表 1 5 : 代謝産物 5 4 1 . 3 4 3 2 の断片

フラグ式	理論値	Q-Star検出	デルタ	Diff	損失
C25H51NO9P	540.33014	540.3616	0.0315	-	-
C23H47NO7P	480.30901	480.3313	0.0223	60.02112	C2H4O2
C16H31O2	255.23240	255.2521	0.0197	292.15251	C9H27NO7P
C7H15NO5P	224.06878	224.0904	0.0216	300.26644	C18H36O3
O3P	78.95850	78.975	0.0165	461.37163	C25H51NO6

## 凡例 :

フラグ (frag) 式 : 断片中性質量のコンピュータ処理に由来する推定分子式。

理論値 : フラグ式コラムに示す式の理論上の質量。

Q s t a r 検出 : A B I Q - S t a r X L からの検出質量。

デルタ : 理論上の質量及び中性質量の間の差。

d i f f : Q s t a r 検出親イオン質量及び Q s t a r 検出断片イオン質量の間の質量差。

損失 : 「d i f f」コラムの推定分子式

注 : これらは各断片の予測式にすぎず、必ずしも実際の式ではない。

10

20

## 【 0 2 8 3】

## 【表 1 6】

表 1 6 : 代謝産物 5 6 9 . 3 6 8 7 の断片

フラグ式	理論値	Q-Star検出	デルタ	Diff	損失
C27H55NO9P	568.3614	568.3979	0.0365	-	-
C25H51NO7P	508.34031	508.3612	0.0209	60.02112	C2H4O2
C18H35O2	283.26370	283.2900	0.0263	285.09773	C9H20NO7P
C7H15NO5P	224.06878	224.0899	0.0211	344.23266	C20H40O4
C4H11NO4P	168.04256	168.0668	0.0242	400.31887	C23H44O5
C3H6PO5	152.99528	153.0196	0.0243	446.33992	C24H49NO4P
O3P	78.95850	78.975	0.0165	489.40293	C27H55NO6

## 凡例 :

フラグ (frag) 式 : 断片中性質量のコンピュータ処理に由来する推定分子式。

理論値 : フラグ式コラムに示す式の理論上の質量。

Q s t a r 検出 : A B I Q - S t a r X L からの検出質量。

デルタ : 理論上の質量及び中性質量の間の差。

d i f f : Q s t a r 検出親イオン質量及び Q s t a r 検出断片イオン質量の間の質量差。

損失 : 「d i f f」コラムの推定分子式

注 : これらは各断片の予測式にすぎず、必ずしも実際の式ではない。

30

40

## 【 0 2 8 4】

## 【表 17】

表 17 : 代謝産物 803. 568 の断片

フラグ式	理論値	Q-Star検出	デルタ	差	損失
C43H81NO10P	802.55980	802.5575	-0.0023	-	-
C41H77NO8P	742.53868	742.5526	0.0139	76.01604	C2H4O3
C23H47NO7P	480.30901	480.3248	0.0158	322.25079	C20H34O3
C18H32O2	279.23240	279.2485	0.0161	522.31957	C25H49NO8 P
C16H31O2	255.23240	255.2469	0.0145	547.32740	C27H50NO8 P
C7H15NO5P	224.06878	224.0853	0.0165	578.49102	C36H66O5
C4H11NO4P	168.04256	168.0629	0.0203	634.51724	C39H70O6

凡例 :

フラグ (frag) 式 : 断片中性質量のコンピュータ処理に由来する推定分子式。

理論値 : フラグ式コラムに示す式の理論上の質量。

Q s t a r 検出 : A B I Q - S t a r X L からの検出質量。

デルタ : 理論上の質量及び中性質量の間の差。

d i f f : Q s t a r 検出親イオン質量及び Q s t a r 検出断片イオン質量の間の質量差。

損失 : 「d i f f」コラムの推定分子式

注 : これらは各断片の予測式にすぎず、必ずしも実際の式ではない。

## 【 0 2 8 5 】

【表 18】

表 18: 代謝産物の好ましいリストの一覧

代謝産物コード	代謝産物名	分子式	親質量	M-H質量	診断断片質量	MS/MS移行
M01	PtdEt 16:0/18:0	C39H78N1O8P1	719.54648	718.5	R1 (C16H31O2) - 255	718.0 / 255.0
M02	PtdEt 16:0/18:1	C39H76N1O8P1	717.53083	716.5	R1 (C16H31O2) - 255	716.0 / 255.0
M03	PtdEt 18:0/18:0	C41H82N1O8P1	747.57777	746.5	R1 (C18H35O2) - 283	746.0 / 283.0
M04	PtdEt 18:0/18:1	C41H80N1O8P1	745.56213	744.5	R1 (C18H35O2) - 283	744.0 / 283.0
M05	プラスチック 16:0/18:1	C39H78N1O7P1	703.55156	702.5	R2 (C18H33O2) - 281	702.0 / 281.0
M06	プラスチック 16:0/18:2	C39H76N1O7P1	701.53591	700.5	R2 (C18H31O2) - 279	700.0 / 279.0
M07	プラスチック 16:0/20:4	C41H76N1O7P1	725.53591	724.5	R2 (C20H31O2) - 303	724.0 / 303.0
M08	プラスチック 16:0/22:4	C43H80N1O7P1	753.56721	752.5	R2 (C22H35O2) - 331	752.0 / 331.0
M09	プラスチック 16:0/22:6	C43H76N1O7P1	749.53591	748.5	R2 (C22H31O2) - 327	748.0 / 327.0
M10	プラスチック 18:0/18:1	C41H82N1O7P1	731.58286	730.5	R2 (C18H33O2) - 281	730.0 / 281.0
M11	プラスチック 18:0/18:2	C41H80N1O7P1	729.56721	728.5	R2 (C18H31O2) - 279	728.0 / 279.0
M12	プラスチック 18:0/20:4	C43H80N1O7P1	753.56721	752.5	R2 (C20H31O2) - 303	752.0 / 303.0
M13	プラスチック 18:0/22:4	C45H84N1O7P1	781.59851	780.5	R2 (C22H35O2) - 331	780.0 / 331.0
M14	プラスチック 18:0/22:6	C45H80N1O7P1	777.56721	776.5	R2 (C22H31O2) - 327	776.0 / 327.0
M15	プラスチック 16:0/18:1	C39H76N1O7P1	701.53591	700.5	R2 (C18H33O2) - 281	700.0 / 281.0
M16	プラスチック 16:0/18:2	C39H74N1O7P1	699.52026	698.5	R2 (C18H31O2) - 279	698.0 / 279.0
M17	プラスチック 16:0/20:4	C41H74N1O7P1	723.52026	722.5	R2 (C20H31O2) - 303	722.0 / 303.0
M18	プラスチック 16:0/22:4	C43H78N1O7P1	751.55156	750.5	R2 (C22H35O2) - 331	750.0 / 331.0
M19	プラスチック 16:0/22:6	C43H74N1O7P1	747.52026	746.5	R2 (C22H31O2) - 327	746.0 / 327.0
M20	プラスチック 18:0/18:1	C41H80N1O7P1	729.56721	728.5	R2 (C18H33O2) - 281	728.0 / 281.0
M21	プラスチック 18:0/18:2	C41H78N1O7P1	727.55156	726.5	R2 (C18H31O2) - 279	726.0 / 279.0
M22	プラスチック 18:0/20:4	C43H78N1O7P1	751.55156	750.5	R2 (C20H31O2) - 303	750.6 / 303.2
M23	プラスチック 18:0/22:4	C45H82N1O7P1	779.58286	778.5	R2 (C22H35O2) - 331	778.0 / 331.0
M24	プラスチック 18:0/22:6	C45H78N1O7P1	775.55156	774.5	R2 (C22H31O2) - 327	774.0 / 327.0
M25	遊離 22:6	C22H32O2	328.24022	327.2	(C21H31) - 283	327.2 / 283.0
M26	遊離 20:4	C20H32O2	304.24022	303.2	(C19H31) - 259	303.2 / 259.5

【 0 2 8 6 】

10

20

30

40

## 【表 19】

表 19: 対象コホートに関する臨床データ

集団	n	年齢		MMSE		ADAS-cog	
		平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM
年齢 Ctl, 30-39, 女性	14	36.4	0.9				
年齢 Ctl, 30-39, 男性	11	35.2	1.0				
年齢 Ctl, 40-49, 女性	44	44.8	0.5				
年齢 Ctl, 40-49, 男性	27	44.7	0.6				
年齢 Ctl, 50-59, 女性	107	54.2	0.3				
年齢 Ctl, 50-59, 男性	59	54.1	0.4				
年齢 Ctl, 60-69, 女性	55	63.4	0.3				
年齢 Ctl, 60-69, 男性	34	64.4	0.5				
年齢 Ctl, 70+_女性	27	79.7	1.2				
年齢 Ctl, 70+_男性	35	75.5	0.7				
認知正常, 女性	36	77.6	1.1	29.6	0.1		
認知正常, 男性	32	76.8	1.1	29.3	0.1		
SDAT_全, 女性	140	80.0	0.6	12.6	0.7	34.2	1.6
SDAT_全, 男性	117	79.8	0.7	15.3	0.5	27.4	1.3
SDAT, ADAS 5-19, 女性	38	79.6	1.2	17.6	0.7	15.2	0.6
SDAT, ADAS 20-39, 女性	54	78.6	1.0	16.6	0.7	27.0	0.8
SDAT, ADAS 40-70, 女性	48	81.9	1.1	4.2	0.7	57.3	1.5
SDAT, ADAS 5-19, 男性	40	79.0	1.1	17.3	0.7	15.3	0.5
SDAT, ADAS 20-39, 男性	58	79.6	0.9	16.8	0.6	27.5	0.7
SDAT, ADAS 40-70, 男性	18	82.6	2.1	6.2	1.1	53.2	2.2
死後 SDAT 男性	10	80.1	1.4				
死後 SDAT 女性	10	77.6	1.5				
死後 Ctl, 女性	9	84.4	1.8				
死後 Ctl, 男性	10	77.9	1.4				

10

20

## 【 0 2 8 7 】

【表 20】

表 20: 男性における血清エタノールアミンリン脂質レベルに及ぼす年齢の影響

代謝産物コード	年齢CtI,30-39,男性		年齢CtI,40-49,男性		年齢CtI,50-59,男性		年齢CtI,60-69,男性		年齢CtI,70+,男性	
	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM
M01	0.122	0.017	0.119	0.008	0.113	0.006	0.132	0.007	0.130	0.006
M02	0.056	0.008	0.058	0.006	0.058	0.004	0.059	0.007	0.056	0.005
M03	0.102	0.014	0.085	0.006	0.095	0.005	0.103	0.008	0.110	0.010
M04	0.026	0.004	0.027	0.003	0.025	0.002	0.027	0.003	0.027	0.003
M05	0.014	0.002	0.012	0.001	0.011	0.001	0.012	0.001	0.011	0.001
M06	0.032	0.005	0.026	0.002	0.026	0.001	0.025	0.002	0.027	0.002
M07	0.078	0.015	0.053	0.007	0.063	0.005	0.061	0.007	0.060	0.006
M08	0.010	0.002	0.007	0.001	0.007	0.001	0.007	0.001	0.006	0.001
M09	0.019	0.004	0.013	0.002	0.019	0.002	0.019	0.002	0.022	0.003
M10	0.058	0.009	0.052	0.004	0.049	0.003	0.055	0.004	0.053	0.003
M11	0.131	0.021	0.099	0.007	0.098	0.005	0.099	0.007	0.104	0.007
M12	0.244	0.037	0.186	0.015	0.210	0.012	0.213	0.017	0.202	0.016
M13	0.015	0.002	0.013	0.001	0.013	0.001	0.013	0.001	0.012	0.001
M14	0.034	0.005	0.026	0.003	0.036	0.002	0.040	0.004	0.047	0.006
M15	0.085	0.012	0.075	0.005	0.074	0.004	0.074	0.006	0.076	0.005
M16	0.291	0.043	0.220	0.016	0.244	0.013	0.223	0.018	0.246	0.018
M17	0.489	0.102	0.332	0.035	0.429	0.029	0.412	0.048	0.410	0.044
M18	0.032	0.005	0.025	0.003	0.027	0.002	0.026	0.004	0.023	0.002
M19	0.086	0.014	0.063	0.008	0.094	0.008	0.098	0.012	0.114	0.017
M20	0.086	0.013	0.070	0.006	0.068	0.004	0.069	0.006	0.071	0.006
M21	0.294	0.044	0.236	0.017	0.247	0.014	0.222	0.018	0.236	0.018
M22	1.054	0.220	0.788	0.079	0.930	0.067	0.933	0.102	0.906	0.104
M23	0.022	0.003	0.019	0.001	0.019	0.001	0.020	0.003	0.017	0.001
M24	0.077	0.014	0.063	0.008	0.086	0.007	0.088	0.010	0.103	0.016
M25	0.205	0.014	0.195	0.017	0.274	0.018	0.310	0.025	0.374	0.031
M26	0.091	0.011	0.082	0.005	0.096	0.003	0.109	0.009	0.114	0.009

10

20

30

40

【表 2 1】

表21:異なる年齢の男性の間の比及びt検定値

代謝産物コード	50-59 vs,40-49,男性		60-69 vs,40-49,男性		70+ vs,40-49,男性	
	比	t検定	比	t検定	比	t検定
M01	0.955	6.0E-01	1.110	2.2E-01	1.097	2.4E-01
M02	0.998	9.9E-01	1.024	8.8E-01	0.965	8.1E-01
M03	1.125	2.3E-01	1.213	9.4E-02	1.296	5.0E-02
M04	0.954	7.0E-01	1.019	9.1E-01	1.015	9.3E-01
M05	0.953	6.3E-01	1.011	9.3E-01	0.979	8.5E-01
M06	1.031	7.5E-01	0.976	8.3E-01	1.054	6.2E-01
M07	1.198	2.4E-01	1.164	4.1E-01	1.133	4.8E-01
M08	1.031	8.2E-01	1.014	9.4E-01	0.907	5.4E-01
M09	1.443	2.7E-02	1.473	4.5E-02	1.701	2.1E-02
M10	0.953	5.9E-01	1.061	5.9E-01	1.013	8.9E-01
M11	0.992	9.3E-01	1.004	9.7E-01	1.058	5.6E-01
M12	1.128	2.5E-01	1.147	2.5E-01	1.085	4.8E-01
M13	1.007	9.4E-01	1.032	8.0E-01	0.921	4.4E-01
M14	1.383	1.5E-02	1.536	7.0E-03	1.802	2.8E-03
M15	0.987	8.9E-01	0.985	8.9E-01	1.020	8.5E-01
M16	1.109	2.7E-01	1.013	9.1E-01	1.118	2.9E-01
M17	1.291	5.4E-02	1.241	2.1E-01	1.235	1.9E-01
M18	1.055	6.6E-01	1.032	8.7E-01	0.904	4.9E-01
M19	1.484	1.9E-02	1.540	2.6E-02	1.789	1.9E-02
M20	0.971	7.8E-01	0.976	8.4E-01	1.014	9.0E-01
M21	1.048	6.3E-01	0.941	5.8E-01	1.000	1.0E+00
M22	1.179	2.1E-01	1.183	2.9E-01	1.149	3.9E-01
M23	1.008	9.3E-01	1.066	7.5E-01	0.900	3.6E-01
M24	1.365	5.2E-02	1.403	6.0E-02	1.642	4.7E-02
M25	1.405	9.0E-03	1.589	6.7E-04	1.912	1.7E-05
M26	1.175	1.8E-02	1.324	1.7E-02	1.389	6.3E-03

10

20

【 0 2 8 9 】

【表 2 2】

表 22: 女性における血清エタノールアミンリン脂質レベルに及ぼす年齢の影響

代謝産物コード	年齢CtI.30-39,女性		年齢CtI.40-49,女性		年齢CtI.50-59,女性		年齢CtI.60-69,女性		年齢CtI.70+,女性	
	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM
M01	0.103	0.012	0.114	0.006	0.105	0.006	0.127	0.007	0.126	0.009
M02	0.047	0.006	0.069	0.006	0.058	0.004	0.058	0.004	0.056	0.004
M03	0.095	0.015	0.101	0.007	0.093	0.005	0.091	0.006	0.100	0.005
M04	0.028	0.005	0.033	0.003	0.025	0.002	0.023	0.002	0.026	0.002
M05	0.011	0.002	0.013	0.001	0.010	0.000	0.010	0.001	0.011	0.001
M06	0.031	0.005	0.031	0.002	0.025	0.001	0.023	0.001	0.025	0.002
M07	0.061	0.010	0.071	0.007	0.057	0.003	0.051	0.005	0.052	0.005
M08	0.008	0.001	0.010	0.001	0.007	0.000	0.006	0.001	0.006	0.001
M09	0.021	0.004	0.021	0.002	0.020	0.001	0.017	0.002	0.019	0.002
M10	0.050	0.007	0.059	0.003	0.049	0.002	0.052	0.003	0.051	0.003
M11	0.120	0.018	0.119	0.008	0.100	0.004	0.099	0.006	0.100	0.008
M12	0.196	0.022	0.222	0.015	0.191	0.009	0.181	0.011	0.188	0.013
M13	0.013	0.001	0.015	0.001	0.012	0.001	0.011	0.001	0.012	0.001
M14	0.040	0.007	0.043	0.004	0.042	0.003	0.041	0.003	0.049	0.004
M15	0.071	0.009	0.079	0.005	0.068	0.003	0.066	0.004	0.069	0.004
M16	0.274	0.044	0.268	0.021	0.226	0.011	0.210	0.013	0.232	0.017
M17	0.419	0.076	0.458	0.053	0.392	0.024	0.354	0.036	0.360	0.033
M18	0.028	0.004	0.032	0.003	0.025	0.002	0.019	0.002	0.023	0.003
M19	0.107	0.024	0.100	0.012	0.099	0.007	0.087	0.009	0.103	0.008
M20	0.074	0.013	0.075	0.006	0.063	0.003	0.063	0.004	0.068	0.005
M21	0.294	0.057	0.275	0.024	0.228	0.012	0.210	0.014	0.229	0.020
M22	0.938	0.170	1.025	0.108	0.853	0.055	0.759	0.068	0.837	0.096
M23	0.021	0.003	0.022	0.002	0.017	0.001	0.015	0.001	0.017	0.002
M24	0.102	0.025	0.093	0.011	0.089	0.006	0.081	0.008	0.096	0.008
M25	0.239	0.023	0.236	0.014	0.277	0.012	0.326	0.022	0.373	0.020
M26	0.091	0.012	0.093	0.006	0.093	0.003	0.094	0.004	0.107	0.007

10

20

30

40

【 0 2 9 0】

【表 2 3】

表23: 異なる年齢の女性の間の比及びt検定値

代謝産物コード	50-59 vs.40-49,女性		60-69 vs.40-49,女性		70+ vs.40-49,女性	
	比	t検定	比	t検定	比	t検定
M01	0.925	3.7E-01	1.118	1.8E-01	1.110	2.6E-01
M02	0.838	1.3E-01	0.835	9.5E-02	0.812	1.1E-01
M03	0.927	4.0E-01	0.906	2.9E-01	0.989	9.0E-01
M04	0.772	2.1E-02	0.709	5.1E-03	0.811	1.2E-01
M05	0.811	1.1E-02	0.798	2.0E-02	0.832	8.7E-02
M06	0.815	1.1E-02	0.731	1.5E-03	0.805	5.7E-02
M07	0.798	3.4E-02	0.718	1.9E-02	0.726	4.9E-02
M08	0.721	4.2E-03	0.569	1.3E-04	0.640	1.9E-02
M09	0.934	5.8E-01	0.784	9.4E-02	0.912	5.6E-01
M10	0.841	3.1E-02	0.882	1.3E-01	0.863	1.1E-01
M11	0.843	2.3E-02	0.832	3.5E-02	0.843	1.1E-01
M12	0.862	6.2E-02	0.815	2.5E-02	0.848	1.2E-01
M13	0.806	8.8E-03	0.737	2.0E-03	0.839	1.3E-01
M14	0.981	8.6E-01	0.953	6.9E-01	1.149	2.6E-01
M15	0.864	5.6E-02	0.841	3.7E-02	0.871	1.5E-01
M16	0.846	5.3E-02	0.786	1.5E-02	0.867	2.3E-01
M17	0.856	2.0E-01	0.773	1.0E-01	0.786	1.9E-01
M18	0.778	2.4E-02	0.594	1.8E-04	0.733	7.4E-02
M19	0.986	9.2E-01	0.872	3.8E-01	1.030	8.5E-01
M20	0.843	5.6E-02	0.842	9.5E-02	0.905	4.0E-01
M21	0.829	5.0E-02	0.763	1.8E-02	0.832	1.9E-01
M22	0.832	1.2E-01	0.741	3.3E-02	0.817	2.3E-01
M23	0.797	1.5E-02	0.663	3.3E-04	0.776	7.4E-02
M24	0.957	7.4E-01	0.871	3.6E-01	1.040	8.1E-01
M25	1.176	4.8E-02	1.381	1.7E-03	1.581	2.4E-07
M26	1.003	9.6E-01	1.021	7.9E-01	1.159	1.2E-01

【 0 2 9 1】

10

20

30

【表 2 4】

表24: 女性における血清エタノールアミンリン脂質レベルに及ぼす認知症状態の影響

代謝産物コード	認知正常女性		SDAT 全、女性		SDAT, ADAS 5-19, 女性		SDAT, ADAS 20-39, 女性		SDAT, ADAS 40-70, 女性	
	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM
M01	0.118	0.005	0.113	0.003	0.109	0.004	0.112	0.005	0.118	0.006
M02	0.062	0.005	0.053	0.002	0.050	0.003	0.057	0.004	0.052	0.004
M03	0.099	0.005	0.076	0.002	0.080	0.004	0.076	0.004	0.073	0.004
M04	0.026	0.002	0.025	0.001	0.024	0.002	0.027	0.002	0.024	0.003
M05	0.011	0.001	0.009	0.000	0.010	0.001	0.009	0.001	0.009	0.001
M06	0.027	0.001	0.022	0.001	0.024	0.001	0.023	0.001	0.020	0.001
M07	0.056	0.005	0.041	0.002	0.044	0.004	0.042	0.004	0.036	0.003
M08	0.006	0.001	0.005	0.000	0.005	0.000	0.006	0.001	0.005	0.000
M09	0.019	0.002	0.013	0.001	0.015	0.001	0.014	0.001	0.012	0.001
M10	0.054	0.003	0.048	0.001	0.049	0.002	0.047	0.002	0.048	0.003
M11	0.105	0.004	0.088	0.003	0.094	0.004	0.090	0.005	0.080	0.004
M12	0.196	0.012	0.153	0.005	0.166	0.009	0.152	0.010	0.142	0.010
M13	0.013	0.001	0.010	0.000	0.011	0.000	0.010	0.001	0.010	0.001
M14	0.046	0.003	0.035	0.002	0.040	0.003	0.034	0.002	0.033	0.003
M15	0.073	0.004	0.059	0.002	0.061	0.003	0.061	0.003	0.056	0.003
M16	0.250	0.013	0.192	0.007	0.214	0.013	0.201	0.012	0.164	0.008
M17	0.408	0.033	0.288	0.015	0.317	0.026	0.304	0.026	0.247	0.021
M18	0.024	0.002	0.018	0.001	0.019	0.001	0.019	0.002	0.016	0.001
M19	0.103	0.008	0.071	0.004	0.079	0.007	0.072	0.006	0.063	0.006
M20	0.077	0.004	0.059	0.002	0.064	0.004	0.060	0.004	0.054	0.003
M21	0.265	0.015	0.195	0.008	0.219	0.015	0.205	0.015	0.165	0.011
M22	0.933	0.077	0.702	0.036	0.753	0.061	0.738	0.066	0.620	0.057
M23	0.018	0.001	0.014	0.001	0.015	0.001	0.014	0.001	0.013	0.001
M24	0.103	0.009	0.073	0.004	0.079	0.008	0.073	0.007	0.067	0.008
M25	0.241	0.013	0.211	0.007	0.218	0.013	0.212	0.014	0.204	0.011
M26	0.069	0.003	0.073	0.002	0.076	0.003	0.072	0.004	0.072	0.003

【 表 2 5 】

表25: 様々なレベルの認知症の女性の間の比及びt検定値

代謝産物コード	AD, 全て対CN, 女性		ADAS 5~19対CN, 女性		ADAS 20~39対CN, 女性		ADAS 40~70対CN, 女性	
	比	t検定	比	t検定	比	t検定	比	t検定
M01	0.963	5.2E-01	0.929	2.1E-01	0.951	4.4E-01	1.004	9.6E-01
M02	0.856	9.0E-02	0.806	4.5E-02	0.912	3.9E-01	0.833	1.2E-01
M03	0.772	5.2E-05	0.814	6.0E-03	0.775	8.0E-04	0.737	1.8E-04
M04	0.963	7.5E-01	0.912	3.8E-01	1.027	8.3E-01	0.932	6.2E-01
M05	0.893	1.1E-01	0.925	3.4E-01	0.895	2.1E-01	0.867	8.4E-02
M06	0.843	1.4E-02	0.910	2.2E-01	0.869	9.8E-02	0.761	5.1E-04
M07	0.732	1.8E-03	0.798	5.9E-02	0.753	2.0E-02	0.656	1.1E-03
M08	0.821	5.0E-02	0.849	1.4E-01	0.889	3.7E-01	0.722	4.7E-03
M09	0.696	2.6E-04	0.777	3.9E-02	0.702	2.9E-03	0.624	4.3E-04
M10	0.877	3.1E-02	0.895	8.6E-02	0.860	4.1E-02	0.883	9.8E-02
M11	0.832	2.5E-03	0.894	7.5E-02	0.850	2.7E-02	0.762	1.4E-04
M12	0.778	5.3E-04	0.847	4.2E-02	0.776	4.7E-03	0.726	5.8E-04
M13	0.800	8.5E-04	0.834	2.5E-02	0.794	8.6E-03	0.780	3.2E-03
M14	0.772	4.8E-03	0.869	1.9E-01	0.746	3.0E-03	0.724	5.6E-03
M15	0.811	8.5E-04	0.835	1.5E-02	0.831	2.3E-02	0.770	4.4E-04
M16	0.765	7.5E-05	0.853	4.3E-02	0.801	6.9E-03	0.656	6.4E-08
M17	0.705	3.5E-04	0.776	3.2E-02	0.745	1.4E-02	0.605	4.3E-05
M18	0.754	3.4E-03	0.804	5.9E-02	0.792	6.8E-02	0.673	7.9E-04
M19	0.688	1.8E-04	0.768	2.5E-02	0.699	2.9E-03	0.612	7.0E-05
M20	0.768	4.9E-04	0.828	3.0E-02	0.782	1.1E-02	0.703	4.8E-05
M21	0.737	1.9E-04	0.826	3.7E-02	0.776	1.1E-02	0.624	6.8E-07
M22	0.752	5.2E-03	0.807	7.0E-02	0.790	6.1E-02	0.665	1.3E-03
M23	0.764	2.5E-03	0.809	3.2E-02	0.789	4.1E-02	0.699	7.8E-04
M24	0.708	2.5E-03	0.768	4.5E-02	0.713	9.3E-03	0.654	4.2E-03
M25	0.876	6.6E-02	0.907	2.3E-01	0.880	1.5E-01	0.847	3.5E-02
M26	1.056	3.8E-01	1.092	1.8E-01	1.043	5.8E-01	1.041	5.5E-01

【 0 2 9 3 】

10

20

30

40

【表 2 6】

表26: 様々なレベルの認知症の女性の間の比及びt検定値

代謝産物コード	ADAS 20-39対5-19,女性		ADAS 40-70対5-19,女性		ADAS 40-70対20-39,女性	
	比	t検定	比	t検定	比	t検定
M01	1.023	7.2E-01	1.080	2.8E-01	1.056	4.4E-01
M02	1.132	2.3E-01	1.034	7.6E-01	0.914	4.1E-01
M03	0.951	5.1E-01	0.906	2.2E-01	0.952	5.3E-01
M04	1.126	3.6E-01	1.022	8.8E-01	0.907	5.0E-01
M05	0.967	7.0E-01	0.936	4.2E-01	0.968	7.1E-01
M06	0.955	5.9E-01	0.837	2.5E-02	0.876	1.2E-01
M07	0.944	6.4E-01	0.822	1.2E-01	0.871	2.8E-01
M08	1.046	7.2E-01	0.850	1.1E-01	0.812	1.1E-01
M09	0.903	3.9E-01	0.802	9.5E-02	0.889	3.5E-01
M10	0.961	5.8E-01	0.987	8.6E-01	1.027	7.2E-01
M11	0.951	5.1E-01	0.853	2.8E-02	0.896	1.6E-01
M12	0.917	3.1E-01	0.858	7.7E-02	0.935	4.7E-01
M13	0.953	5.4E-01	0.936	3.6E-01	0.982	8.2E-01
M14	0.858	1.6E-01	0.833	1.5E-01	0.971	8.0E-01
M15	0.996	9.6E-01	0.922	2.3E-01	0.926	3.1E-01
M16	0.940	4.7E-01	0.769	9.7E-04	0.819	1.6E-02
M17	0.960	7.4E-01	0.779	4.0E-02	0.812	9.8E-02
M18	0.985	9.0E-01	0.837	7.6E-02	0.850	1.8E-01
M19	0.911	4.7E-01	0.798	8.5E-02	0.875	3.1E-01
M20	0.945	5.7E-01	0.849	5.8E-02	0.898	2.7E-01
M21	0.939	5.5E-01	0.755	4.6E-03	0.804	4.1E-02
M22	0.979	8.7E-01	0.824	1.2E-01	0.841	1.9E-01
M23	0.975	8.3E-01	0.864	1.4E-01	0.886	3.0E-01
M24	0.928	6.0E-01	0.852	3.2E-01	0.918	5.8E-01
M25	0.971	7.5E-01	0.934	4.0E-01	0.962	6.6E-01
M26	0.955	5.2E-01	0.954	4.5E-01	0.998	9.8E-01

【 0 2 9 4】

10

20

30

【表 27】

表27: 認知症重症度レベルの異なる男性における平均血清エタノールアミンリン脂質レベル

代謝産物コード	認知正常男性		SDAT_全て、男性		SDAT,ADAS 5-19,男性		SDAT,ADAS 20-39,男性		SDAT,ADAS 40-70,男性	
	Mean	SEM	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM
M01	0.116	0.006	0.119	0.004	0.117	0.006	0.117	0.006	0.117	0.011
M02	0.066	0.006	0.056	0.004	0.060	0.009	0.054	0.004	0.046	0.006
M03	0.109	0.007	0.084	0.004	0.091	0.006	0.080	0.005	0.072	0.007
M04	0.030	0.002	0.026	0.002	0.025	0.004	0.027	0.002	0.022	0.003
M05	0.012	0.001	0.010	0.000	0.011	0.001	0.010	0.001	0.010	0.001
M06	0.028	0.002	0.025	0.001	0.024	0.002	0.025	0.002	0.024	0.002
M07	0.062	0.005	0.044	0.002	0.047	0.004	0.044	0.003	0.036	0.004
M08	0.007	0.001	0.005	0.000	0.006	0.001	0.005	0.000	0.004	0.001
M09	0.022	0.002	0.015	0.001	0.016	0.002	0.015	0.001	0.011	0.001
M10	0.054	0.002	0.052	0.002	0.053	0.003	0.051	0.002	0.047	0.005
M11	0.110	0.005	0.095	0.004	0.095	0.007	0.095	0.006	0.088	0.009
M12	0.205	0.011	0.162	0.006	0.170	0.011	0.160	0.008	0.141	0.013
M13	0.013	0.001	0.011	0.000	0.011	0.001	0.010	0.001	0.010	0.001
M14	0.051	0.004	0.036	0.002	0.041	0.004	0.034	0.002	0.028	0.003
M15	0.076	0.004	0.064	0.002	0.067	0.005	0.062	0.003	0.060	0.006
M16	0.266	0.015	0.207	0.009	0.213	0.015	0.202	0.012	0.191	0.018
M17	0.470	0.038	0.302	0.015	0.338	0.031	0.292	0.020	0.242	0.026
M18	0.026	0.003	0.019	0.001	0.020	0.002	0.018	0.001	0.016	0.002
M19	0.127	0.013	0.078	0.004	0.088	0.009	0.076	0.006	0.056	0.006
M20	0.078	0.005	0.064	0.003	0.069	0.005	0.061	0.003	0.059	0.007
M21	0.265	0.017	0.217	0.010	0.226	0.019	0.211	0.014	0.201	0.023
M22	1.040	0.087	0.736	0.037	0.789	0.071	0.723	0.052	0.624	0.067
M23	0.018	0.001	0.015	0.001	0.016	0.001	0.014	0.001	0.013	0.001
M24	0.116	0.012	0.079	0.005	0.090	0.010	0.075	0.006	0.061	0.008
M25	0.240	0.017	0.218	0.009	0.249	0.018	0.208	0.010	0.183	0.017
M26	0.072	0.003	0.070	0.002	0.074	0.004	0.070	0.003	0.065	0.006

【表 28】

表28: 様々なレベルの認知症の男性の間の比及びt検定値

代謝産物コード	AD全て対CN男性		ADAS 5-19対CN男性		ADAS 20-39対CN男性		ADAS 40-70対CN男性	
	比	t検定	比	t検定	比	t検定	比	t検定
M01	1.028	7.1E-01	1.011	8.9E-01	1.016	8.3E-01	1.014	8.9E-01
M02	0.845	2.1E-01	0.898	5.5E-01	0.816	7.5E-02	0.690	2.4E-02
M03	0.769	1.6E-03	0.836	6.9E-02	0.735	6.4E-04	0.655	1.4E-03
M04	0.882	3.9E-01	0.836	2.9E-01	0.896	4.1E-01	0.726	2.7E-02
M05	0.882	1.3E-01	0.896	2.7E-01	0.865	9.1E-02	0.836	1.5E-01
M06	0.877	1.3E-01	0.855	9.1E-02	0.876	1.6E-01	0.856	1.4E-01
M07	0.709	3.9E-04	0.753	1.8E-02	0.704	1.6E-03	0.589	1.1E-03
M08	0.759	1.9E-02	0.806	1.8E-01	0.755	2.1E-02	0.629	1.5E-02
M09	0.658	2.7E-04	0.731	2.7E-02	0.654	1.4E-03	0.472	2.2E-04
M10	0.960	6.0E-01	0.978	7.9E-01	0.942	4.0E-01	0.877	1.7E-01
M11	0.866	9.3E-02	0.861	1.1E-01	0.861	8.1E-02	0.798	2.6E-02
M12	0.793	1.8E-03	0.831	3.9E-02	0.783	2.2E-03	0.686	8.3E-04
M13	0.850	2.7E-02	0.890	1.8E-01	0.827	1.3E-02	0.786	1.8E-02
M14	0.704	3.7E-04	0.800	6.9E-02	0.666	1.1E-04	0.553	2.3E-04
M15	0.842	2.2E-02	0.883	1.8E-01	0.810	3.0E-03	0.784	1.9E-02
M16	0.778	1.6E-03	0.802	1.7E-02	0.759	1.2E-03	0.718	3.2E-03
M17	0.644	4.5E-06	0.718	7.5E-03	0.621	1.3E-05	0.515	1.0E-04
M18	0.708	1.6E-03	0.758	6.0E-02	0.689	2.0E-03	0.613	7.7E-03
M19	0.611	1.0E-05	0.688	1.1E-02	0.596	6.1E-05	0.442	2.0E-04
M20	0.826	2.3E-02	0.892	2.7E-01	0.786	6.1E-03	0.762	3.9E-02
M21	0.818	2.7E-02	0.852	1.3E-01	0.796	2.0E-02	0.757	2.9E-02
M22	0.708	4.4E-04	0.758	2.7E-02	0.695	1.3E-03	0.600	1.9E-03
M23	0.801	1.1E-02	0.857	1.6E-01	0.776	4.0E-03	0.723	8.6E-03
M24	0.680	1.1E-03	0.777	9.8E-02	0.647	1.3E-03	0.524	2.8E-03
M25	0.909	2.4E-01	1.035	7.4E-01	0.865	8.0E-02	0.760	3.0E-02
M26	0.978	7.4E-01	1.023	7.5E-01	0.968	6.5E-01	0.907	2.9E-01

## 【表 29】

表29: 様々なレベルの認知症の男性の間の比及びt検定値

代謝産物コード	ADAS 20-39対5-19男性		ADAS 40-70対5-19男性		ADAS 40-70対20-39男性	
	比	t検定	比	t検定	比	t検定
M01	1.005	9.4E-01	1.003	9.8E-01	0.998	9.8E-01
M02	0.908	5.3E-01	0.768	3.2E-01	0.846	2.8E-01
M03	0.880	1.5E-01	0.784	7.0E-02	0.891	3.4E-01
M04	1.072	6.8E-01	0.868	5.8E-01	0.810	2.8E-01
M05	0.966	7.0E-01	0.933	6.1E-01	0.966	7.7E-01
M06	1.024	8.1E-01	1.001	9.9E-01	0.978	8.6E-01
M07	0.935	5.5E-01	0.783	1.3E-01	0.837	2.5E-01
M08	0.936	6.3E-01	0.780	2.7E-01	0.833	2.4E-01
M09	0.895	4.2E-01	0.646	3.3E-02	0.721	1.0E-01
M10	0.963	6.3E-01	0.897	3.7E-01	0.932	5.0E-01
M11	1.000	1.0E+00	0.927	5.7E-01	0.927	5.4E-01
M12	0.942	4.8E-01	0.826	1.3E-01	0.877	2.4E-01
M13	0.930	3.8E-01	0.883	3.2E-01	0.950	6.3E-01
M14	0.832	1.1E-01	0.691	4.5E-02	0.830	2.0E-01
M15	0.917	3.0E-01	0.888	3.7E-01	0.968	7.4E-01
M16	0.947	5.4E-01	0.895	3.9E-01	0.946	6.4E-01
M17	0.865	1.9E-01	0.716	5.6E-02	0.828	1.9E-01
M18	0.909	4.5E-01	0.809	2.8E-01	0.890	4.4E-01
M19	0.866	2.5E-01	0.642	3.1E-02	0.741	7.4E-02
M20	0.880	1.6E-01	0.854	2.7E-01	0.970	8.0E-01
M21	0.934	5.2E-01	0.889	4.4E-01	0.952	7.2E-01
M22	0.917	4.5E-01	0.791	1.6E-01	0.863	3.3E-01
M23	0.906	3.3E-01	0.844	2.8E-01	0.931	5.6E-01
M24	0.833	1.7E-01	0.674	5.9E-02	0.810	2.3E-01
M25	0.836	3.7E-02	0.735	2.8E-02	0.879	2.1E-01
M26	0.946	4.3E-01	0.887	2.3E-01	0.937	5.2E-01

10

20

## 【 0 2 9 7 】

30

## 【表 3 0】

表30: 男性の血清エタノールアミンリン脂質レベルに及ぼす病状の影響

代謝産物コード	死後Ctl,男性		死後SDAT,男性		SDATvs対照	
	平均	SEM	平均	SEM	比	t検定
M01	0.127	0.017	0.089	0.013	0.702	0.091
M02	0.046	0.006	0.026	0.005	0.568	0.022
M03	0.059	0.006	0.036	0.006	0.610	0.014
M04	0.017	0.004	0.007	0.002	0.420	0.024
M05	0.006	0.001	0.004	0.000	0.479	0.019
M06	0.009	0.001	0.006	0.001	0.475	0.005
M07	0.012	0.003	0.009	0.001	0.451	0.033
M08	0.003	0.001	0.002	0.000	0.410	0.015
M09	0.006	0.002	0.003	0.001	0.269	0.048
M10	0.041	0.005	0.036	0.006	0.608	0.019
M11	0.052	0.006	0.041	0.006	0.474	0.001
M12	0.094	0.013	0.084	0.012	0.587	0.024
M13	0.009	0.001	0.008	0.001	0.576	0.008
M14	0.025	0.005	0.021	0.007	0.429	0.009
M15	0.045	0.005	0.029	0.004	0.648	0.026
M16	0.092	0.012	0.053	0.007	0.570	0.012
M17	0.097	0.021	0.047	0.007	0.489	0.036
M18	0.010	0.001	0.005	0.001	0.521	0.004
M19	0.032	0.006	0.014	0.002	0.452	0.011
M20	0.031	0.004	0.017	0.002	0.542	0.006
M21	0.072	0.011	0.033	0.006	0.464	0.006
M22	0.217	0.040	0.106	0.017	0.486	0.020
M23	0.009	0.001	0.005	0.001	0.565	0.005
M24	0.029	0.004	0.013	0.003	0.448	0.007
M25	0.238	0.023	0.180	0.026	0.757	0.114
M26	0.073	0.008	0.050	0.006	0.684	0.034

10

20

## 【 0 2 9 8 】

30

【 表 3 1 】

表31: 女性の血清エタノールアミンリン脂質レベルに及ぼす病状の影響

代謝産物コード	死後 Ctl,女性		死後 SDAT,女性		生検AD vs対照女性	
	平均	SEM	平均	SEM	比	t検定
M01	0.179	0.050	0.124	0.016	0.697	0.300
M02	0.062	0.022	0.048	0.011	0.773	0.557
M03	0.070	0.019	0.043	0.005	0.619	0.178
M04	0.016	0.005	0.012	0.004	0.775	0.563
M05	0.007	0.002	0.003	0.001	0.508	0.095
M06	0.011	0.003	0.004	0.001	0.531	0.060
M07	0.016	0.003	0.005	0.001	0.530	0.037
M08	0.003	0.001	0.001	0.000	0.684	0.258
M09	0.005	0.001	0.002	0.000	0.566	0.047
M10	0.053	0.015	0.025	0.004	0.672	0.293
M11	0.064	0.013	0.025	0.004	0.650	0.132
M12	0.114	0.021	0.055	0.008	0.742	0.241
M13	0.010	0.002	0.005	0.001	0.865	0.537
M14	0.023	0.004	0.011	0.002	0.904	0.792
M15	0.060	0.017	0.034	0.004	0.577	0.151
M16	0.107	0.021	0.064	0.008	0.594	0.061
M17	0.113	0.024	0.067	0.009	0.592	0.079
M18	0.014	0.004	0.008	0.001	0.579	0.186
M19	0.035	0.007	0.022	0.004	0.635	0.132
M20	0.050	0.014	0.021	0.002	0.410	0.042
M21	0.100	0.020	0.041	0.007	0.414	0.010
M22	0.283	0.058	0.168	0.024	0.593	0.071
M23	0.012	0.003	0.007	0.001	0.560	0.112
M24	0.035	0.007	0.018	0.002	0.496	0.025
M25	0.189	0.015	0.198	0.022	1.051	0.727
M26	0.054	0.008	0.061	0.006	1.123	0.496

【 0 2 9 9 】

10

20

30

40

【表 3 2】

表32: 男性のM01に対するエタノールアミンリン脂質の比率に及ぼす年齢の影響

代謝産物コード	年齢 Ctl.30-39, 男性		年齢 Ctl.40-49, 男性		年齢 Ctl.50-59, 男性		年齢 Ctl.60-69, 男性		年齢 Ctl.70+, 男性	
	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM
M01	1.000	0.000	1.000	0.000	1.000	0.000	1.000	0.000	1.000	0.000
M02	0.476	0.042	0.477	0.034	0.517	0.027	0.431	0.031	0.420	0.028
M03	0.863	0.063	0.751	0.049	0.864	0.030	0.792	0.051	0.848	0.071
M04	0.224	0.025	0.229	0.026	0.235	0.013	0.203	0.019	0.204	0.017
M05	0.113	0.008	0.102	0.007	0.101	0.004	0.091	0.005	0.088	0.005
M06	0.263	0.029	0.234	0.021	0.243	0.012	0.199	0.016	0.210	0.012
M07	0.683	0.136	0.493	0.070	0.581	0.041	0.479	0.052	0.457	0.039
M08	0.079	0.010	0.064	0.007	0.067	0.004	0.054	0.005	0.049	0.004
M09	0.161	0.025	0.124	0.017	0.173	0.013	0.154	0.018	0.172	0.024
M10	0.464	0.025	0.454	0.022	0.445	0.012	0.419	0.018	0.407	0.016
M11	1.063	0.111	0.899	0.069	0.908	0.037	0.789	0.052	0.811	0.038
M12	2.068	0.251	1.728	0.168	1.942	0.099	1.664	0.111	1.552	0.087
M13	0.126	0.009	0.117	0.009	0.121	0.005	0.102	0.006	0.092	0.005
M14	0.294	0.033	0.242	0.029	0.332	0.020	0.316	0.029	0.363	0.041
M15	0.699	0.034	0.658	0.041	0.675	0.023	0.567	0.031	0.590	0.029
M16	2.429	0.285	2.020	0.175	2.284	0.118	1.778	0.145	1.922	0.112
M17	4.127	0.757	3.164	0.418	3.980	0.257	3.167	0.320	3.178	0.294
M18	0.258	0.025	0.229	0.025	0.244	0.014	0.195	0.021	0.174	0.014
M19	0.725	0.101	0.607	0.094	0.865	0.063	0.769	0.085	0.881	0.131
M20	0.691	0.049	0.616	0.043	0.619	0.030	0.529	0.034	0.553	0.034
M21	2.395	0.215	2.163	0.189	2.287	0.122	1.773	0.148	1.840	0.108
M22	8.811	1.529	7.346	0.883	8.537	0.549	7.124	0.644	6.920	0.635
M23	0.189	0.019	0.175	0.016	0.178	0.009	0.150	0.016	0.133	0.008
M24	0.649	0.086	0.606	0.098	0.787	0.057	0.700	0.072	0.799	0.122
M25	2.182	0.444	1.975	0.265	2.747	0.211	2.608	0.251	3.066	0.284

【表 3 3】

表 33: 異なる年齢の男性の間のM01に対するエタノールアルミンリン脂質の比率の比及びt検定値

代謝産物コード	50-59 vs. 40-49, 男性		60-69 vs. 40-49, 男性		70+ vs. 40-49, 男性	
	比	t検定	比	t検定	比	t検定
M01	1.000	#DIV/0!	1.000	#DIV/0!	1.000	#DIV/0!
M02	1.082	3.9E-01	0.903	3.2E-01	0.879	1.9E-01
M03	1.149	4.5E-02	1.054	5.8E-01	1.128	3.0E-01
M04	1.023	8.4E-01	0.883	4.0E-01	0.889	3.9E-01
M05	0.984	8.3E-01	0.884	1.6E-01	0.863	8.5E-02
M06	1.041	6.8E-01	0.851	1.9E-01	0.898	3.1E-01
M07	1.177	2.6E-01	0.970	8.6E-01	0.927	6.4E-01
M08	1.053	6.7E-01	0.847	2.6E-01	0.765	5.4E-02
M09	1.404	2.5E-02	1.243	2.4E-01	1.391	1.3E-01
M10	0.981	7.1E-01	0.924	2.3E-01	0.896	7.6E-02
M11	1.010	9.0E-01	0.878	2.0E-01	0.903	2.5E-01
M12	1.124	2.5E-01	0.963	7.4E-01	0.898	3.3E-01
M13	1.035	6.7E-01	0.873	1.7E-01	0.787	1.3E-02
M14	1.372	1.2E-02	1.306	7.7E-02	1.500	2.7E-02
M15	1.026	7.0E-01	0.862	7.8E-02	0.896	1.7E-01
M16	1.131	2.1E-01	0.880	2.9E-01	0.951	6.2E-01
M17	1.258	8.8E-02	1.001	1.0E+00	1.004	9.8E-01
M18	1.067	5.6E-01	0.851	3.0E-01	0.761	4.9E-02
M19	1.426	2.4E-02	1.266	2.1E-01	1.451	1.1E-01
M20	1.004	9.6E-01	0.858	1.1E-01	0.898	2.5E-01
M21	1.057	5.8E-01	0.820	1.0E-01	0.851	1.2E-01
M22	1.162	2.4E-01	0.970	8.4E-01	0.942	6.9E-01
M23	1.016	8.7E-01	0.858	2.8E-01	0.759	1.5E-02
M24	1.300	9.4E-02	1.156	4.3E-01	1.319	2.4E-01
M25	1.391	3.5E-02	1.321	9.0E-02	1.553	8.2E-03

【 0 3 0 1】

10

20

30

【表 3 4】

表34: 女性のM01に対するエタノールアミンリン脂質の比率に及ぼす年齢の影響

代謝産物コード	年齢,Ctl,30-39,女性		年齢,Ctl,40-49,女性		年齢,Ctl,50-59,女性		年齢,Ctl,60-69,女性		年齢 Ctl,70+_女性	
	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM
M01	1.000	0.000	1.000	0.000	1.000	0.000	1.000	0.000	1.000	0.000
M02	0.474	0.037	0.597	0.028	0.551	0.020	0.460	0.018	0.455	0.023
M03	0.931	0.089	0.911	0.043	0.926	0.030	0.750	0.034	0.838	0.048
M04	0.279	0.036	0.283	0.017	0.241	0.011	0.184	0.010	0.221	0.020
M05	0.112	0.009	0.118	0.006	0.105	0.003	0.085	0.005	0.089	0.006
M06	0.311	0.044	0.291	0.019	0.261	0.010	0.193	0.012	0.213	0.017
M07	0.618	0.090	0.667	0.056	0.582	0.030	0.435	0.039	0.430	0.041
M08	0.079	0.008	0.089	0.007	0.070	0.003	0.047	0.004	0.052	0.007
M09	0.204	0.036	0.194	0.017	0.197	0.011	0.139	0.012	0.163	0.015
M10	0.491	0.027	0.535	0.024	0.490	0.010	0.424	0.015	0.422	0.022
M11	1.220	0.159	1.092	0.060	1.021	0.031	0.823	0.037	0.840	0.058
M12	1.979	0.150	2.044	0.117	1.952	0.063	1.534	0.086	1.564	0.100
M13	0.129	0.008	0.136	0.007	0.122	0.004	0.092	0.005	0.104	0.010
M14	0.379	0.047	0.381	0.024	0.414	0.018	0.333	0.021	0.412	0.033
M15	0.706	0.044	0.720	0.034	0.699	0.019	0.560	0.024	0.578	0.033
M16	2.739	0.333	2.483	0.161	2.345	0.091	1.783	0.096	1.964	0.136
M17	4.055	0.499	4.149	0.401	3.987	0.209	2.963	0.275	3.010	0.268
M18	0.282	0.022	0.289	0.022	0.245	0.010	0.160	0.012	0.191	0.024
M19	1.009	0.175	0.902	0.085	0.974	0.056	0.716	0.061	0.877	0.077
M20	0.708	0.059	0.682	0.045	0.637	0.021	0.524	0.029	0.565	0.039
M21	2.885	0.411	2.537	0.187	2.331	0.092	1.757	0.105	1.935	0.158
M22	8.971	0.932	9.244	0.790	8.625	0.450	6.263	0.484	6.923	0.683
M23	0.198	0.011	0.202	0.014	0.177	0.006	0.124	0.008	0.140	0.014
M24	0.955	0.174	0.834	0.078	0.882	0.049	0.661	0.054	0.814	0.071
M25	2.505	0.217	2.286	0.164	3.219	0.181	2.995	0.239	3.280	0.248

【表 3 5】

表35: 異なる年齢の女性の間のM01に対するエタノールアミンリン脂質の比率の比及びt検定値

代謝産物コード	50-59 vs. 40-49, 女性		60-69 vs. 40-49, 女性		70+ vs. 40-49, 女性	
	比	t検定	比	t検定	比	t検定
M01	1.000	#DIV/0!	1.000	#DIV/0!	1.000	#DIV/0!
M02	0.923	2.1E-01	0.771	5.7E-05	0.763	8.4E-04
M03	1.017	7.8E-01	0.823	3.7E-03	0.920	2.8E-01
M04	0.850	3.5E-02	0.652	1.1E-06	0.782	2.3E-02
M05	0.892	4.7E-02	0.721	5.0E-05	0.758	3.7E-03
M06	0.896	1.3E-01	0.662	1.3E-05	0.733	6.5E-03
M07	0.873	1.5E-01	0.652	7.2E-04	0.644	3.5E-03
M08	0.783	4.7E-03	0.533	6.9E-07	0.583	9.9E-04
M09	1.016	8.8E-01	0.717	7.8E-03	0.841	2.2E-01
M10	0.917	4.8E-02	0.792	7.9E-05	0.789	2.0E-03
M11	0.935	2.5E-01	0.754	1.3E-04	0.770	5.9E-03
M12	0.955	4.6E-01	0.751	5.1E-04	0.765	5.8E-03
M13	0.900	7.0E-02	0.680	4.8E-06	0.764	9.1E-03
M14	1.088	3.1E-01	0.876	1.4E-01	1.083	4.3E-01
M15	0.970	5.6E-01	0.778	1.8E-04	0.802	6.7E-03
M16	0.944	4.3E-01	0.718	1.8E-04	0.791	2.8E-02
M17	0.961	7.0E-01	0.714	1.4E-02	0.726	4.4E-02
M18	0.847	4.1E-02	0.552	6.0E-07	0.660	5.6E-03
M19	1.079	4.9E-01	0.794	7.2E-02	0.972	8.4E-01
M20	0.935	3.1E-01	0.769	2.9E-03	0.828	7.5E-02
M21	0.919	2.7E-01	0.693	2.4E-04	0.763	2.9E-02
M22	0.933	4.8E-01	0.678	1.2E-03	0.749	4.6E-02
M23	0.876	5.5E-02	0.614	1.3E-06	0.696	3.9E-03
M24	1.058	6.0E-01	0.793	6.5E-02	0.976	8.6E-01
M25	1.408	2.4E-03	1.310	2.2E-02	1.435	8.6E-04

【 0 3 0 3】

10

20

30

【表 3 6】

表36: 認知症重症度レベルの異なる男性におけるM01に対する血清エタノールアミンリン脂質の平均比率

代謝産物コード	認知正常男性		SDAT_全て,男性		SDAT_ADAS 5-19, 男性		SDAT_ADAS 20-39, 男性		SDAT_ADAS 40-70, 男性	
	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM
M01	1.000	0.000	1.000	0.000	1.000	0.000	1.000	0.000	1.000	0.000
M02	0.564	0.031	0.453	0.015	0.475	0.032	0.455	0.017	0.383	0.022
M03	0.960	0.050	0.712	0.018	0.779	0.037	0.694	0.024	0.617	0.027
M04	0.262	0.015	0.210	0.009	0.203	0.017	0.219	0.013	0.183	0.014
M05	0.106	0.006	0.089	0.002	0.091	0.004	0.089	0.003	0.085	0.004
M06	0.255	0.014	0.213	0.007	0.211	0.012	0.214	0.010	0.211	0.012
M07	0.554	0.041	0.373	0.014	0.396	0.025	0.375	0.020	0.321	0.028
M08	0.062	0.005	0.044	0.002	0.047	0.004	0.045	0.003	0.038	0.003
M09	0.195	0.015	0.126	0.006	0.139	0.012	0.127	0.009	0.093	0.008
M10	0.483	0.021	0.440	0.009	0.450	0.016	0.441	0.013	0.408	0.016
M11	0.985	0.043	0.817	0.025	0.828	0.051	0.824	0.035	0.761	0.036
M12	1.843	0.088	1.399	0.036	1.460	0.059	1.406	0.053	1.252	0.090
M13	0.114	0.006	0.092	0.002	0.096	0.004	0.091	0.003	0.088	0.006
M14	0.442	0.023	0.310	0.013	0.348	0.028	0.301	0.015	0.255	0.025
M15	0.682	0.031	0.548	0.012	0.571	0.022	0.541	0.016	0.520	0.024
M16	2.398	0.128	1.790	0.057	1.856	0.105	1.777	0.082	1.687	0.115
M17	4.203	0.304	2.569	0.105	2.853	0.205	2.501	0.135	2.187	0.243
M18	0.232	0.017	0.156	0.006	0.166	0.012	0.155	0.009	0.140	0.010
M19	1.103	0.092	0.663	0.032	0.740	0.066	0.660	0.041	0.503	0.045
M20	0.692	0.037	0.548	0.016	0.593	0.030	0.532	0.021	0.509	0.034
M21	2.377	0.126	1.857	0.066	1.951	0.128	1.829	0.090	1.754	0.143
M22	9.309	0.674	6.230	0.231	6.651	0.434	6.157	0.305	5.616	0.592
M23	0.164	0.009	0.125	0.004	0.133	0.008	0.124	0.006	0.114	0.008
M24	1.010	0.088	0.672	0.034	0.770	0.076	0.647	0.039	0.539	0.053
M25	2.160	0.133	2.085	0.115	2.215	0.145	2.102	0.197	1.811	0.222

【 0 3 0 4 】

10

20

30

40

【表 37】

表37: 様々なレベルの認知症の男性の間のM01に対するエタノールアミンリン脂質の比率の比及びt検定値

代謝産物コード	AD全て対CN,男性		ADAS 5-19対CN,男性		ADAS 20-39対CN,男性		ADAS 40-70対CN,男性	
	比	t検定	比	#DIV/0! t検定	比	#DIV/0! t検定	比	#DIV/0! t検定
M01	1.000	#DIV/0!	1.000	#DIV/0!	1.000	#DIV/0!	1.000	#DIV/0!
M02	0.803	7.2E-04	0.842	5.2E-02	0.807	1.2E-03	0.680	1.8E-04
M03	0.742	6.4E-08	0.812	3.8E-03	0.724	4.5E-07	0.643	9.8E-06
M04	0.802	8.4E-03	0.774	1.6E-02	0.836	4.1E-02	0.700	1.3E-03
M05	0.840	9.2E-04	0.858	2.9E-02	0.841	5.5E-03	0.798	1.2E-02
M06	0.833	5.0E-03	0.827	2.0E-02	0.840	2.2E-02	0.828	4.7E-02
M07	0.673	4.7E-07	0.715	1.1E-03	0.676	3.1E-05	0.580	2.4E-04
M08	0.713	1.1E-04	0.747	1.3E-02	0.727	1.5E-03	0.602	8.4E-04
M09	0.645	2.8E-06	0.713	4.4E-03	0.654	7.5E-05	0.476	1.6E-05
M10	0.910	3.4E-02	0.932	2.1E-01	0.913	8.0E-02	0.843	1.8E-02
M11	0.830	1.9E-03	0.841	2.5E-02	0.837	5.8E-03	0.773	9.3E-04
M12	0.759	3.4E-07	0.792	3.9E-04	0.763	1.9E-05	0.679	7.0E-05
M13	0.811	1.0E-04	0.846	1.2E-02	0.802	4.0E-04	0.772	4.7E-03
M14	0.701	4.1E-06	0.787	1.4E-02	0.680	1.1E-06	0.576	4.9E-06
M15	0.803	2.7E-06	0.837	3.8E-03	0.792	2.4E-05	0.762	8.6E-04
M16	0.747	4.3E-06	0.774	1.5E-03	0.741	4.8E-05	0.704	5.4E-04
M17	0.611	2.1E-09	0.679	3.1E-04	0.595	7.2E-08	0.520	4.0E-05
M18	0.672	9.8E-07	0.714	1.7E-03	0.666	2.3E-05	0.603	3.3E-04
M19	0.601	6.5E-08	0.672	1.7E-03	0.599	2.1E-06	0.456	2.2E-05
M20	0.793	9.1E-05	0.858	3.8E-02	0.769	1.0E-04	0.736	1.8E-03
M21	0.782	3.7E-04	0.821	2.2E-02	0.770	5.6E-04	0.738	3.0E-03
M22	0.669	2.0E-07	0.714	9.9E-04	0.661	4.8E-06	0.603	6.0E-04
M23	0.763	1.2E-04	0.810	1.5E-02	0.754	4.8E-04	0.696	6.5E-04
M24	0.665	3.5E-05	0.763	4.2E-02	0.641	3.5E-05	0.533	4.0E-04
M25	0.965	7.5E-01	1.025	7.9E-01	0.973	8.4E-01	0.838	1.6E-01

【 0 3 0 5 】

10

20

30

【表 3 8】

表38:様々なレベルの認知症の男性の間のM01に対するエタノールアミンリン脂質の比率の比及びt検定値

代謝産物コード	ADAS 20-39対5-19 男性		ADAS 40-70対5-19 男性		ADAS 40-70対20-39 男性	
	比	t検定	比	t検定	比	t検定
M01	1.000	#DIV/0!	1.000	#DIV/0!	1.000	#DIV/0!
M02	0.958	5.5E-01	0.807	7.1E-02	0.843	3.5E-02
M03	0.891	4.6E-02	0.792	6.9E-03	0.888	9.3E-02
M04	1.080	4.5E-01	0.903	4.8E-01	0.837	1.4E-01
M05	0.980	7.2E-01	0.930	3.2E-01	0.948	4.4E-01
M06	1.016	8.4E-01	1.002	9.8E-01	0.987	8.9E-01
M07	0.946	5.1E-01	0.811	8.4E-02	0.857	1.8E-01
M08	0.973	7.8E-01	0.806	1.3E-01	0.828	1.3E-01
M09	0.917	4.2E-01	0.668	1.5E-02	0.728	3.5E-02
M10	0.980	6.6E-01	0.905	1.1E-01	0.923	1.9E-01
M11	0.995	9.4E-01	0.919	4.0E-01	0.924	3.5E-01
M12	0.964	5.1E-01	0.858	5.8E-02	0.890	1.6E-01
M13	0.948	3.5E-01	0.913	2.6E-01	0.963	6.3E-01
M14	0.864	1.1E-01	0.732	4.1E-02	0.847	1.4E-01
M15	0.947	2.6E-01	0.911	1.7E-01	0.962	5.2E-01
M16	0.957	5.5E-01	0.909	3.4E-01	0.950	5.8E-01
M17	0.877	1.4E-01	0.767	6.0E-02	0.875	2.6E-01
M18	0.932	4.5E-01	0.844	1.9E-01	0.905	3.9E-01
M19	0.891	2.8E-01	0.679	2.6E-02	0.762	4.5E-02
M20	0.896	8.6E-02	0.858	9.6E-02	0.957	5.9E-01
M21	0.937	4.2E-01	0.899	3.6E-01	0.959	6.8E-01
M22	0.926	3.4E-01	0.844	1.8E-01	0.912	4.0E-01
M23	0.931	3.9E-01	0.860	1.8E-01	0.923	4.5E-01
M24	0.840	1.2E-01	0.699	5.7E-02	0.832	1.5E-01
M25	0.949	6.7E-01	0.818	1.3E-01	0.862	4.4E-01

【表 3 9】

表39: 女性のM01に対するエタノールアミンリン脂質の比率に及ぼす認知状態の影響

代謝産物コード	認知正常女性		SDAT_全て,女性		SDAT,ADAS 5-19,女性		SDAT,ADAS 20-39,女性		SDAT,ADAS 40-70,女性	
	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM
M01	1.000	0.000	1.000	0.000	1.000	0.000	1.000	0.000	1.000	0.000
M02	0.520	0.029	0.463	0.012	0.454	0.021	0.499	0.023	0.431	0.018
M03	0.852	0.034	0.687	0.017	0.742	0.030	0.704	0.031	0.624	0.022
M04	0.222	0.013	0.219	0.010	0.215	0.013	0.241	0.021	0.197	0.015
M05	0.092	0.004	0.086	0.003	0.091	0.004	0.088	0.005	0.081	0.004
M06	0.234	0.012	0.207	0.007	0.226	0.011	0.217	0.013	0.180	0.009
M07	0.474	0.034	0.368	0.018	0.422	0.039	0.377	0.028	0.314	0.025
M08	0.054	0.004	0.047	0.002	0.050	0.003	0.051	0.004	0.039	0.002
M09	0.167	0.013	0.121	0.005	0.140	0.010	0.123	0.009	0.103	0.008
M10	0.469	0.016	0.431	0.010	0.451	0.016	0.428	0.018	0.418	0.016
M11	0.929	0.039	0.807	0.023	0.886	0.041	0.839	0.044	0.708	0.030
M12	1.682	0.078	1.384	0.042	1.568	0.090	1.384	0.067	1.239	0.062
M13	0.111	0.005	0.095	0.003	0.101	0.005	0.095	0.005	0.089	0.004
M14	0.392	0.023	0.315	0.013	0.367	0.029	0.309	0.019	0.279	0.019
M15	0.627	0.024	0.539	0.014	0.564	0.021	0.563	0.030	0.493	0.016
M16	2.214	0.114	1.780	0.064	1.994	0.107	1.906	0.127	1.470	0.069
M17	3.497	0.247	2.593	0.127	2.976	0.266	2.750	0.226	2.115	0.146
M18	0.202	0.014	0.161	0.007	0.178	0.011	0.170	0.014	0.138	0.008
M19	0.895	0.061	0.634	0.030	0.728	0.057	0.656	0.055	0.537	0.041
M20	0.669	0.035	0.535	0.018	0.587	0.032	0.553	0.036	0.474	0.022
M21	2.318	0.118	1.798	0.076	2.039	0.132	1.922	0.147	1.467	0.086
M22	8.068	0.596	6.310	0.304	7.041	0.600	6.681	0.568	5.313	0.360
M23	0.158	0.009	0.127	0.005	0.139	0.009	0.131	0.010	0.112	0.006
M24	0.893	0.068	0.651	0.034	0.724	0.063	0.669	0.059	0.573	0.053
M25	2.145	0.127	2.031	0.086	2.072	0.129	2.109	0.162	1.910	0.139

10

20

30

40

【 表 4 0 】

表40:様々なレベルの認知症の女性の間のM01に対するエタノールアミンリン脂質の比率の比及びt検定値

代謝産物コード	AD全て対CN,女性		ADAS 5-19対CN,女性		ADAS 20-39対CN,女性		ADAS 40-70対CN,女性	
	比	t検定	比	t検定	比	t検定	比	t検定
M01	1.000	#DIV/0!	1.000	#DIV/0!	1.000	#DIV/0!	1.000	#DIV/0!
M02	0.891	4.7E-02	0.872	6.4E-02	0.960	5.7E-01	0.828	7.0E-03
M03	0.806	1.3E-05	0.871	1.6E-02	0.826	2.1E-03	0.732	6.8E-08
M04	0.986	8.8E-01	0.968	7.0E-01	1.086	4.9E-01	0.887	2.3E-01
M05	0.941	3.5E-01	0.989	8.7E-01	0.962	6.4E-01	0.879	5.5E-02
M06	0.885	6.6E-02	0.966	6.3E-01	0.928	3.7E-01	0.771	2.8E-04
M07	0.776	6.7E-03	0.890	3.2E-01	0.796	3.2E-02	0.663	2.3E-04
M08	0.869	1.3E-01	0.934	4.9E-01	0.943	6.2E-01	0.735	1.5E-03
M09	0.724	3.1E-04	0.837	1.0E-01	0.740	5.4E-03	0.618	4.2E-05
M10	0.919	7.3E-02	0.963	4.4E-01	0.913	1.1E-01	0.892	3.1E-02
M11	0.868	1.6E-02	0.953	4.4E-01	0.902	1.5E-01	0.762	2.0E-05
M12	0.823	1.5E-03	0.932	3.4E-01	0.823	5.0E-03	0.736	2.0E-05
M13	0.854	6.6E-03	0.914	1.8E-01	0.854	3.1E-02	0.806	9.4E-04
M14	0.802	5.5E-03	0.935	4.9E-01	0.789	6.6E-03	0.711	2.4E-04
M15	0.860	4.8E-03	0.900	5.1E-02	0.897	1.3E-01	0.786	9.1E-06
M16	0.804	2.1E-03	0.901	1.6E-01	0.861	9.3E-02	0.664	8.8E-08
M17	0.742	1.5E-03	0.851	1.6E-01	0.786	3.2E-02	0.605	2.3E-06
M18	0.798	9.5E-03	0.879	1.8E-01	0.844	1.4E-01	0.683	6.3E-05
M19	0.709	1.6E-04	0.813	5.1E-02	0.733	5.3E-03	0.600	3.2E-06
M20	0.800	1.0E-03	0.878	8.7E-02	0.826	2.8E-02	0.709	3.4E-06
M21	0.776	1.4E-03	0.879	1.2E-01	0.829	5.6E-02	0.633	5.4E-08
M22	0.782	9.6E-03	0.873	2.3E-01	0.828	1.1E-01	0.659	7.8E-05
M23	0.801	5.3E-03	0.877	1.3E-01	0.831	6.8E-02	0.707	4.5E-05
M24	0.729	1.6E-03	0.811	7.2E-02	0.750	1.7E-02	0.642	3.3E-04
M25	0.947	5.3E-01	0.966	6.9E-01	0.983	8.7E-01	0.890	2.3E-01

【 0 3 0 8 】

10

20

30

40

【表 4 1】

表41:様々なレベルの認知症の女性の間のM01に対するエタノールアルミンリン脂質の比率の比及びt検定値

代謝産物コード	ADAS 20-39対5-19女性		ADAS 40-70対5-19女性		ADAS 40-70対20-39女性	
	比	t検定	比	t検定	比	t検定
M01	1.000	#DIV/0!	1.000	#DIV/0!	1.000	#DIV/0!
M02	1.101	1.6E-01	0.949	4.1E-01	0.862	2.2E-02
M03	0.949	4.0E-01	0.841	1.5E-03	0.887	4.2E-02
M04	1.122	3.3E-01	0.917	3.8E-01	0.817	9.2E-02
M05	0.972	7.3E-01	0.889	7.6E-02	0.914	2.6E-01
M06	0.961	6.3E-01	0.797	1.3E-03	0.830	2.4E-02
M07	0.895	3.4E-01	0.745	1.7E-02	0.833	9.8E-02
M08	1.010	9.4E-01	0.787	1.1E-02	0.780	3.5E-02
M09	0.884	2.4E-01	0.738	6.7E-03	0.835	1.0E-01
M10	0.948	3.5E-01	0.926	1.5E-01	0.977	6.8E-01
M11	0.947	4.6E-01	0.799	6.4E-04	0.844	1.9E-02
M12	0.883	9.7E-02	0.790	2.5E-03	0.895	1.2E-01
M13	0.934	3.6E-01	0.882	5.3E-02	0.944	4.1E-01
M14	0.844	8.6E-02	0.761	9.9E-03	0.902	2.6E-01
M15	0.998	9.7E-01	0.874	7.7E-03	0.876	5.3E-02
M16	0.956	6.2E-01	0.737	5.0E-05	0.771	4.2E-03
M17	0.924	5.2E-01	0.711	3.6E-03	0.769	2.4E-02
M18	0.960	7.2E-01	0.777	4.1E-03	0.809	5.7E-02
M19	0.901	3.8E-01	0.738	7.1E-03	0.819	9.2E-02
M20	0.941	4.9E-01	0.808	3.7E-03	0.858	7.3E-02
M21	0.943	5.8E-01	0.720	3.1E-04	0.763	1.1E-02
M22	0.949	6.7E-01	0.755	1.2E-02	0.795	5.1E-02
M23	0.948	6.1E-01	0.806	1.4E-02	0.851	1.1E-01
M24	0.925	5.4E-01	0.791	6.9E-02	0.856	2.3E-01
M25	1.018	8.7E-01	0.922	4.0E-01	0.906	3.6E-01

【 0 3 0 9 】

10

20

30

【 表 4 2 】

表42: 男性のM01に対するエタノールアミンリン脂質の比率に及ぼす病状の影響

代謝産物コード	死後 Ctl,男性		死後 SDAT,男性		SDAT vs 対照	
	平均	SEM	平均	SEM	比	t検定
M01	1.000	0.000	1.000	0.000	1.000	#DIV/0!
M02	0.367	0.029	0.290	0.029	0.791	0.076
M03	0.482	0.042	0.391	0.013	0.811	0.054
M04	0.143	0.031	0.076	0.009	0.529	0.052
M05	0.048	0.009	0.029	0.002	0.607	0.052
M06	0.080	0.014	0.046	0.003	0.581	0.033
M07	0.107	0.025	0.059	0.005	0.549	0.074
M08	0.024	0.005	0.012	0.001	0.511	0.037
M09	0.052	0.018	0.018	0.002	0.341	0.074
M10	0.337	0.038	0.269	0.013	0.798	0.107
M11	0.452	0.066	0.272	0.017	0.602	0.016
M12	0.819	0.130	0.616	0.024	0.753	0.143
M13	0.079	0.009	0.060	0.005	0.759	0.085
M14	0.212	0.039	0.115	0.010	0.542	0.026
M15	0.375	0.035	0.344	0.025	0.918	0.483
M16	0.792	0.128	0.627	0.047	0.791	0.240
M17	0.849	0.191	0.561	0.040	0.660	0.156
M18	0.085	0.011	0.056	0.004	0.656	0.018
M19	0.273	0.051	0.164	0.015	0.601	0.056
M20	0.254	0.027	0.187	0.009	0.737	0.028
M21	0.613	0.109	0.371	0.021	0.605	0.042
M22	1.890	0.379	1.199	0.083	0.634	0.092
M23	0.074	0.008	0.055	0.004	0.750	0.061
M24	0.241	0.039	0.142	0.011	0.588	0.025
M25	2.066	0.225	2.384	0.388	1.154	0.487

【 0 3 1 0 】

10

20

30

【表 4 3】

表 43: 女性のM01に対するエタノールアミンリン脂質の比率に及ぼす病状の影響

代謝産物コード	死後 Ctl,女性		死後SDAT,女性		生検AD vs対照,女性	
	平均	SEM	平均	SEM	比	t検定
M01	1.000	0.000	1.000	0.000	1.000	#DIV/0!
M02	0.322	0.028	0.367	0.047	1.140	0.440
M03	0.400	0.022	0.361	0.023	0.902	0.237
M04	0.086	0.012	0.092	0.019	1.069	0.798
M05	0.040	0.003	0.032	0.005	0.809	0.225
M06	0.069	0.008	0.059	0.017	0.855	0.605
M07	0.102	0.016	0.077	0.013	0.752	0.242
M08	0.017	0.002	0.017	0.002	0.981	0.922
M09	0.033	0.005	0.024	0.003	0.725	0.133
M10	0.290	0.025	0.291	0.027	1.003	0.981
M11	0.384	0.044	0.364	0.057	0.950	0.797
M12	0.731	0.096	0.699	0.059	0.957	0.777
M13	0.061	0.008	0.069	0.007	1.122	0.489
M14	0.144	0.015	0.155	0.033	1.071	0.791
M15	0.339	0.021	0.301	0.027	0.889	0.297
M16	0.670	0.066	0.599	0.112	0.895	0.605
M17	0.697	0.063	0.591	0.082	0.848	0.329
M18	0.081	0.014	0.069	0.008	0.854	0.462
M19	0.211	0.017	0.180	0.018	0.853	0.230
M20	0.283	0.025	0.193	0.032	0.680	0.042
M21	0.624	0.079	0.421	0.127	0.674	0.203
M22	1.782	0.251	1.480	0.225	0.831	0.382
M23	0.073	0.011	0.060	0.006	0.816	0.275
M24	0.214	0.018	0.149	0.016	0.697	0.016
M25	1.382	0.214	1.767	0.221	1.279	0.229

【 0 3 1 1】

10

20

30

【表 4 4】

表44: 男性の白質及び灰白質スコアに及ぼす認知症状態の影響

コホート	白質スコア		灰白質スコア	
	平均	SEM	平均	SEM
認知正常男性	-0.25	0.08	-0.44	0.11
SDAT_全て,男性	-0.63	0.06	-1.11	0.08
SDAT,ADAS 5-19, 男性	-0.56	0.09	-1.00	0.13
SDAT,ADAS 20-39, 男性	-0.67	0.08	-1.11	0.10
SDAT,ADAS 40-70, 男性	-0.71	0.14	-1.45	0.16
死後 Ctl,男性	-0.44	0.13	-0.41	0.21
死後 SDAT,男性	-1.62	0.19	-1.28	0.23

10

比較	白質スコア		灰白質スコア	
	デルタ	t検定	デルタ	t検定
AD全て対CN,男性	-0.37	1.9E-03	-0.67	2.4E-05
ADAS 5-19対CN,男性	-0.31	1.8E-02	-0.56	2.5E-03
ADAS 20-39対CN,男性	-0.41	1.5E-03	-0.67	7.8E-05
ADAS 40-70対CN,男性	-0.46	3.7E-03	-1.01	1.8E-06
ADAS 20-39対5-19 男性	-0.10	4.2E-01	-0.11	5.0E-01
ADAS 40-70対5-19,男性	-0.15	3.9E-01	-0.45	5.2E-02
ADAS 40-70対20-39,男性	-0.04	8.0E-01	-0.34	1.1E-01
生検AD vs 対照男性	-0.89	8.9E-03	-1.13	2.8E-03

20

【 0 3 1 2 】

## 【表 4 5】

表45: 女性の白質及び灰白質スコアに及ぼす認知状態の影響

コホート	白質スコア		灰白質スコア	
	平均	SEM	平均	SEM
認知正常女性	-0.27	0.09	-0.42	0.13
SDAT_全て,女性	-0.73	0.05	-1.01	0.07
SDAT,ADAS 5-19,女性	-0.55	0.08	-0.85	0.11
SDAT,ADAS 20-39,女性	-0.69	0.09	-0.94	0.11
SDAT,ADAS 40-70,女性	-0.91	0.08	-1.21	0.12
死後 Ctl, 女性	-0.50	0.29	-0.53	0.26
死後 SDAT,女性	-1.34	0.27	-1.54	0.25
比較	白質スコア		灰白質スコア	
AD全て対CN,女性	デルタ	-0.46	デルタ	-0.59
	t検定	4.6E-05	t検定	1.1E-04
ADAS 5-19対CN,女性	デルタ	-0.29	デルタ	-0.43
	t検定	1.7E-02	t検定	1.3E-02
ADAS 20-39対CN, 女性	デルタ	-0.43	デルタ	-0.52
	t検定	1.9E-03	t検定	3.6E-03
ADAS 40-70対CN, 女性	デルタ	-0.64	デルタ	-0.79
	t検定	9.5E-07	t検定	2.2E-05
ADAS 20-39対5-19 女性	デルタ	-0.14	デルタ	-0.09
	t検定	2.7E-01	t検定	5.8E-01
ADAS 40-70対5-19, 女性	デルタ	-0.36	デルタ	-0.37
	t検定	2.9E-03	t検定	3.1E-02
ADAS 40-70対20-39, 女性	デルタ	-0.21	デルタ	-0.27
	t検定	9.4E-02	t検定	1.0E-01
生検AD vs 対照女性	デルタ	-1.17	デルタ	-0.81
	t検定	2.0E-03	t検定	2.5E-02

10

20

## 【 0 3 1 3 】

【 表 4 6 】

表46: 男性における白質及び灰白質スコアの分布(平均値をCN男性に標準化)

Bin	MMSE ≥ 28		ADAS-cog 8-19		ADAS-cog 20-39		ADAS-cog 40-70		生検対照		生検AD	
	頻度	頻度	頻度	頻度	頻度	頻度	頻度	頻度	頻度	頻度	頻度	頻度
-2	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	2	0
-1.75	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-1.5	0	0	0	0	3	3	1	1	0	0	0	0
-1.25	0	2	2	4	4	4	0	0	0	0	1	0
-1	1	2	2	3	3	3	1	1	0	0	2	0
-0.75	1	3	3	6	6	6	4	4	0	0	2	0
-0.5	3	2	2	8	13	13	4	4	2	2	0	0
-0.25	3	8	8	13	12	12	4	4	3	3	1	1
0	7	13	13	6	5	5	0	0	2	2	1	1
0.25	9	6	6	5	5	5	1	1	2	2	1	1
0.5	5	1	1	5	5	5	2	2	0	0	0	0
0.75	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0
1	2	0	0	2	2	2	1	1	0	0	0	0
超	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Bin	MMSE ≥ 28		ADAS-cog 8-19		ADAS-cog 20-39		ADAS-cog 40-70		生検対照		生検AD	
	頻度	頻度	頻度	頻度	頻度	頻度	頻度	頻度	頻度	頻度	頻度	頻度
-2	0	1	1	4	4	4	2	2	0	0	2	0
-1.75	0	2	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0
-1.5	0	1	1	3	3	3	0	0	0	0	0	0
-1.25	1	4	4	2	2	2	2	2	0	0	1	0
-1	0	6	6	7	7	7	4	4	0	0	2	0
-0.75	1	4	4	9	9	9	2	2	1	1	3	0
-0.5	7	3	3	5	5	5	4	4	1	1	1	1
-0.25	3	5	5	9	9	9	1	1	2	2	0	0
0	3	2	2	7	7	7	1	1	1	1	0	0
0.25	5	4	4	2	2	2	1	1	3	3	0	0
0.5	7	3	3	4	4	4	0	0	1	1	1	0
0.75	3	1	1	2	2	2	0	0	0	0	0	0
1	0	3	3	2	2	2	0	0	0	0	0	0
超	2	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0

【 0 3 1 4 】

10

20

30

【表 4 7】

表 4 7 : 女性における白質及びび灰白質スコアの分布(平均値をCN女性に標準化)

白質分布						
Bin	MMSE ≥ 28 頻度	ADAS-cog 8-19 頻度	ADAS-cog 20-39 頻度	ADAS-cog 40-70 頻度	生検対照 頻度	生検AD 頻度
-2	0	0	0	1	0	1
-1.75	0	0	0	0	0	1
-1.5	0	0	3	4	1	3
-1.25	1	0	2	1	0	0
-1	1	2	8	4	0	3
-0.75	1	5	6	11	1	0
-0.5	2	6	6	10	1	1
-0.25	4	8	6	3	2	1
0	9	5	8	9	1	0
0.25	8	6	5	3	2	0
0.5	3	3	6	1	0	0
0.75	4	3	1	1	0	0
1	3	0	2	0	0	0
超	0	0	1	0	1	0

灰白質分布						
Bin	MMSE ≥ 28 頻度	ADAS-cog 8-19 頻度	ADAS-cog 20-39 頻度	ADAS-cog 40-70 頻度	生検対照 頻度	生検AD 頻度
-2	0	0	1	4	0	1
-1.75	0	1	2	1	0	1
-1.5	1	1	3	6	0	0
-1.25	2	2	4	6	0	0
-1	2	3	8	4	1	2
-0.75	1	5	6	5	0	1
-0.5	1	6	4	6	1	2
-0.25	5	6	7	3	2	0
0	4	5	4	3	2	2
0.25	6	3	6	6	2	1
0.5	5	2	2	1	0	0
0.75	3	1	2	2	0	0
1	3	2	2	0	0	0
超	3	1	3	1	1	0

【 0 3 1 5】

10

20

30

## 【表48】

表48: 男性における白質及び灰白質スコアに及ぼす年齢の影響

コホート	白質スコア		灰白質スコア	
	平均	SEM	平均	SEM
年齢 Ctl,30-39,男性	-0.25	0.29	-0.92	0.28
年齢 Ctl,40-49,男性	-0.48	0.10	-1.28	0.14
年齢 Ctl,50-59,男性	-0.47	0.08	-0.90	0.11
年齢 Ctl,60-69,男性	-0.53	0.10	-0.84	0.14
年齢 Ctl,70+,男性	-0.43	0.09	-0.78	0.14

比較	白質スコア		灰白質スコア	
	デルタ	t検定	デルタ	t検定
50-59 vs. 40-49, 男性	0.01	9.4E-01	0.38	4.2E-02
60-69 vs. 40-49, 男性	-0.05	7.4E-01	0.45	3.2E-02
70+vs. 40-49, 男性	0.05	7.2E-01	0.50	1.4E-02

10

## 【0316】

## 【表49】

表49: 女性における白質及び灰白質スコアに及ぼす年齢の影響

コホート	白質スコア		灰白質スコア	
	平均	SEM	平均	SEM
年齢 Ctl,30-39,女性	-0.36	0.18	-0.56	0.27
年齢 Ctl,40-49,女性	-0.33	0.10	-0.61	0.13
年齢 Ctl,50-59,女性	-0.55	0.06	-0.71	0.09
年齢 Ctl,60-69,女性	-0.62	0.09	-0.90	0.12
年齢 Ctl,70+,女性	-0.47	0.11	-0.58	0.14

比較	白質スコア		灰白質スコア	
	デルタ	t検定	デルタ	t検定
50-59 vs. 40-49, 女性	-0.22	6.9E-02	-0.10	5.4E-01
60-69 vs. 40-49, 女性	-0.29	3.6E-02	-0.30	1.1E-01
70+vs. 40-49, 女性	-0.14	3.7E-01	0.03	8.8E-01

30

## 【0317】

【 表 5 0 】

表50: 男性におけるリスク予測

統計値	CN				程度			PM CH		PM SDAT	
	白質スコア 対照標準化	低度 白質スコア 対照標準化	中程度 白質スコア 対照標準化	重度 白質スコア 対照標準化	白質スコア 対照標準化	灰白質スコア 対照標準化	灰白質スコア 対照標準化	白質スコア 対照標準化	白質スコア 対照標準化	灰白質スコア 対照標準化	
合計N	32	40	58	18	10	10	10	10	10	10	
合計L	27	30	38	8	8	8	3	3	3	3	
合計H	5	10	20	10	2	2	7	7	7	7	
L%	84.4	75.0	65.5	44.4	80.0	80.0	30.0	30.0	30.0	30.0	
	灰白質スコア 対照標準化	灰白質スコア 対照標準化	灰白質スコア 対照標準化	灰白質スコア 対照標準化	灰白質スコア 対照標準化	灰白質スコア 対照標準化	灰白質スコア 対照標準化	灰白質スコア 対照標準化	灰白質スコア 対照標準化	灰白質スコア 対照標準化	
合計N	32	40	58	18	10	10	10	10	10	10	
合計L	23	19	26	3	8	8	1	1	1	1	
合計H	9	21	32	15	2	2	9	9	9	9	
L%	71.9	47.5	44.8	16.7	80.0	80.0	10.0	10.0	10.0	10.0	
低リスク	LL	19	25	3	7	7	1	1	1	1	
%	68.8	47.5	43.1	16.7	70.0	70.0	10.0	10.0	10.0	10.0	
中間リスク	IM	6	14	5	2	2	2	2	2	2	
%	18.8	27.5	24.1	27.8	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	
高リスク	HH	4	19	10	1	1	7	7	7	7	
%	12.5	25.0	32.8	55.6	10.0	10.0	70.0	70.0	70.0	70.0	

【 0 3 1 8 】

10

20

30

40

【表 5 1】

表51:女性におけるリスク予測

統計値	CN		低度		中程度		重度		PM Ctl		PM SDAT	
	白質スコア 対照標準化	対照標準化	白質スコア 対照標準化	対照標準化	白質スコア 対照標準化	対照標準化	白質スコア 対照標準化	対照標準化	白質スコア 対照標準化	対照標準化	灰白質スコア 対照標準化	対照標準化
合計N	36	38	54	48	9	10						
合計L	31	25	29	17	6	1						
合計H	5	13	25	31	3	9						
L%	86.1	65.8	53.7	35.4	66.7	10.0						
	灰白質スコア 対照標準化		灰白質スコア 対照標準化		灰白質スコア 対照標準化		灰白質スコア 対照標準化		灰白質スコア 対照標準化		灰白質スコア 対照標準化	
合計N	36	38	54	48	9	10						
合計L	29	20	26	16	7	3						
合計H	7	18	28	32	2	7						
L%	80.6	52.6	48.1	33.3	77.8	30.0						
低リスク %	LL	17	24	11	5	0						
	LL	44.7	44.4	22.9	55.6	0.0						
中間リスク %	IM	11	7	11	3	4						
	IM	28.9	13.0	22.9	33.3	40.0						
高リスク %	HH	10	23	26	1	6						
	HH	26.3	42.6	54.2	11.1	60.0						

## 【表 5 2】

表52: Etnpl16:0/22:6(M19)対PtdEtの主な比率及びp値統計値の概要

男性及び女性を併合した場合の16:0/18:0(M01)血清比

比較	比	t検定
60-69対50-59	0.75	1.2E-02
70-95対50-59	0.95	6.4E-01
CN対50-59	1.07	4.8E-01
SDAT対50-59	0.70	4.7E-07
70-95対60-69	1.26	6.9E-02
CN対60-69	1.42	3.8E-04
SDAT対70-95	0.74	1.3E-04
SDAT対CN	0.65	7.6E-11
ADAS 5-19対CN	0.74	3.0E-04
ADAS 20-39対CN	0.66	1.3E-07
ADAS 40-70対CN	0.53	3.9E-11
ADAS 20-39対ADAS 5-19	0.90	1.6E-01
ADAS 40-70対ADAS 5-19	0.72	3.4E-04
ADAS 40-70対ADAS 20-39	0.80	1.0E-02
死後SDAT対対照*	0.55	4.7E-03

\* EtnPI 16:0/22:6のみの比及びp値

## 【図面の簡単な説明】

【0320】

【図1】非認知症対照と比較した各異なる臨床群（かなりの認知障害を伴うAD、非AD認知症及び認知障害をあまり伴わないAD）のAD血清8バイオマーカパネルの平均の信号対雑音 $\pm$ SEMを示す図。

【図2】かなりの認知障害を伴う2つの臨床群（AD及び非AD認知症）のAD血清8バイオマーカパネルの平均の信号対雑音 $\pm$ SEMを示す図。

【図3】かなりの認知障害を伴う2つの臨床群（AD及び非AD認知症）のAD CSF 12バイオマーカパネルの平均の信号対雑音 $\pm$ SEMを示す図。

【図4】代謝産物541.3432(A)、569.3687(B)、699.5198(C)、723.5195(D)、751.5555(E)及び803.568(F)のQ-Star抽出イオンクロマトグラム(EIC)を示す図。上部パネルは非認知症の対象からの8試料を、下パネルは臨床的に診断されたAD対象からの8試料を示す。

【図5】FTMS及びQ-Star分析からの8個のAD試料及び8個の非認知症対照試料の平均のADバイオマーカ強度を示す図。

【図6】CE電圧-50Vによる代謝産物541.3432のMS/MSスペクトルを示す図。

【図7】CE電圧-50Vによる代謝産物569.3687のMS/MSスペクトルを示す図。

【図8】CE電圧-50Vによる代謝産物699.5198のMS/MSスペクトルを示す図。

【図9】CE電圧-50Vによる代謝産物723.5195のMS/MSスペクトルを示す図。

10

20

30

40

50

【図10】CE電圧 - 50Vによる代謝産物751.5555のMS/MSスペクトルを示す図。

【図11】CE電圧 - 50Vによる代謝産物803.568のMS/MSスペクトルを示す図。

【図12】ADAS-cog血清バイオマーカー541.3432の構造決定を示す図。

【図13】ADAS-cog血清バイオマーカー569.3687の構造決定を示す図。

【図14】ADAS-cog血清バイオマーカー803.568の構造決定を示す図。

【図15a】、

【図15b】さらなる血清バイオマーカーの推定構造を示す図。A - 567.3547の質量の代謝産物、B - 565.3394の質量の代謝産物、C - 805.5832の質量の代謝産物、D - 827.57の質量の代謝産物、E - 829.5856の質量の代謝産物、F - 531.5997の質量の代謝産物、及び、G - 853.5854の質量の代謝産物。

10

【図16】751.5555代謝産物のMS/MS分析で得られた断片並びにその提案された構造を示す図。

【図17】699.5198代謝産物のMS/MS分析で得られた断片並びにその提案された構造を示す図。

【図18】723.5195代謝産物のMS/MS分析で得られた断片並びにその提案された構造を示す図。

【図19】751.5555代謝産物(18:0/20:4 Et n Pl)のLC-MS及びMS/MS分析を示す図。パネルA1は、純粋な標準の親イオン750(M-H-)の抽出イオンクロマトグラム(EIC)であり、パネルA2は、滞留時間4.8~5.0分時の親イオンM/Z750のMS/MSスペクトルである。パネルB1は、認知機能が正常な対象からの親イオン750のEICであり、パネルB2は、4.8~5.0分時の親イオンM/Z750のMS/MSスペクトルである。パネルC1は、AD対象からの親イオン750のEICであり、パネルC2は、4.8~5.0分時の親イオンM/Z750のMS/MSスペクトルである。

20

【図20】エタノールアミンリン脂質の一般構造並びに本明細書で用いる命名法を示す図。

【図21】ヒト血清中のEt n Pl 16:0/18:1(M15)の抽出イオンクロマトグラム(上パネル)及びMS/MSスペクトル(下パネル)を示す図。

30

【図22】ヒト血清中のEt n Pl 16:0/18:2(M16)の抽出イオンクロマトグラム(上パネル)及びMS/MSスペクトル(下パネル)を示す図。

【図23】ヒト血清中のEt n Pl 16:0/20:4(M17)の抽出イオンクロマトグラム(上パネル)及びMS/MSスペクトル(下パネル)を示す図。

【図24】ヒト血清中のEt n Pl 16:0/22:6(M19)の抽出イオンクロマトグラム(上パネル)及びMS/MSスペクトル(下パネル)を示す図。

【図25】ヒト血清中のEt n Pl 18:0/18:1(M20)の抽出イオンクロマトグラム(上パネル)及びMS/MSスペクトル(下パネル)を示す図。

【図26】ヒト血清中のEt n Pl 18:0/18:2(M21)の抽出イオンクロマトグラム(上パネル)及びMS/MSスペクトル(下パネル)を示す図。

40

【図27】ヒト血清中のEt n Pl 18:0/20:4(M23)の抽出イオンクロマトグラム(上パネル)及びMS/MSスペクトル(下パネル)を示す図。

【図28】ヒト血清中のEt n Pl 18:0/22:6(M24)の抽出イオンクロマトグラム(上パネル)及びMS/MSスペクトル(下パネル)を示す図。

【図29】ヒト血清中のEt n Pl 18:1/18:2及びプラスマニル16:0/20:4(M07)の抽出イオンクロマトグラム(上パネル)及びMS/MSスペクトル(下パネル)を示す図。

【図30】ヒト血清中のEt n Pl 20:0/20:4及びEt n Pl 18:0/22:4(M23)の抽出イオンクロマトグラム(上パネル)及びMS/MSスペクトル(下パ

50

ネル)を示す図。

【図31】ヒト血清中のプラスマニル18:0/20:4(M12)及びプラスマニル16:0/22:4(M08)の抽出イオンクロマトグラム(上パネル)及びMS/MSスペクトル(下パネル)を示す図。

【図32】ヒト血清中のEtnP118:1/20:4、EtnP116:0/22:5、プラスマニル16:0/22:6(M09)の抽出イオンクロマトグラム(上パネル)及びMS/MSスペクトル(下パネル)を示す図。

【図33】健康なヒト血清中のEtnP116:0/22:6(M19)のQ-Trapフローインジェクション分析標準曲線を示す図。

【図34】認知症重症度及びSDAT病状の血清EtnP1レベルに及ぼす影響(男女対象を合わせたもの)。(A)一価及び二価不飽和EtnP1及び飽和PtDEt内部標準。(B)多価不飽和EtnP1及び遊離のDHA(22:6)。EtnP1略記号:(脂肪酸炭素:二重結合、ビニルエーテル二重結合を含まず)及びグリセリン骨格上の位置(sn-1/sn-2)。D16:0/18:0は、sn-1にパルミチン酸(16:0)及びsn-2にステアリン酸(18:0)を有するジアシルグリセロホスファチジルエタノールアミンを表し、22:6は、遊離のDHAを表す。値は、平均値±SEM(n=19~112)で表す。

【図35】異なるレベルの認知症重症度を有する対象(男女対象を合わせたもの)における、血清DHA-EtnP1(Log(2)EtnP116:0/22:6(M19)対PtDEt16:0/18:0(M01)比)分布を示す図。

【図36】参考文献5~8から編集したAD病状の理論的分布(A)及び認知機能が正常な対象及び認知症の対象における、血清22:6含有EtnP1(Log(2)EtnP116:0/22:6(M19)対PtDEt16:0/18:0(M01)比)の実験的に決定された分布(B)の比較を示す図。矢印は、ADの陽性の診断を示す。

【図37】256名のAD対象における、重症度(ADAS-cog)及び血清22:6含有EtnP1(EtnP116:0/22:6(M19)対PtDEt16:0/18:0(M01)比)のレベルの線形回帰分析を示す図。Xは、EtnP1減損の予測される開始である。値は、平均値±SEM(n=66~112)で表す。臨床的進行は、ADAS-cogの7.5ポイント/年を仮定する。

【図38】AD対象、認知機能が正常な対象及び一般集団対象における、血清22:6含有EtnP1(EtnP116:0/22:6(M19)対PtDEt16:0/18:0(M01)比)レベルを示す図。(A)平均値±SEM(n=68~256)。(B)Log(2)分布。

【図39】男性及び女性における血清の白質及び灰白質EtnP1スコアの分布を示す図。

#### 【0321】

(参考文献)

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition. Washington D.C.: American Psychiatric Association; 1994.
2. Canadian Study of Health and Aging Working Group. Canadian Study of Health and Aging: study methods and prevalence of dementia. CMAJ, 1994. 150: p. 899-913.
3. Cummings, J.L., and Benson, D.F. Dementia: a clinical approach. Stoneham MA: Butterworth, 1992.
4. Dugue, M., et al. Review of Dementia. Mt Sinai J Med, 2003. 72: p. 45-53.
5. McKhann, G., et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology, 1984. 34: p. 939-44.
6. McKeith, I.G., et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic d

10

20

30

40

50

- agnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB internal workshop. *Neurology*, 1996. 47: p. 1113-24.
7. Neary, D., et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 1998. 51: p. 1546-54.
8. Polvikoski, T., et al. Prevalence of Alzheimer's disease in very elderly people: a prospective neuropathological study. *Neurology*, 2001. 56: p. 1690-6.
9. Lee, V.M.Y., et al. Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci*, 2001. 24: p. 1121-59.
10. Morishima-Kawashima, M. and Ihara, Y. Alzheimer's disease: -Amyloid protein and tau. *J Neurosci Res*, 2002. 70: p. 392-410 10
11. Morris, J.C., et al. Very mild Alzheimer's disease: informant-based clinical, psychometric, and pathological distinction from normal aging. *Neurology*, 1991. 41: p. 469-78.
12. Price, J.L. et al. The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 1991. 12: p. 295-312.
13. Price, J.L., and Morris, J.C. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 1999. 45: p. 358-68.
14. Price, J.L., et al. Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2001. 58: p. 1395-402. 20
15. Petersen, R.C., et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 1999. 56: p. 303-8.
16. Bennett, D.A., et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology*, 2002. 59: p. 198-205.
17. Growdon, J.H., et al. Application of the National Institute on Aging (NIA)-Reagan Institute criteria for the neuropathological diagnosis of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1999. 58: p. 1147-55.
18. Reo, N.V., NMR-based metabolomics. *Drug Chem Toxicol*, 2002. 25(4): p. 375-82 .
19. Fiehn, O., et al. Metabolite profiling for plant functional genomics. *Nat Biotechnol*, 2000. 18(11): p. 1157-61. 30
20. Viani, P., et al., Effect of endothelin-1 induced ischemia on peroxidative damage and membrane properties in rat striatum synaptosomes. *Neurochem Res*, 1995. 20: p. 689-95.
21. Zhang, J.-P., Sun, G.Y. Free fatty acids, neutral glycerides, and phosphoglycerides in transient focal cerebral ischemia. *J Neurochem*, 1995. 64: p. 1688-95.
22. Demediuk, P., et al. Membrane lipid changes in laminectomized and traumatized cat spinal cord. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1985. 82: p. 7071-5.
23. Wells, K., et al., Neural membrane phospholipids in Alzheimer disease. *Neurochem Res*, 1995. 20: p. 1329-33. 40
24. Ginsberg, L., et al., Disease and anatomic specificity of ethanolamine plasmalogen deficiency in Alzheimer's disease brain. *Brain Res*, 1995. 698: 223-6.
25. Ginsberg, L., Xuereb, J.H. Gershfeld, N.L. Membrane instability, plasmalogen content, and Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 1998. 70: p. 2533-8.
26. Guan, Z., et al. Decrease and structural modifications of phosphatidylethanolamine plasmalogen in the brain with Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1999. 58: 740-7.
27. Pettegrew, J.W., et al., Brain membrane phospholipid alterations in Alzheimer's disease. *Neurochem Res*, 2001. 26: p. 771-82. 50

28. Graham, D.P., et al. The alzheimer's disease assessment scale - cognitive subscale: normative data for older adult controls. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2004. 18: p. 236-40.
29. Emre, M., Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2003. 2(4): p. 229-37.
30. Hager, J.W., et al., High-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry with a new quadrupole/linear ion trap instrument. *J Chromatogr A*, 2003. 1020(1): p. 3-9.
31. Hopfgartner, G., et al., Triple quadrupole linear ion trap mass spectrometer for the analysis of small molecules and macromolecules. *J Mass Spectrom*, 2004. 39(8): p. 845-55. 10
32. Xia, Y.Q., et al., Use of a quadrupole linear ion trap mass spectrometer in metabolite identification and bioanalysis. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2003. 17(11): p. 1137-45.
33. Zhang, M.Y., et al., Hybrid triple quadrupole-linear ion trap mass spectrometry in fragmentation mechanism studies: application to structure elucidation of buspirone and one of its metabolites. *J Mass Spectrom*, 2005. 40(8): p. 1017-1029.
34. Cummings, J.L., Kaufer, D. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited. *Neurology*, 1996. 47(4): p. 876-83. 20

【図1】

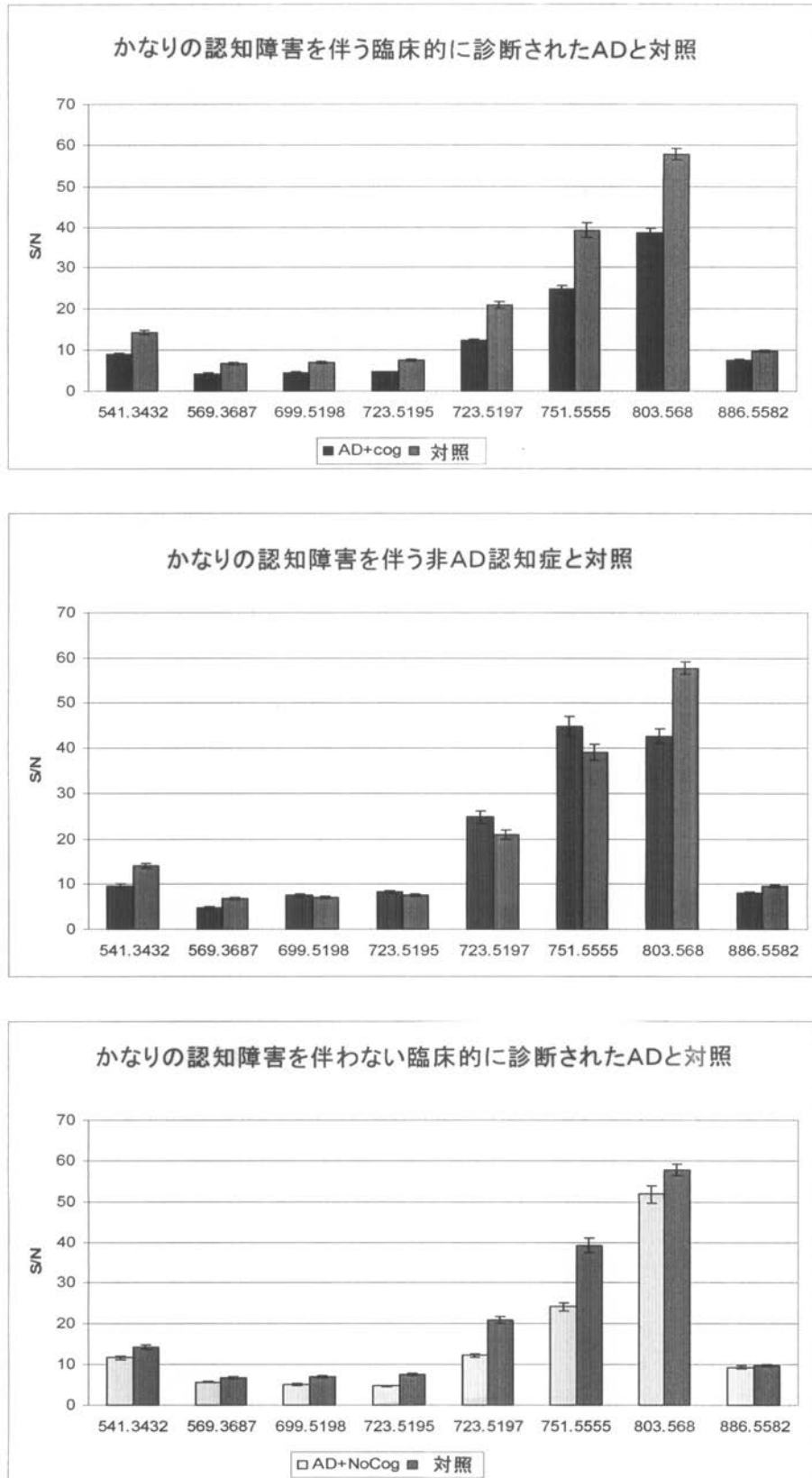


Fig. 1

【 図 2 】

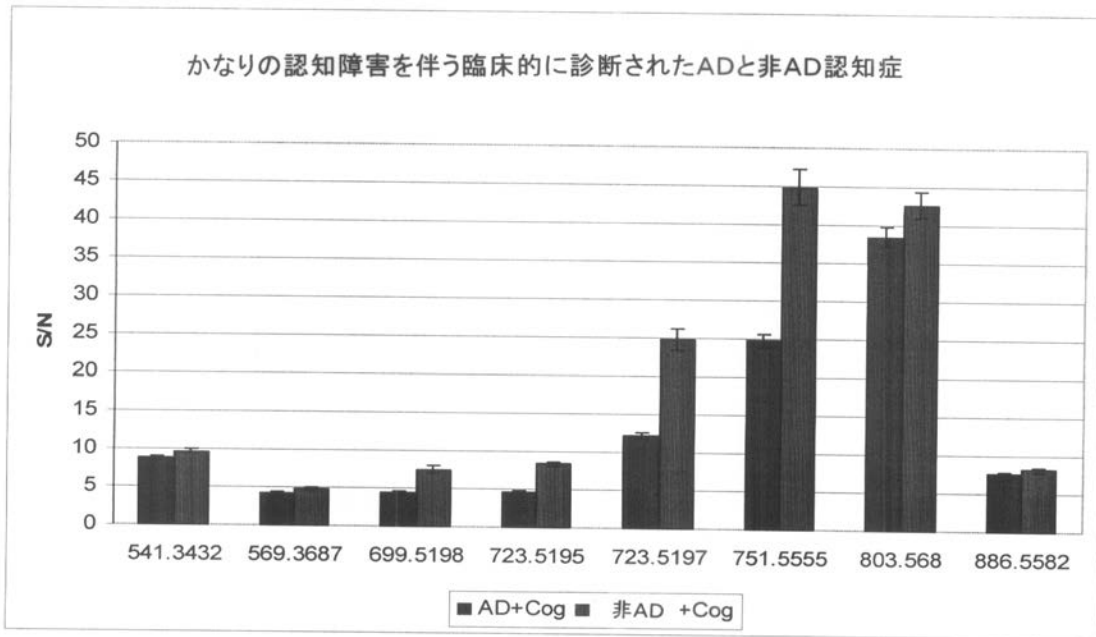
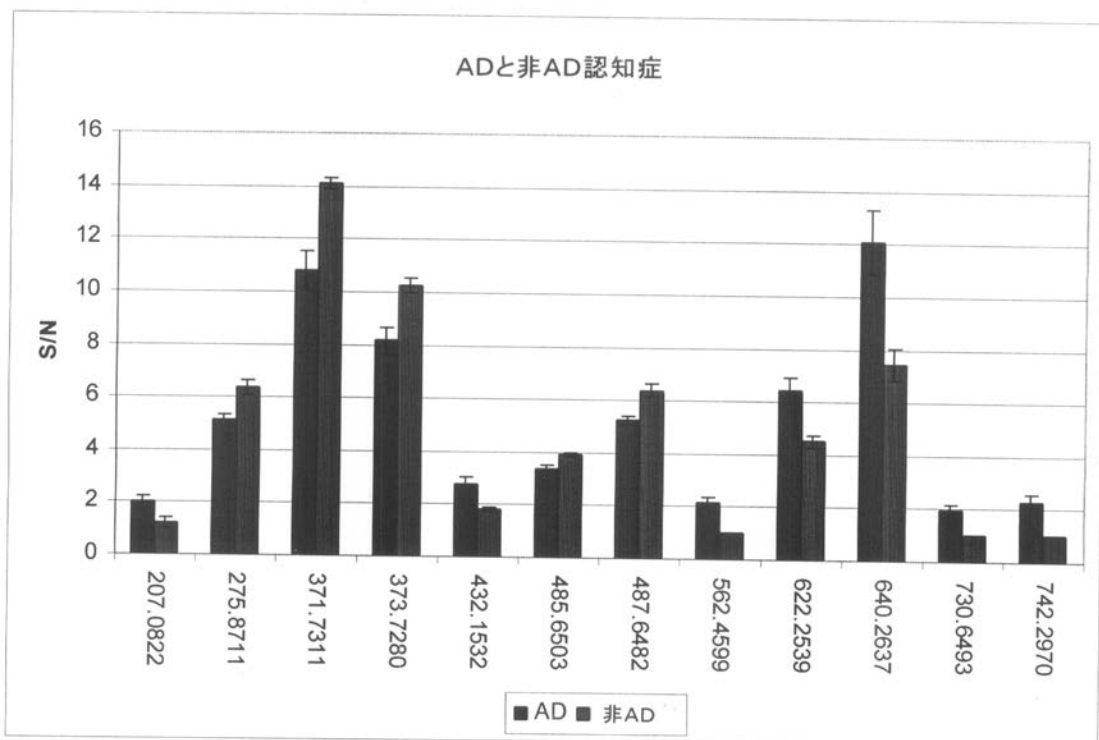


Fig. 2

【 図 3 】



【図4】

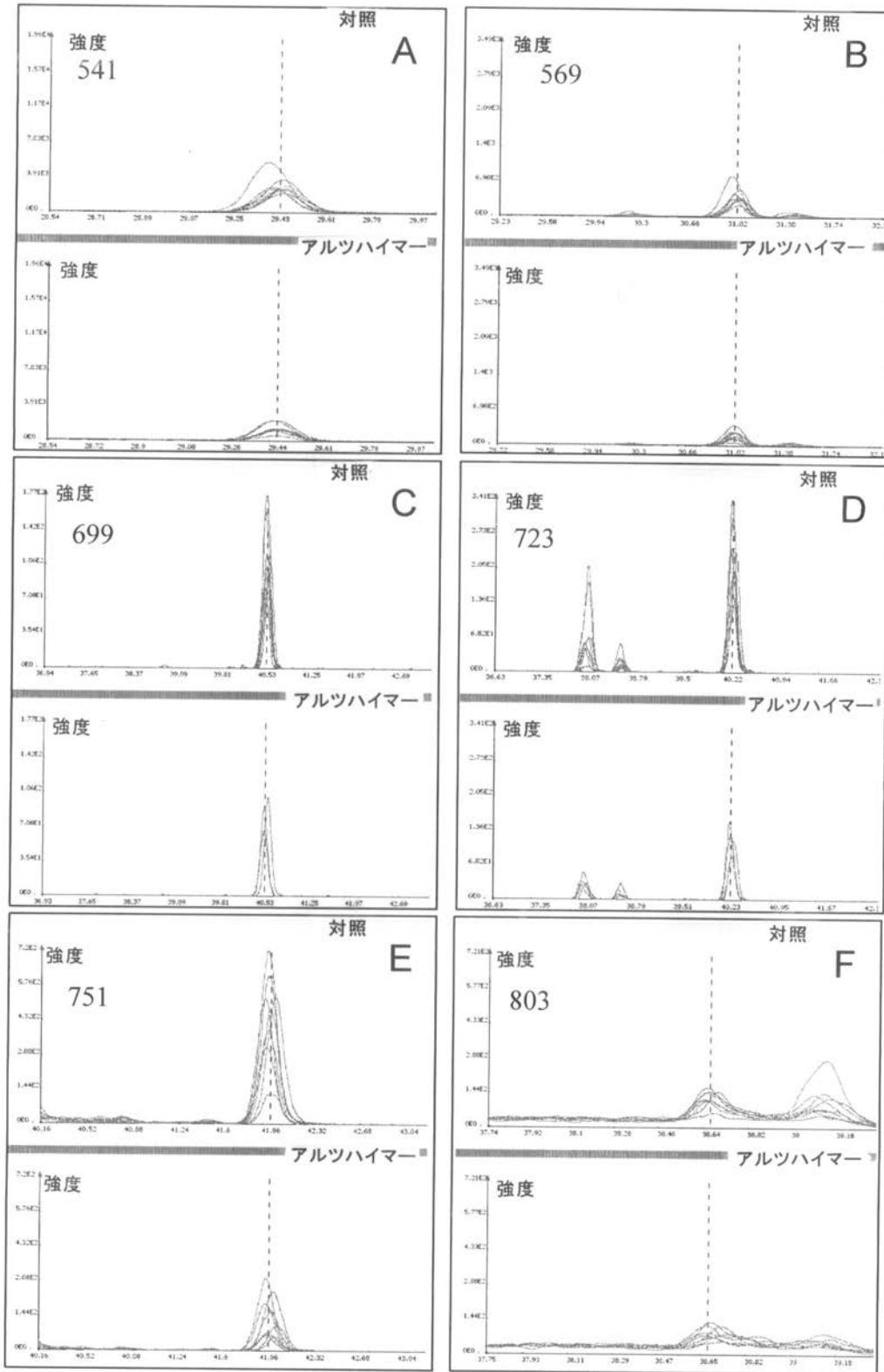


Fig. 4

【 図 5 】

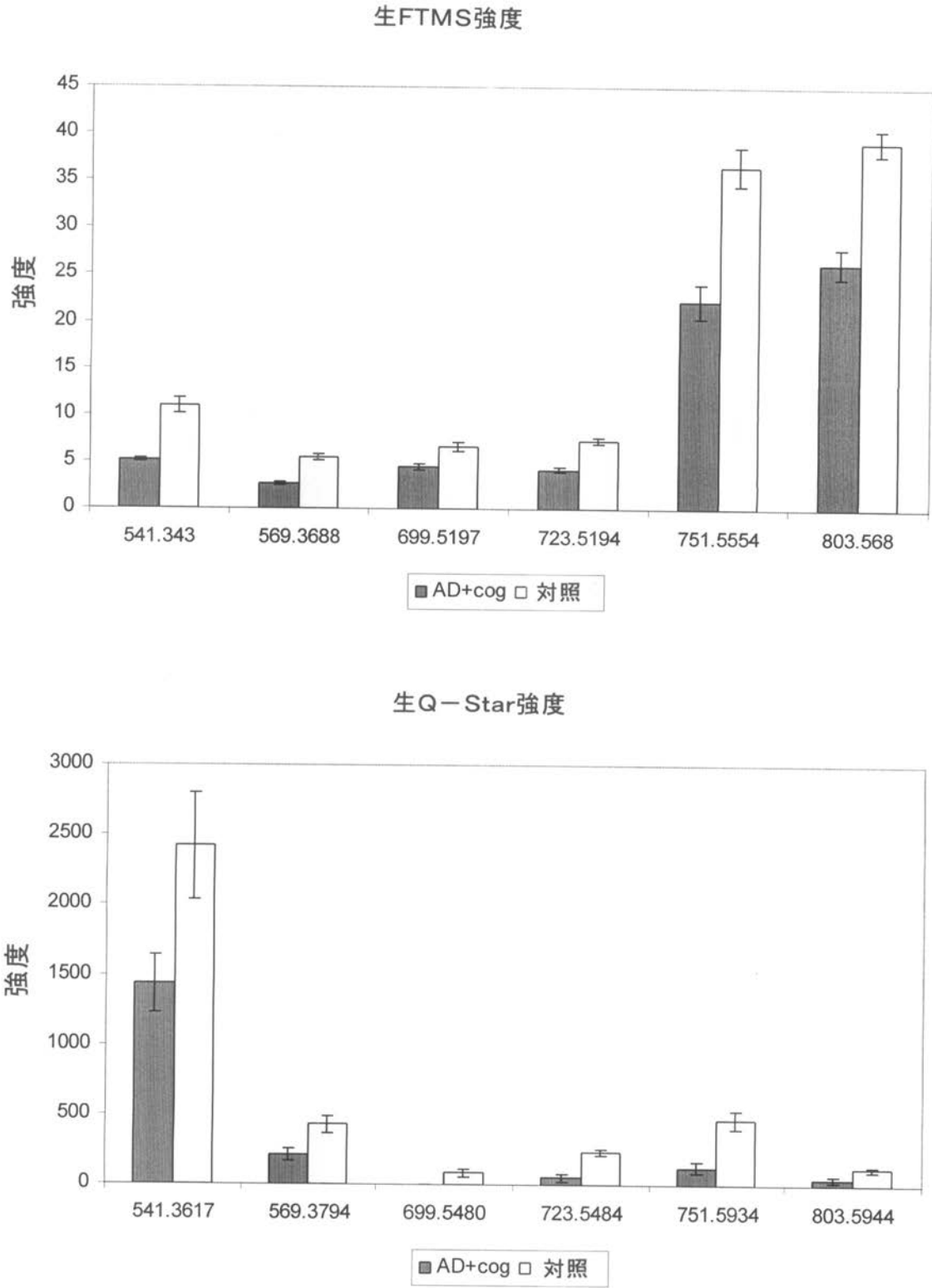


Fig. 5

【 図 6 】

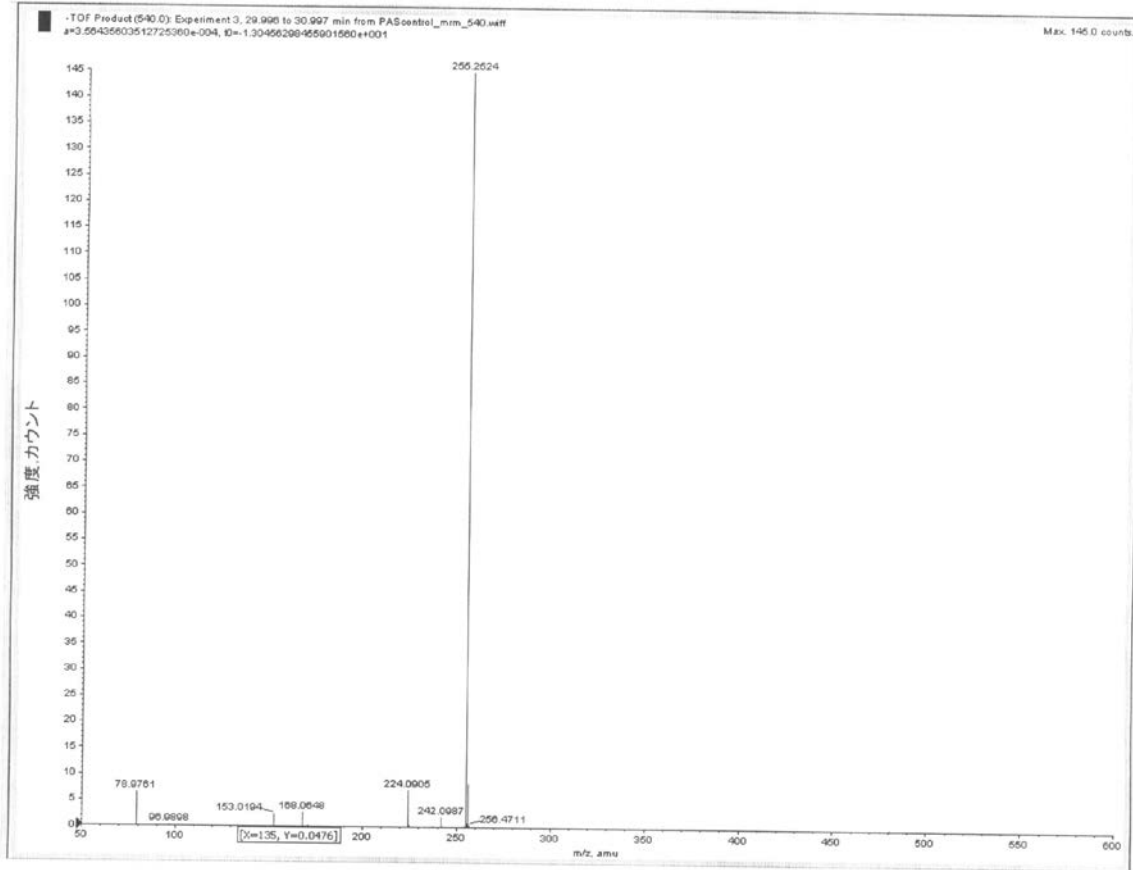


Fig. 6

【 図 7 】

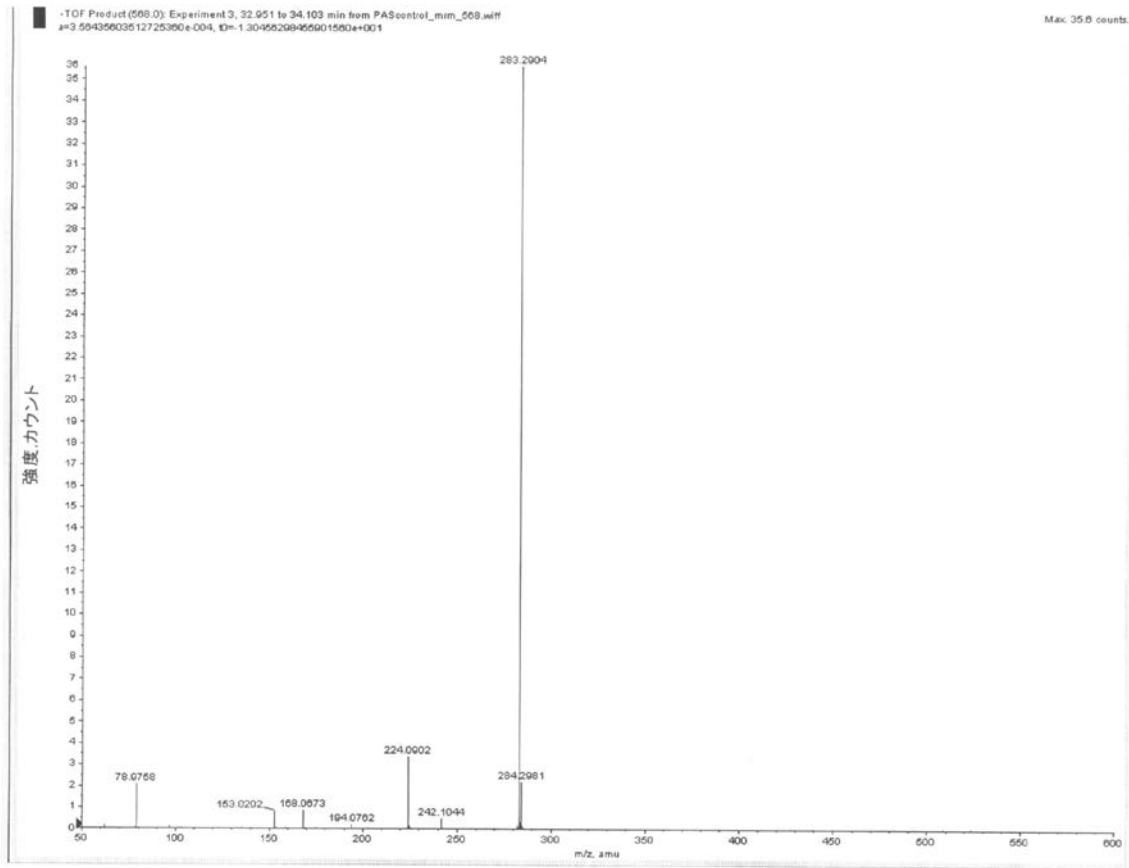


Fig. 7

【 図 8 】

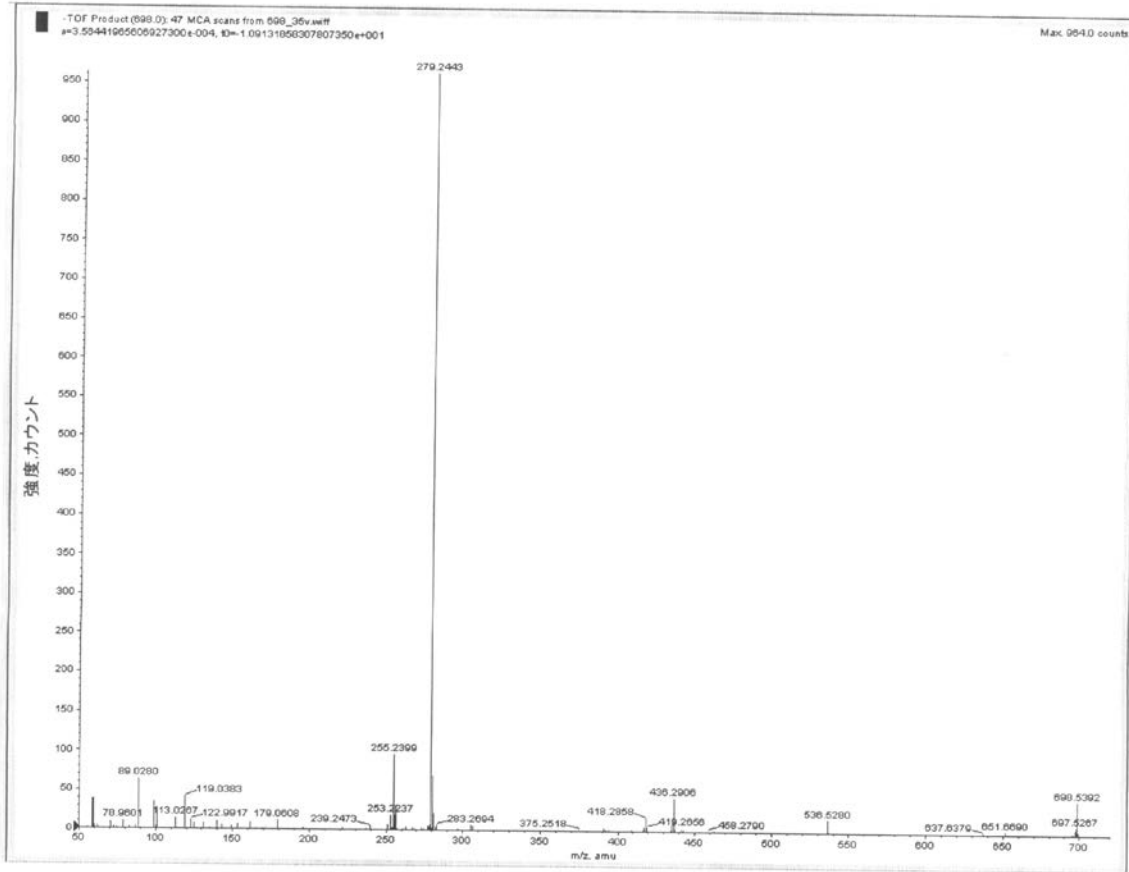


Fig. 8

【 図 9 】

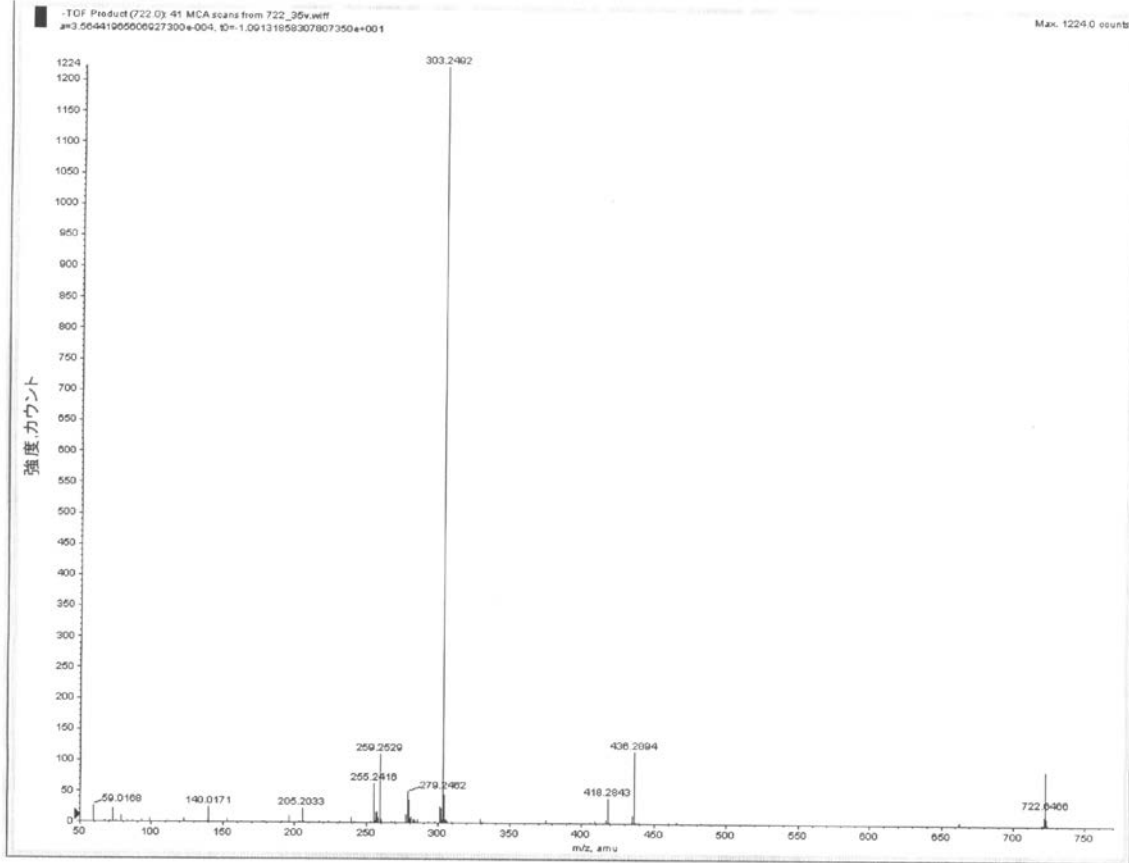


Fig. 9

【 図 10 】

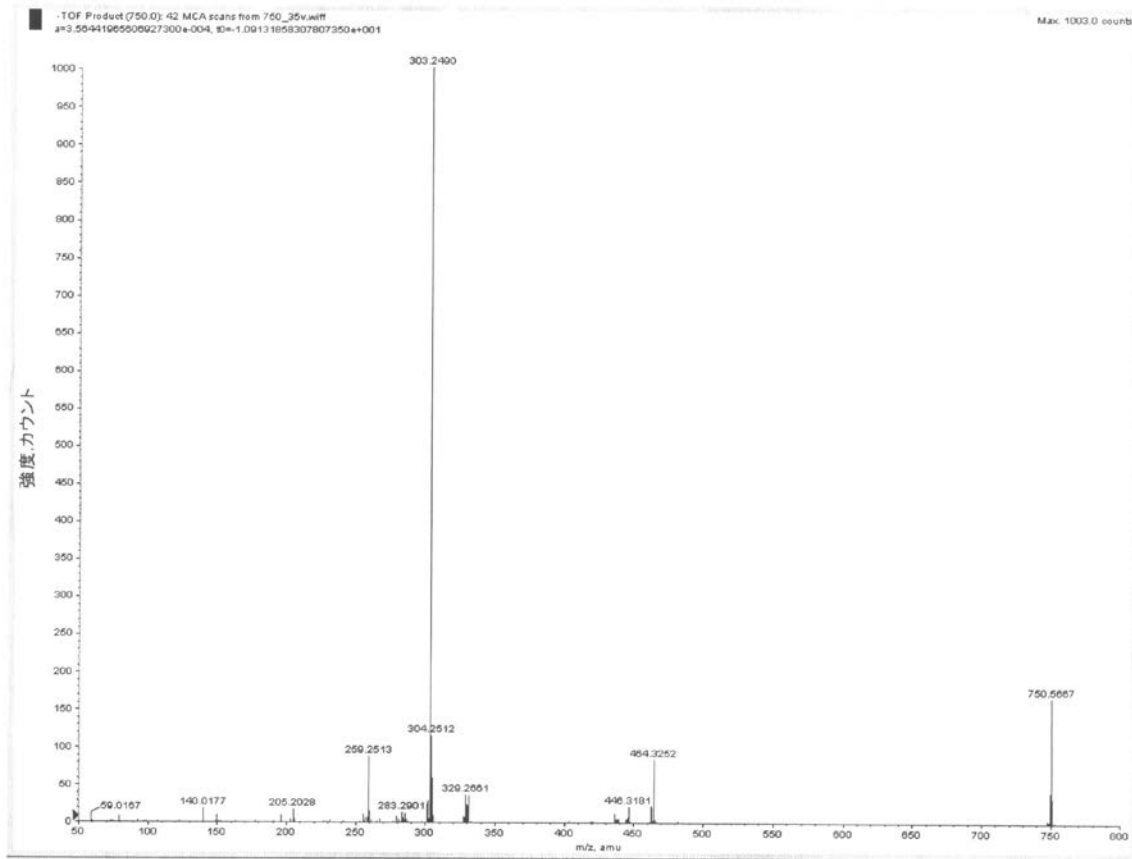


Fig. 10

【 図 1 1 】

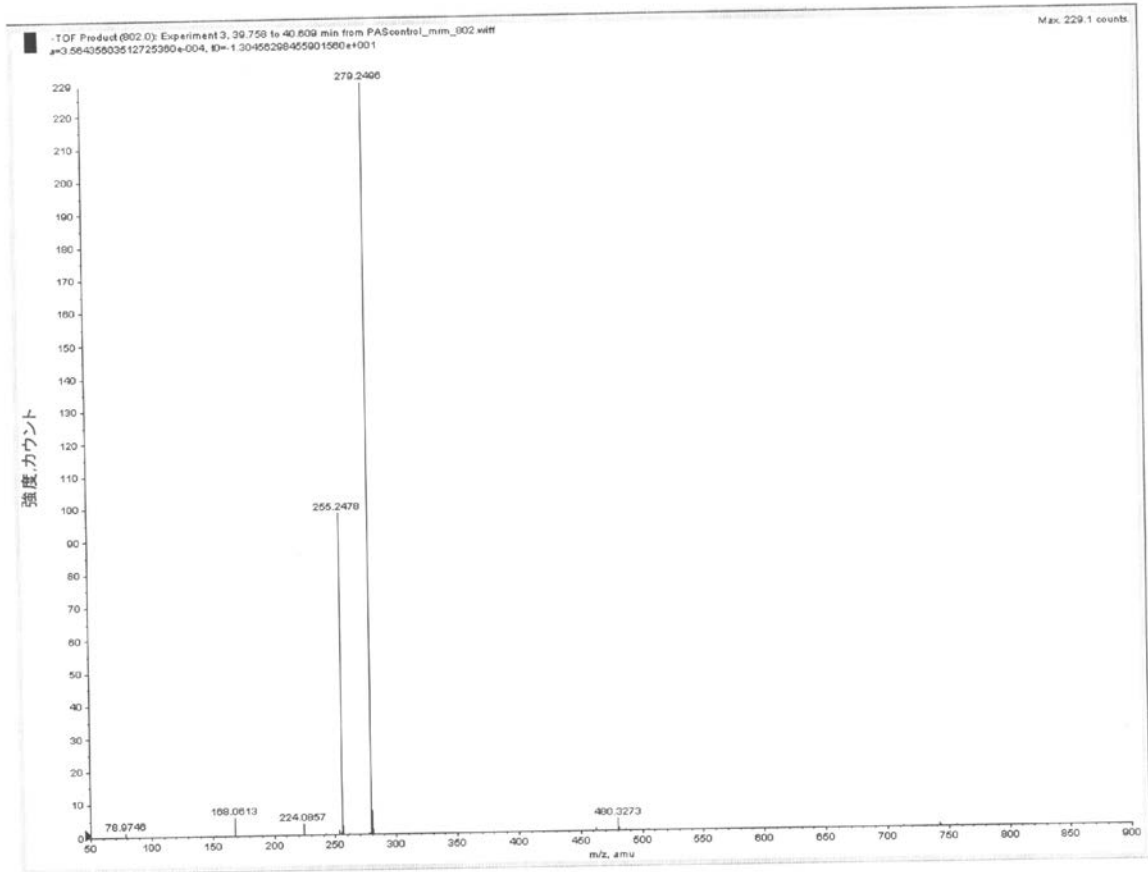


Fig. 11

【 図 1 2 】

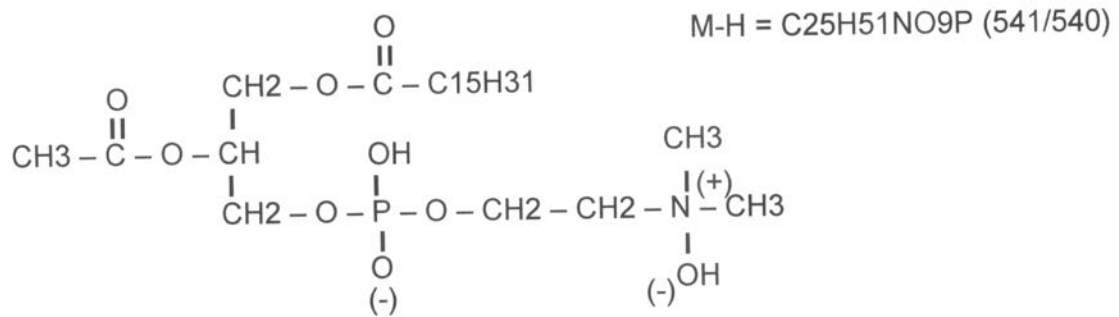


Fig. 12

【 図 1 3 】

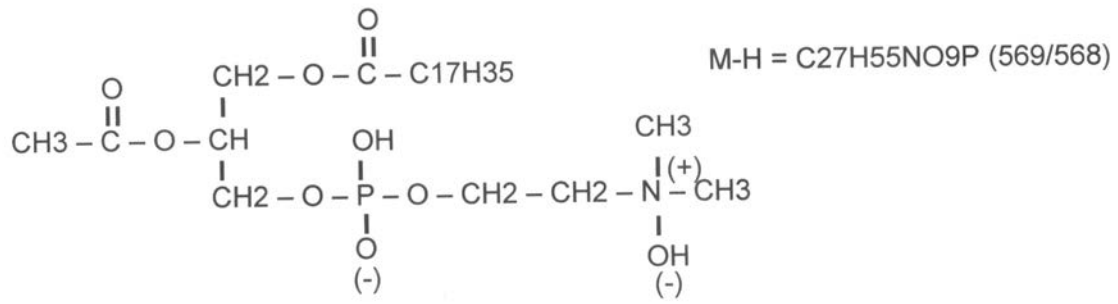


Fig. 13

【 図 1 4 】

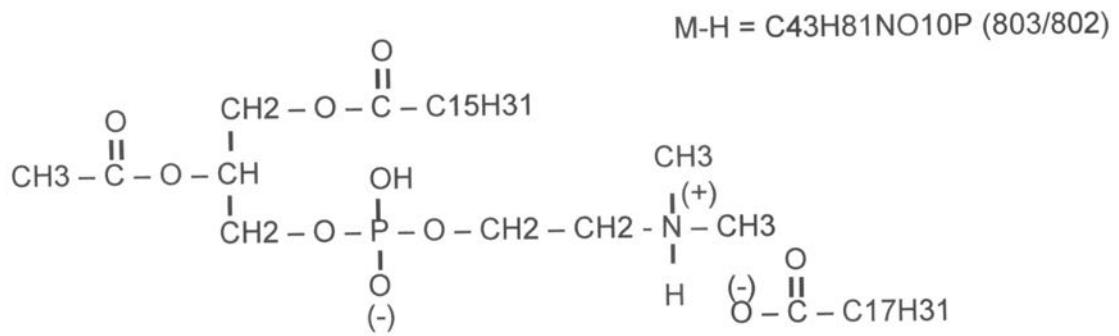


Fig. 14

【 15 a 】

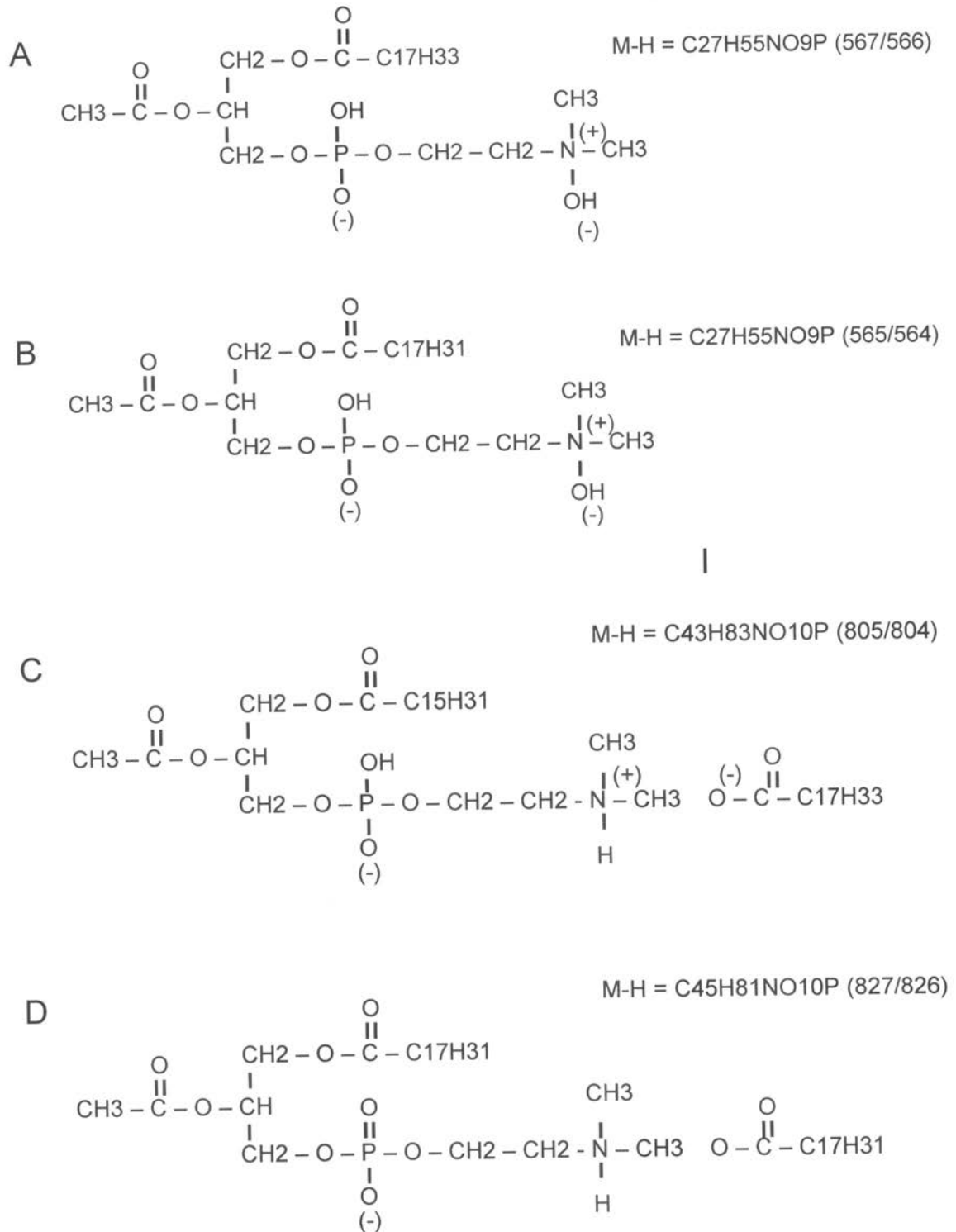
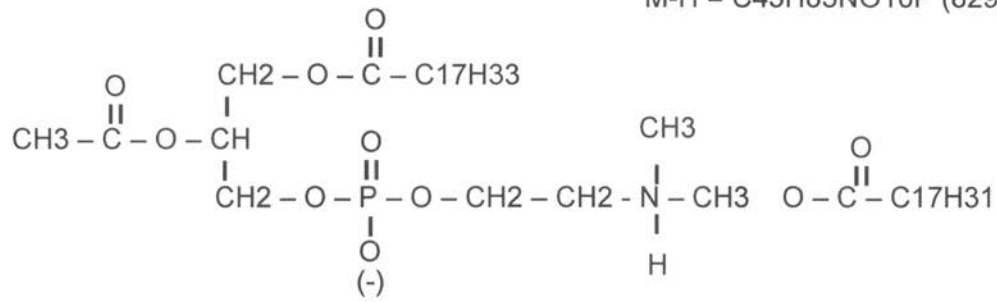


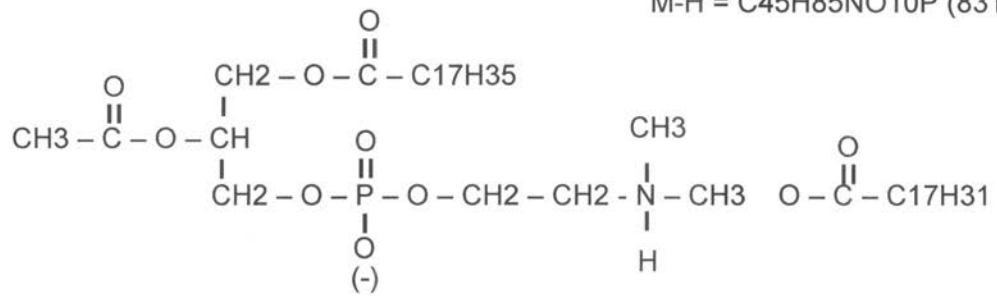
Fig. 15

【 15 b 】

E

M-H = C<sub>45</sub>H<sub>83</sub>NO<sub>10</sub>P (829/828)

F

M-H = C<sub>45</sub>H<sub>85</sub>NO<sub>10</sub>P (831/830)

G

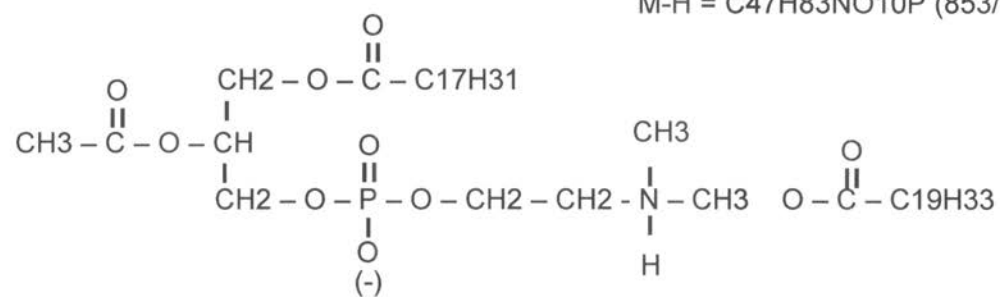
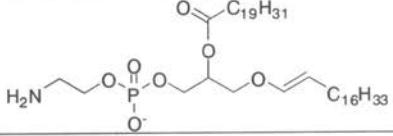
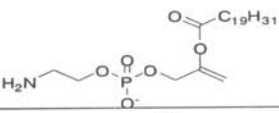
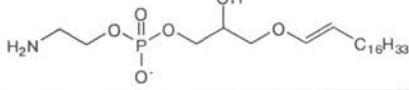
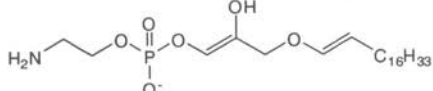
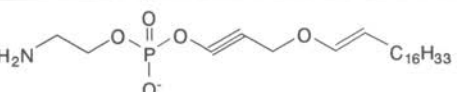
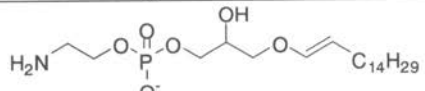
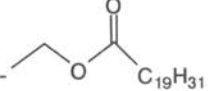
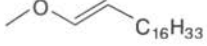
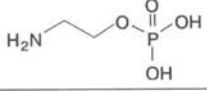
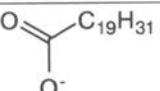
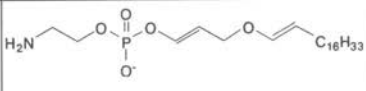
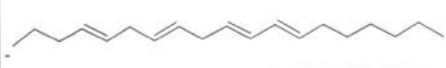
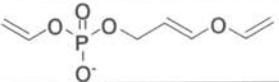
M-H = C<sub>47</sub>H<sub>83</sub>NO<sub>10</sub>P (853/852)

Fig. 15

## 【 図 16 】

m/z	式	分子断片	断片損失
750	$C_{43}H_{77}NO_7P$		$H^+$
482	$C_{45}H_{41}NO_6P$		$HO-C_{16}H_{33}$
464	$C_{23}H_{47}NO_6P$		$O=C_{19}H_{31}$
462	$C_{23}H_{45}NO_6P$		$O=C_{19}H_{31}$
444	$C_{23}H_{43}NO_5P$		$462 - H_2O$
436	$C_{21}H_{43}NO_6P$		$464 - C_2H_8$
331	$C_{22}H_{35}O_2$		i.  ii. 
303	$C_{20}H_{31}O_2$		
259	$C_{19}H_{31}$		$303 - CO_2$
205	$C_7H_{10}O_5P$		$464 - H_2O, C_{16}H_{32} \text{ \& } NH_3$

代謝産物構造:

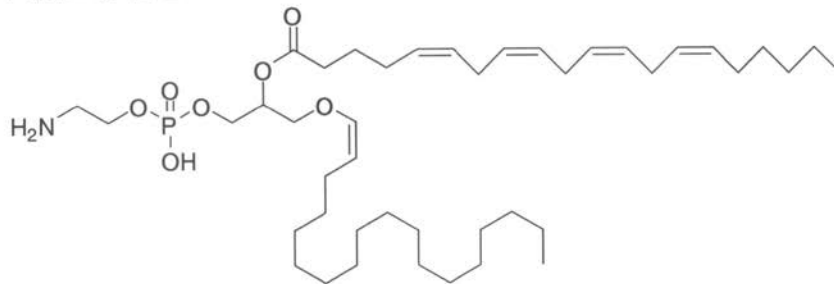


図 16

【 図 17 】

m/z	式	分子断片	断片損失
698	$C_{39}H_{73}NO_7P$		$H^+$
458	$C_{23}H_{41}NO_6P$		$HO-CH_2-CH=C_2H_5$
436	$C_{21}H_{43}NO_6P$		$C_2H_5-CHO$
418	$C_{21}H_{41}NO_5P$		$436 - H_2O$
279	$C_{18}H_{31}O_2$		
255	$C_7H_{15}NO_5P^-$		$436 - C_2H_5$ &

代謝産物構造:

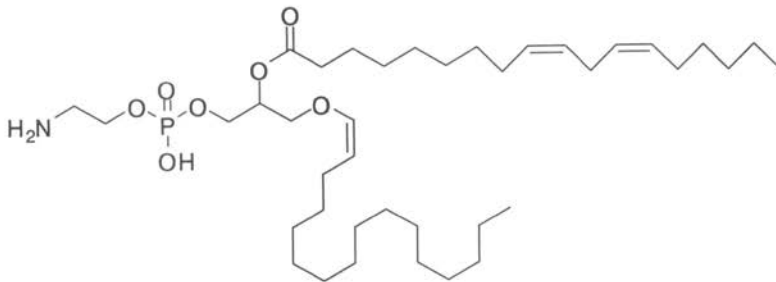
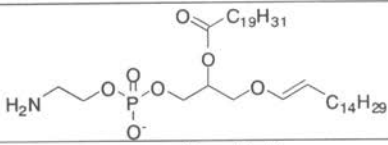
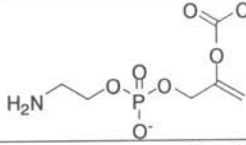
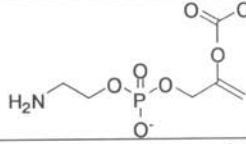
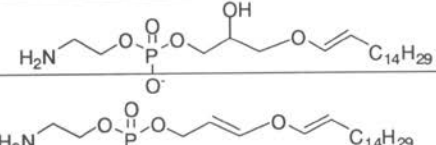

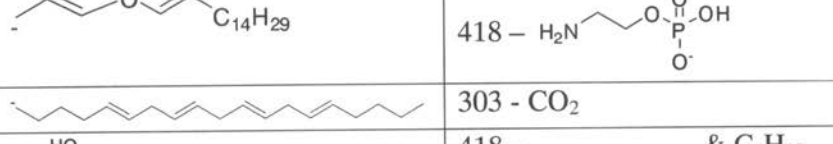
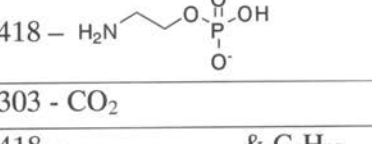
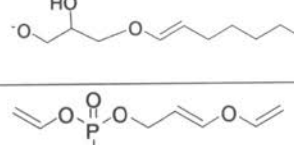
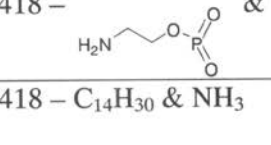

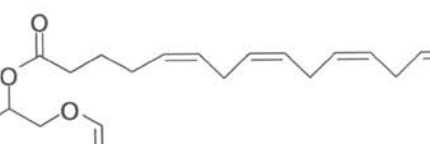





図 17

## 【 図 18 】

m/z	式	分子断片	断片損失
722	C <sub>41</sub> H <sub>72</sub> NO <sub>7</sub> P		H <sup>+</sup>
482	C <sub>25</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>6</sub> P		HO-CH=C-C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>
466	C <sub>24</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>6</sub> P		482 - CH <sub>4</sub>
436	C <sub>21</sub> H <sub>43</sub> NO <sub>6</sub> P		O=C-C <sub>19</sub> H <sub>31</sub>
418	C <sub>21</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>5</sub> P		O=C-C <sub>19</sub> H <sub>31</sub>
303	C <sub>20</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub>		
279	C <sub>19</sub> H <sub>35</sub> O		418 - 
259	C <sub>19</sub> H <sub>31</sub>		303 - CO <sub>2</sub>
255	C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub>		418 -  & C <sub>4</sub> H <sub>10</sub>
205	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub> P		418 - C <sub>14</sub> H <sub>30</sub> & NH <sub>3</sub>
140	C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>4</sub> P		

代謝産物構造:

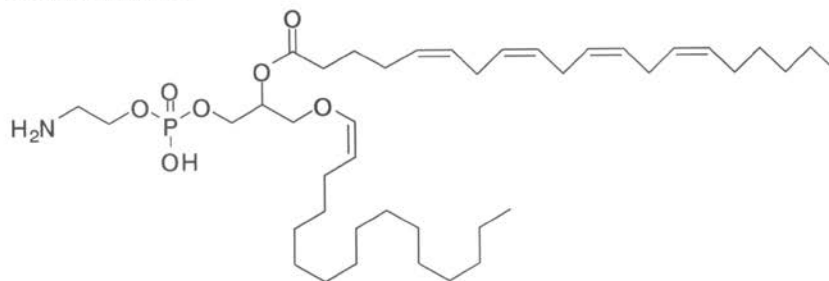


図 18

【 図 19 】

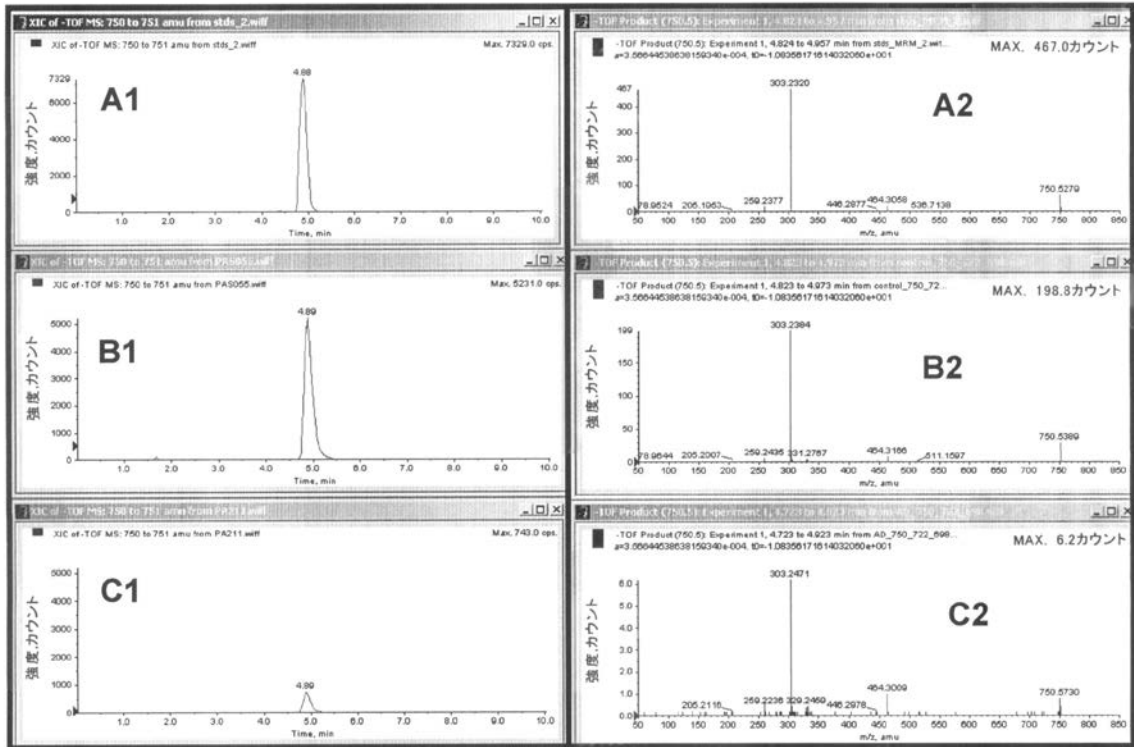


Fig. 19

【 図 20 】

<p style="text-align: center;"><u>グリセリル骨格</u></p> $  \begin{array}{c}  sn-1 \quad \text{CH}_2\text{-R1} \\    \\  sn-2 \quad \text{CH-R2} \\    \\  sn-3 \quad \text{CH}_2\text{-R3}  \end{array}  $	<p style="text-align: center;"><i>sn</i>-2/R2</p> <p><u>PtdEt/プラスマニル/プラスメニル</u></p> <p>O-C(O)-C17H35 (18:0)  O-C(O)-C17H33 (18:1)  O-C(O)-C17H31 (18:2)  O-C(O)-C19H31 (20:4)  O-C(O)-C21H35 (22:4)  O-C(O)-C21H31 (22:6)</p>
<p style="text-align: center;"><i>sn</i>-1/R1</p> <p><u>PtdEt</u></p> <p>O-C(O)-C15H31 (16:0)  O-C(O)-C17H35 (18:0)</p> <p><u>プラスマニル</u></p> <p>O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C14H29 (16:0)  O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C16H33 (18:0)</p> <p><u>プラスメニル</u></p> <p>O-CH=CH-C14H29 (16:0)  O-CH=CH-C16H33 (18:0)</p>	<p style="text-align: center;"><i>sn</i>-3/R3</p> <p><u>PtdEt/プラスマニル/プラスメニル</u></p> $  \begin{array}{c}  \text{O-P(O)-O-C}_2\text{H}_4\text{-NH}_2 \\    \\  \text{OH}  \end{array}  $ <p style="text-align: center;"><u>例</u></p> $  \begin{array}{c}  \text{CH}_2\text{-O-CH=CH-C16H33} \\    \\  \text{CH-O-C(O)-C21H31} \\    \\  \text{CH}_2\text{-O-P(O)-O-C}_2\text{H}_4\text{-NH}_2 \\    \\  \text{OH} \\  \text{[プラスメニル(18:0/22:6)]}  \end{array}  $

図 20

【 図 2 1 】

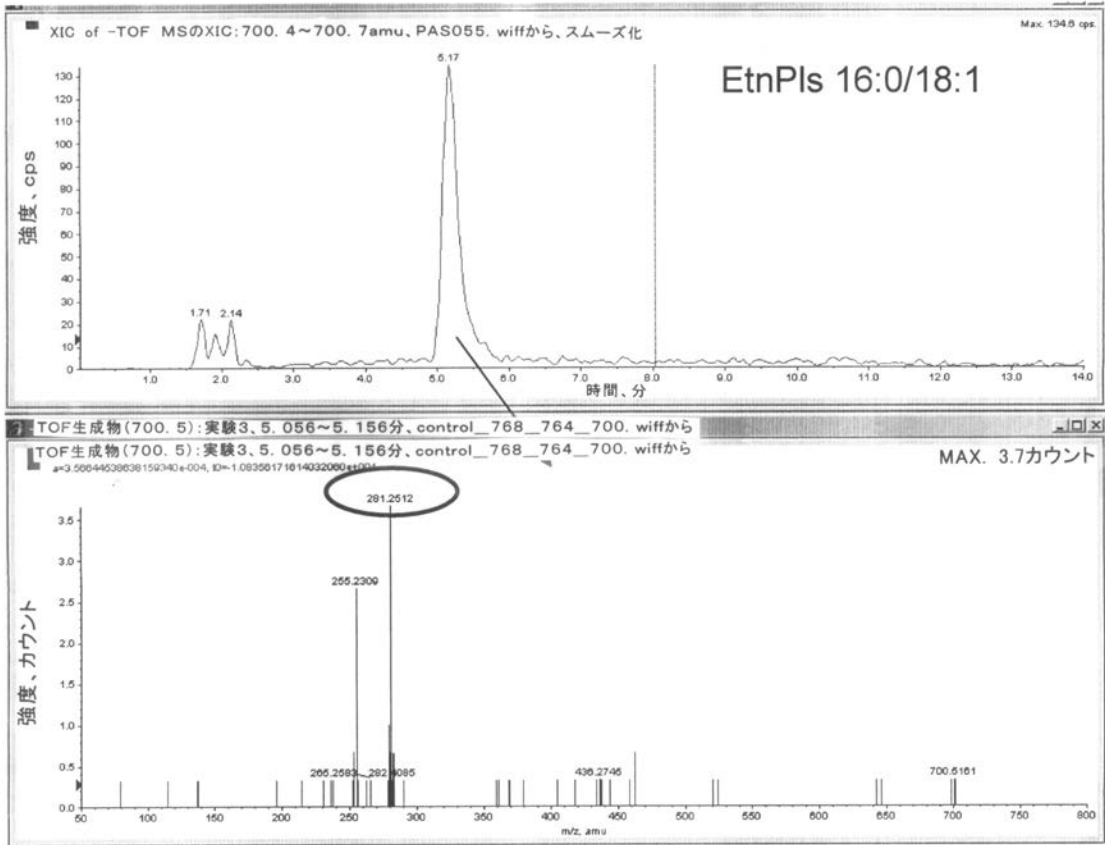


Fig. 21

【 図 2 2 】

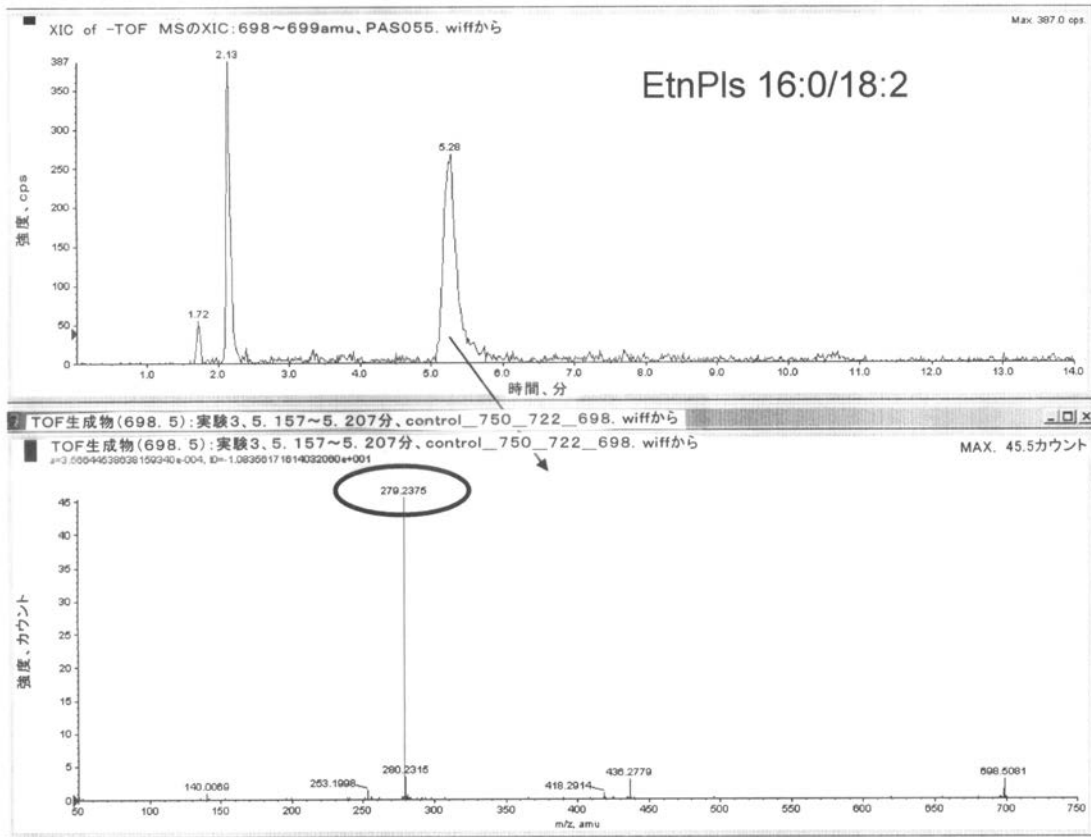


Fig. 22

【 図 23 】

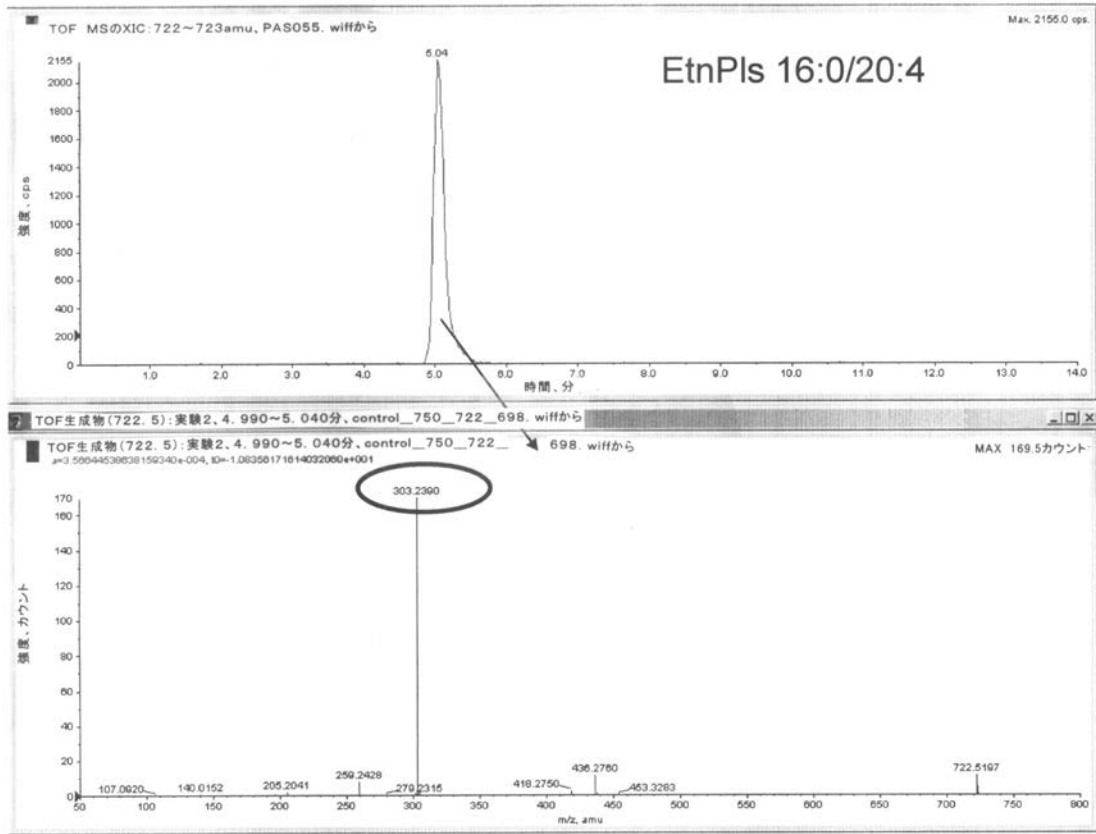


Fig. 23

【 図 2 4 】

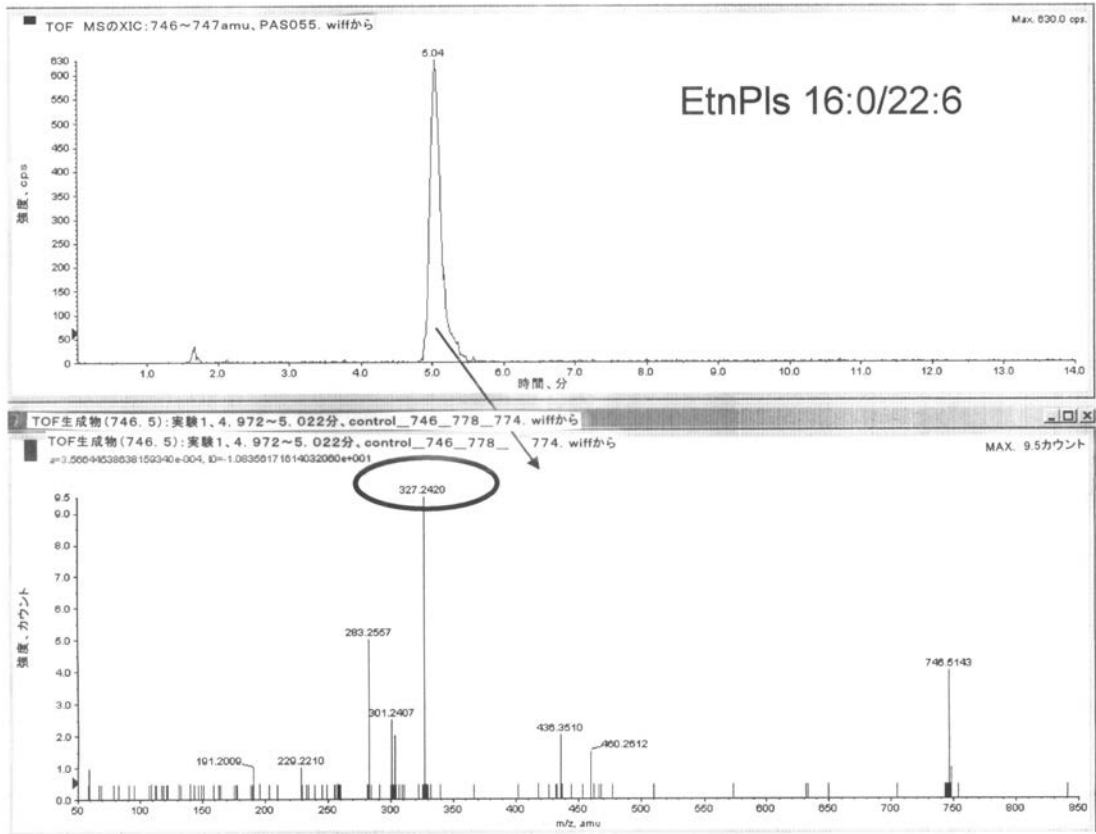


Fig. 24

【 図 25 】

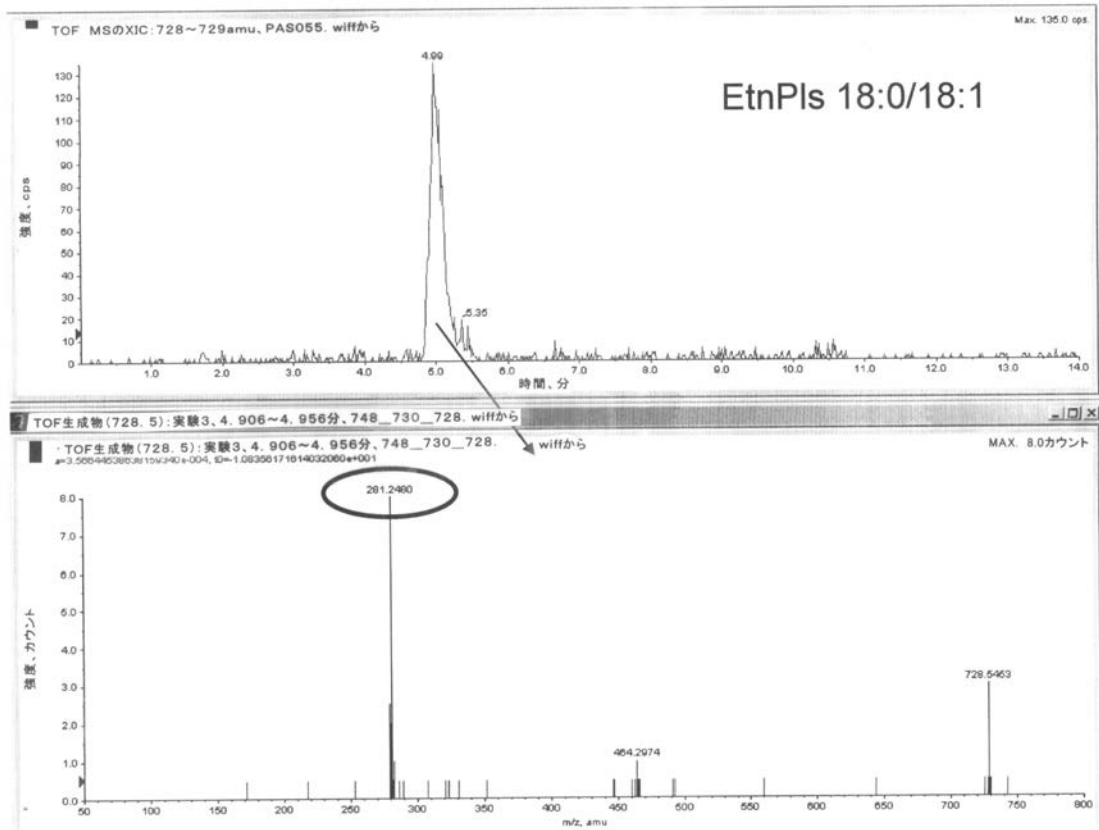


Fig. 25

【 図 26 】

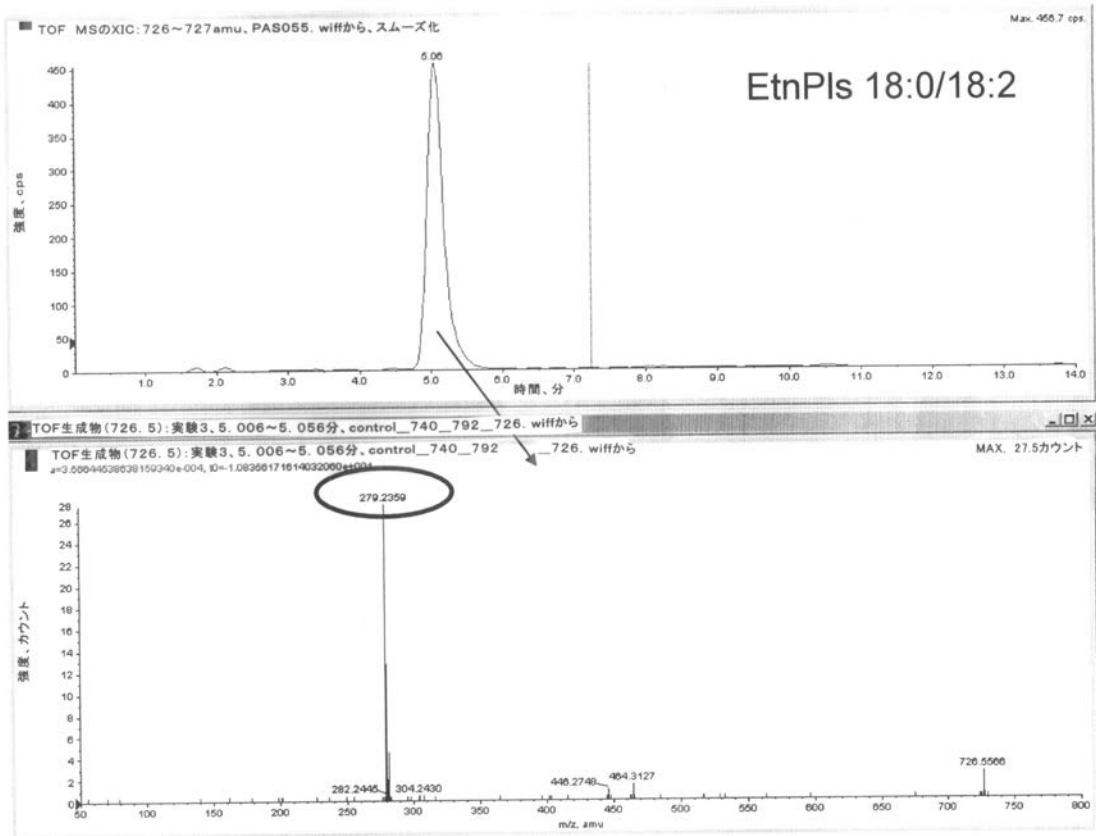


Fig. 26

【 図 27 】

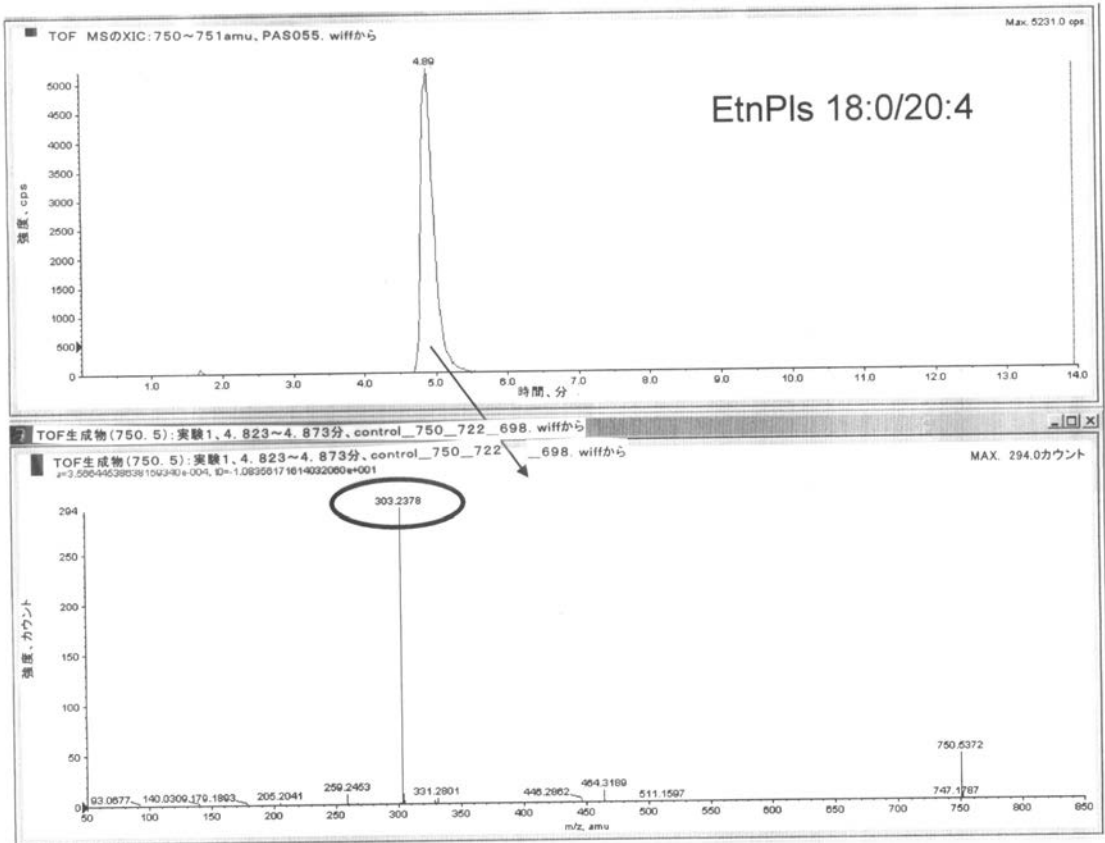


Fig. 27

【 図 28 】

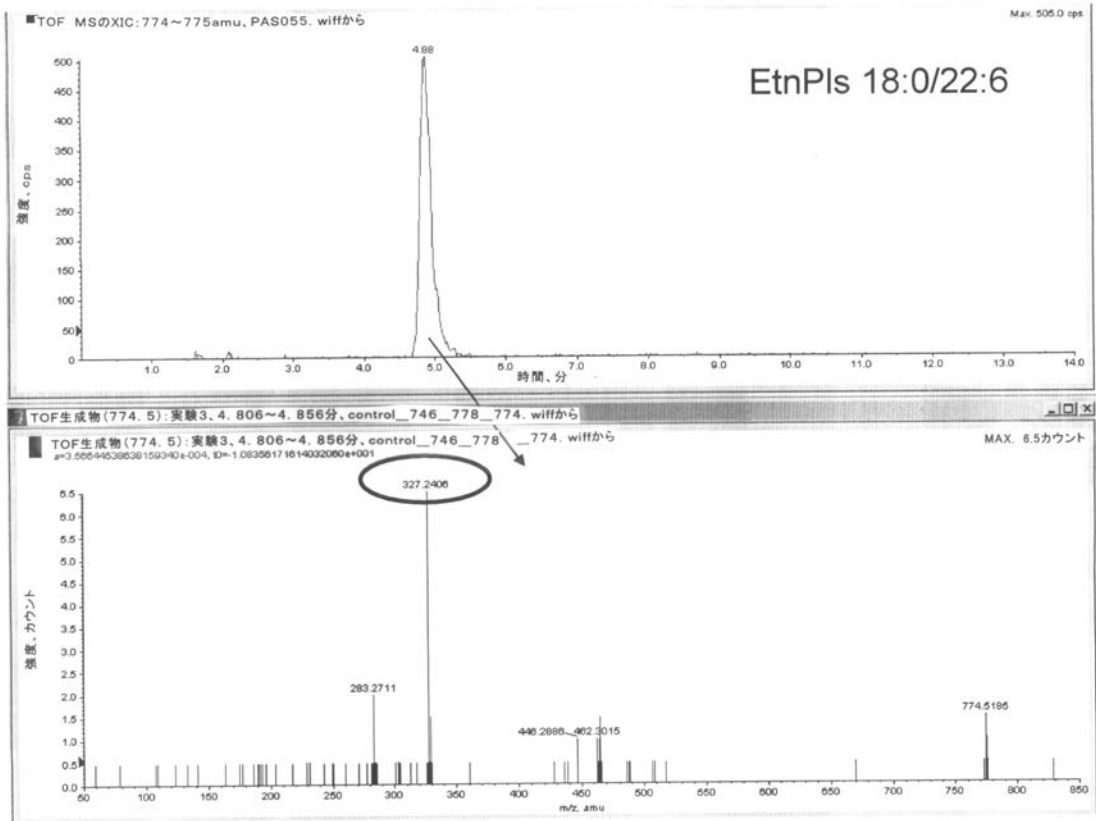


Fig. 28

【 図 29 】

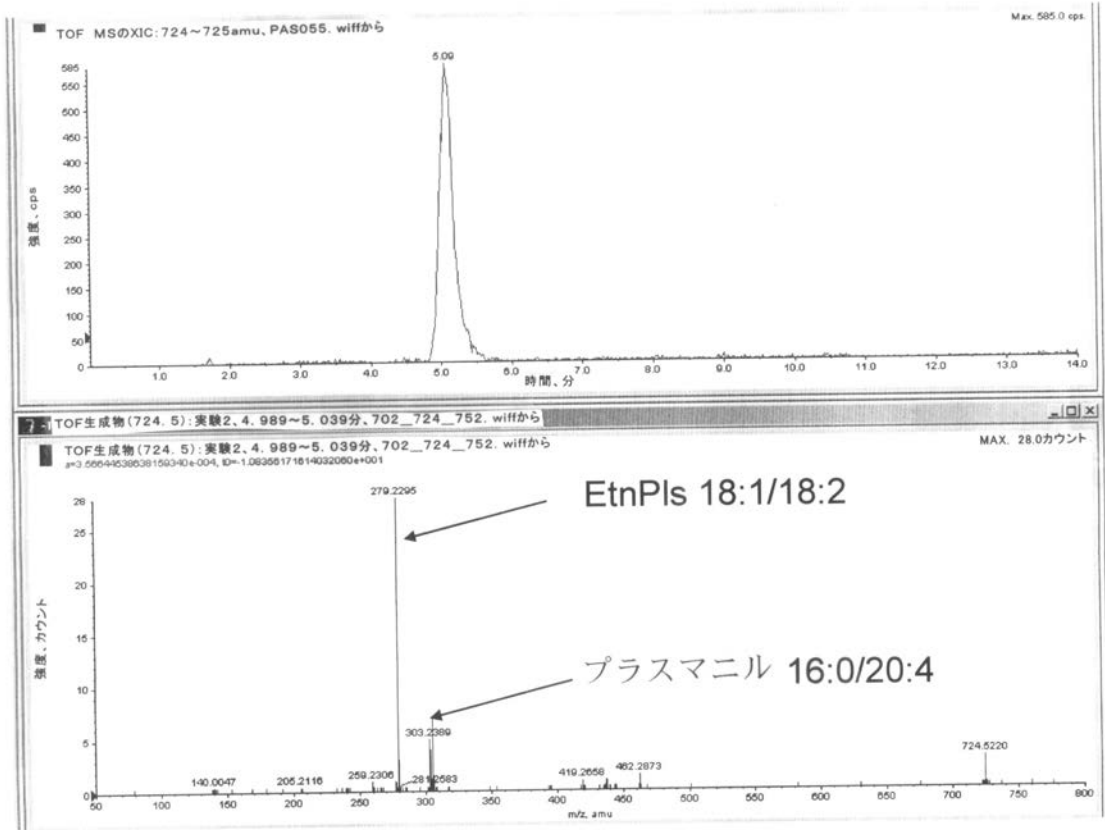


Fig. 29

【 図 30 】

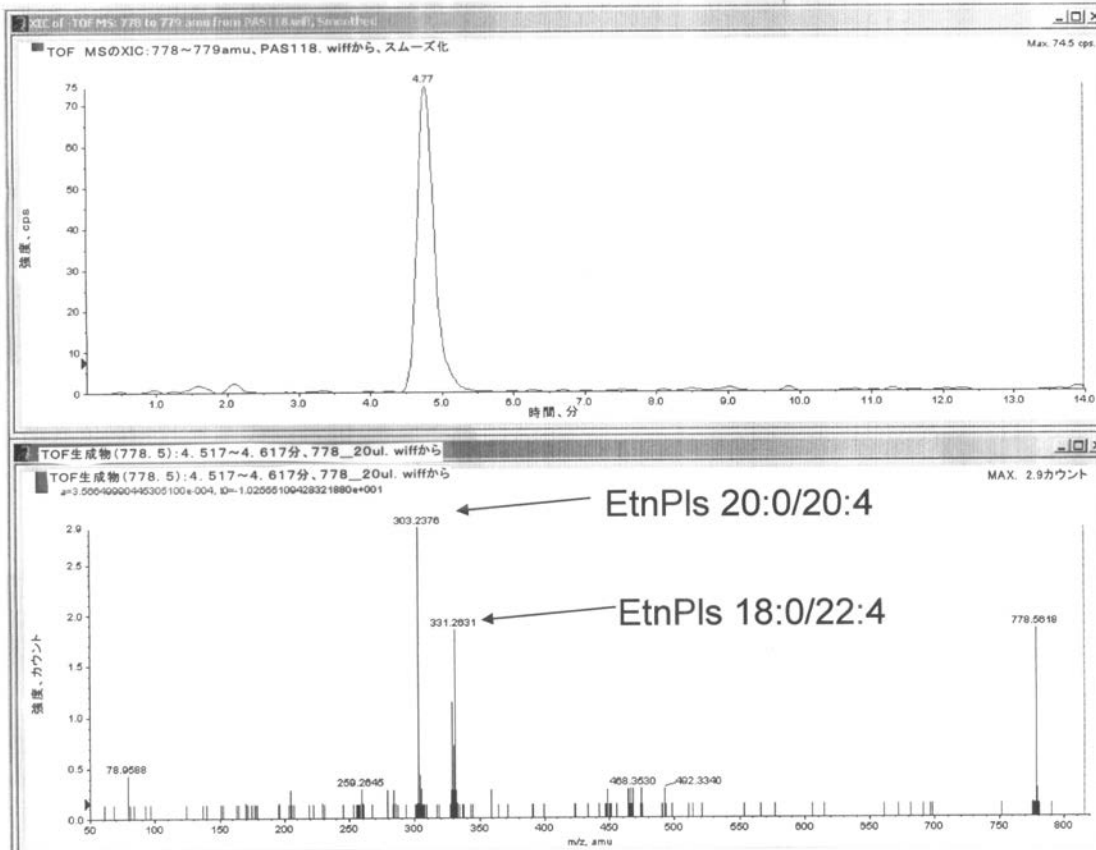


Fig. 30

【 図 3 1 】

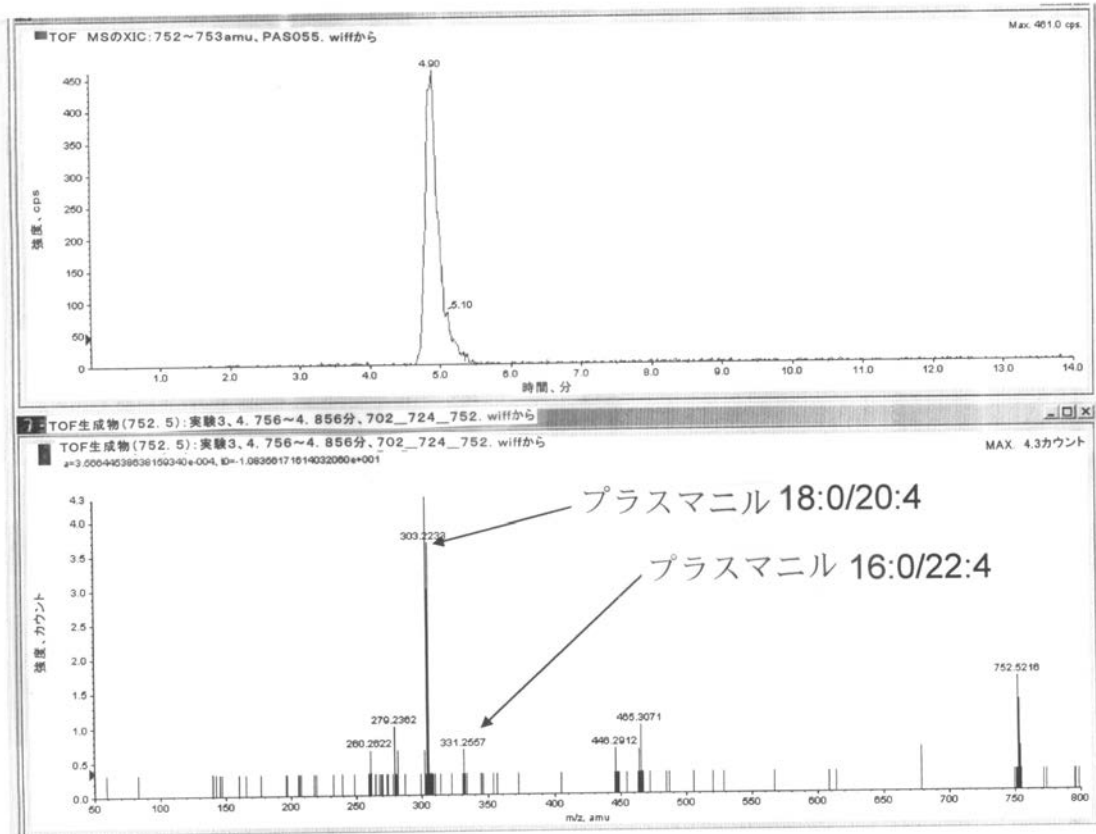


Fig. 31

【 図 3 2 】

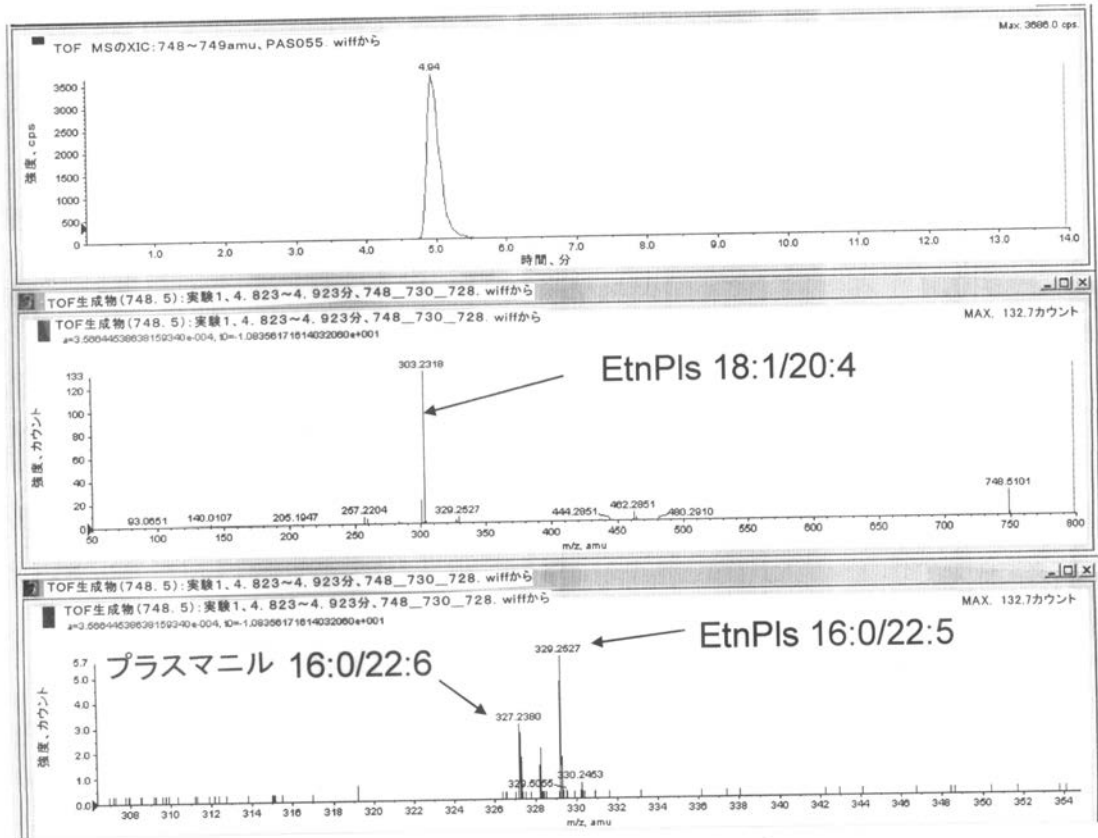


Fig. 32

【 図 3 3 】

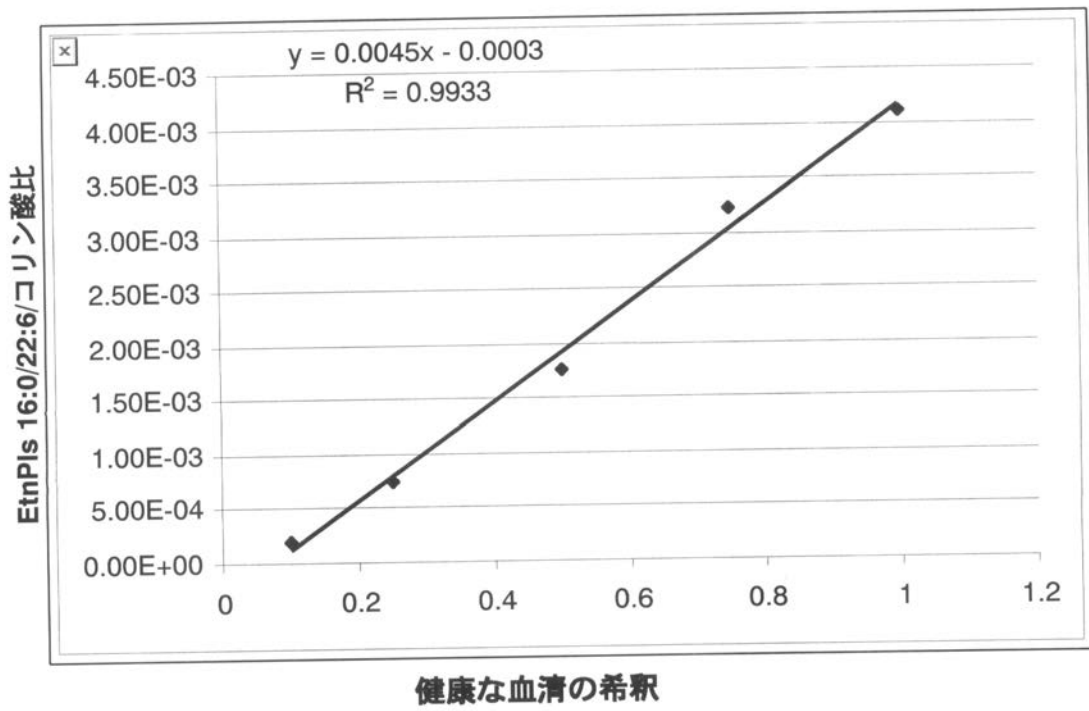


図 33

【 図 3 4 】

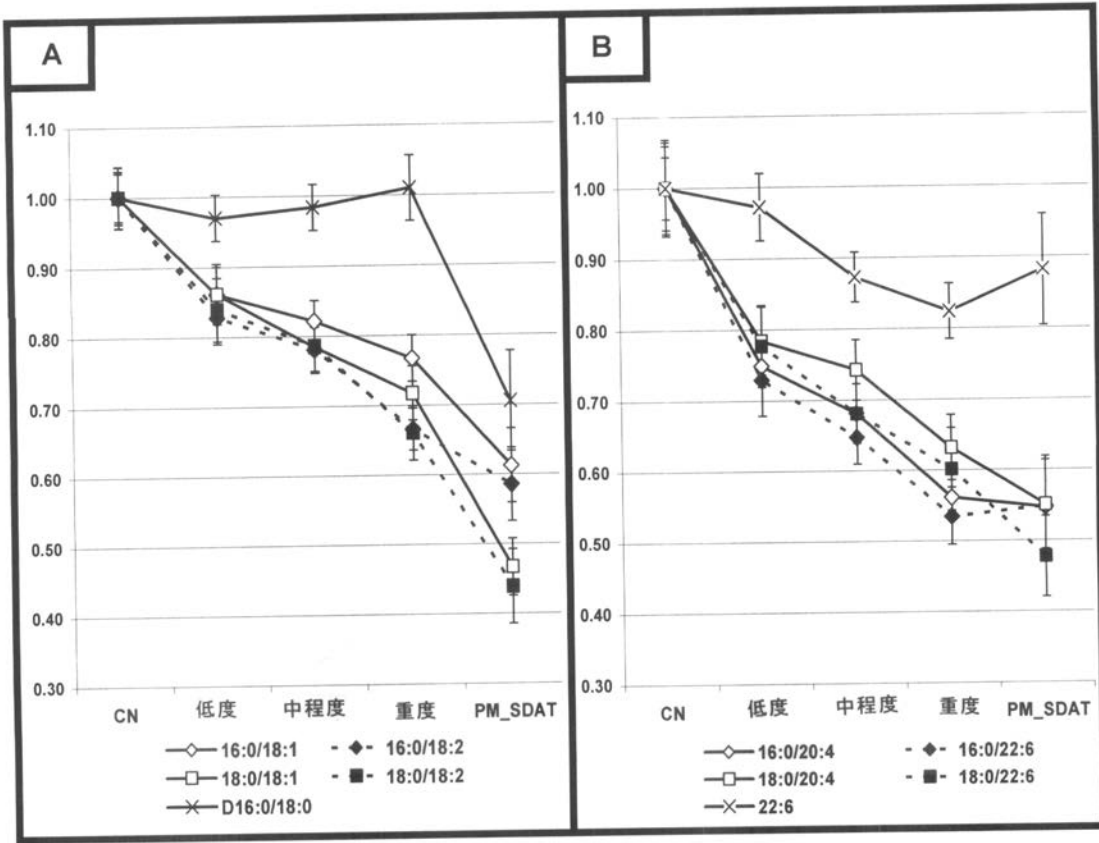


Fig. 34

【図35】

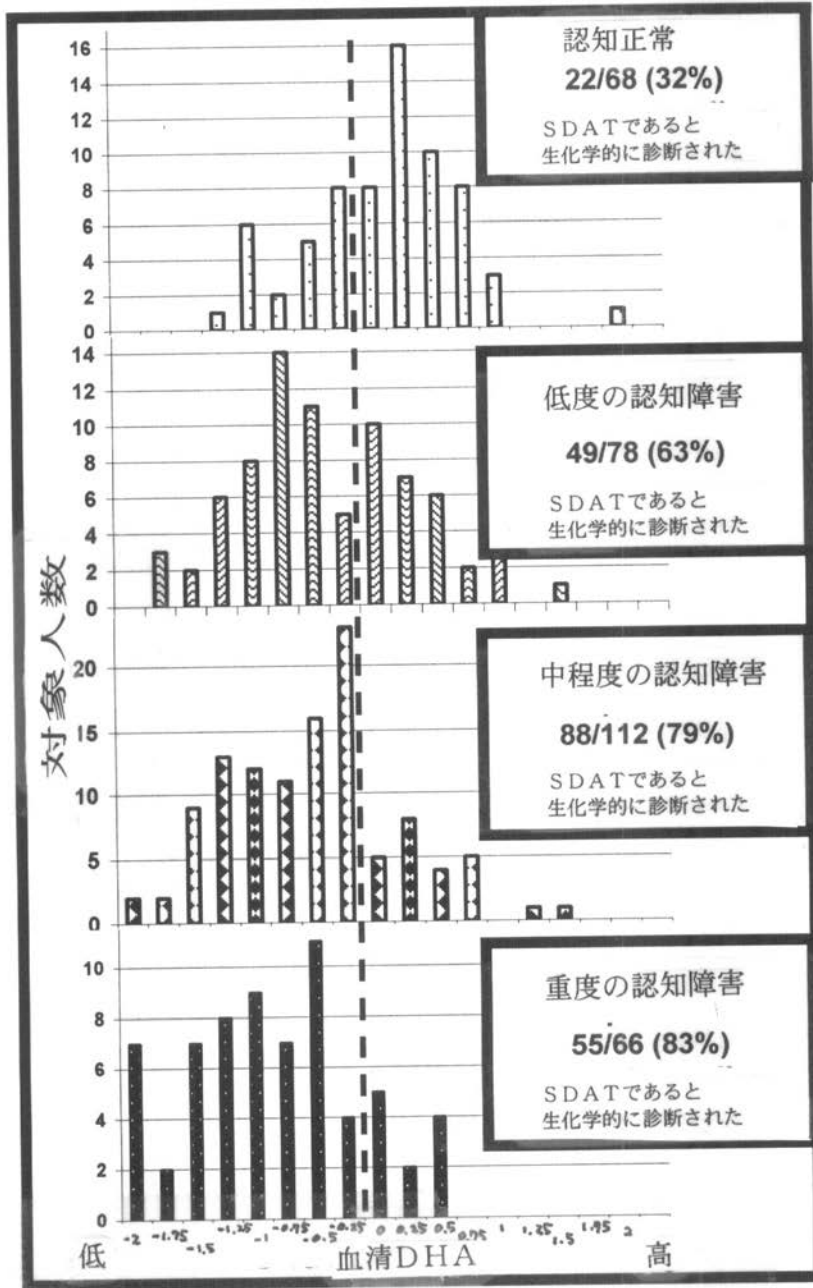


Fig. 35

【図36】

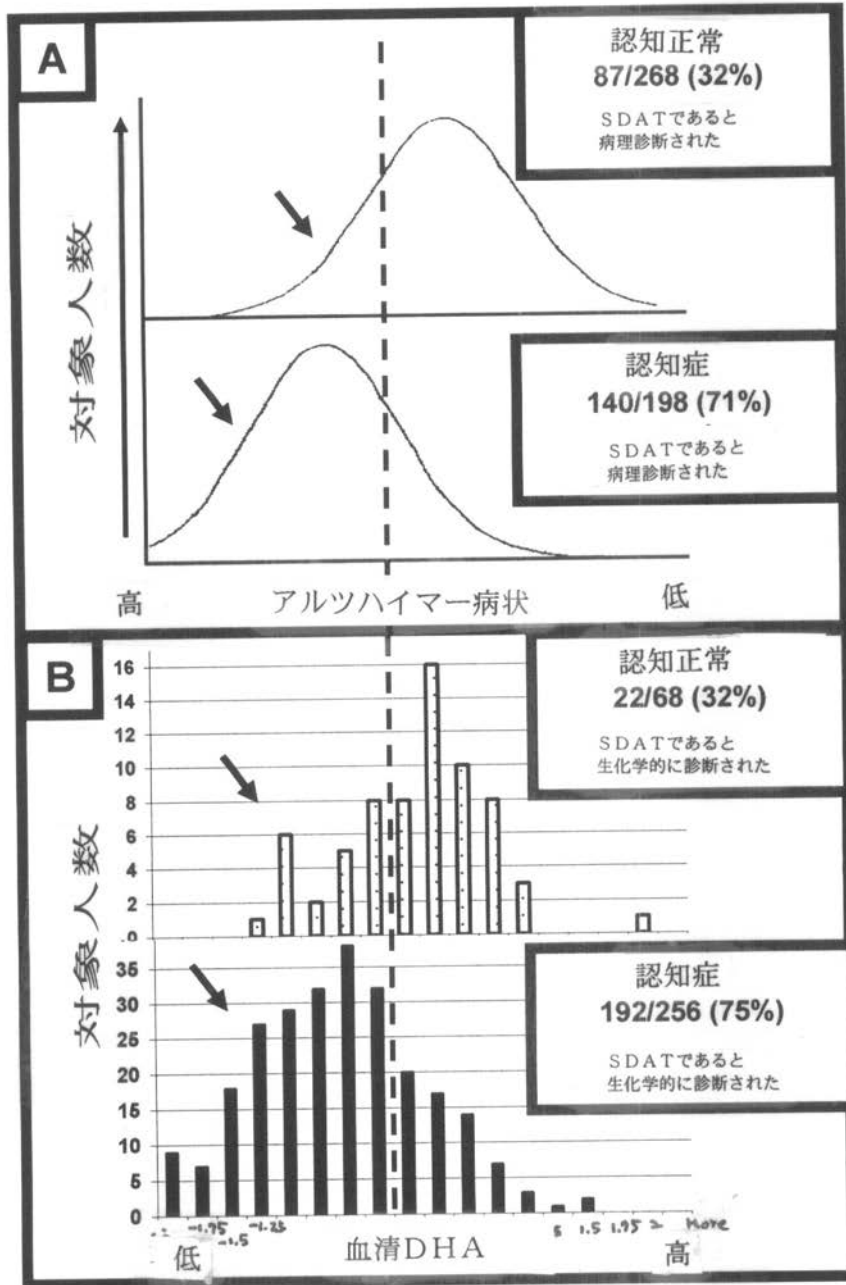


Fig. 36

【 図 3 7 】

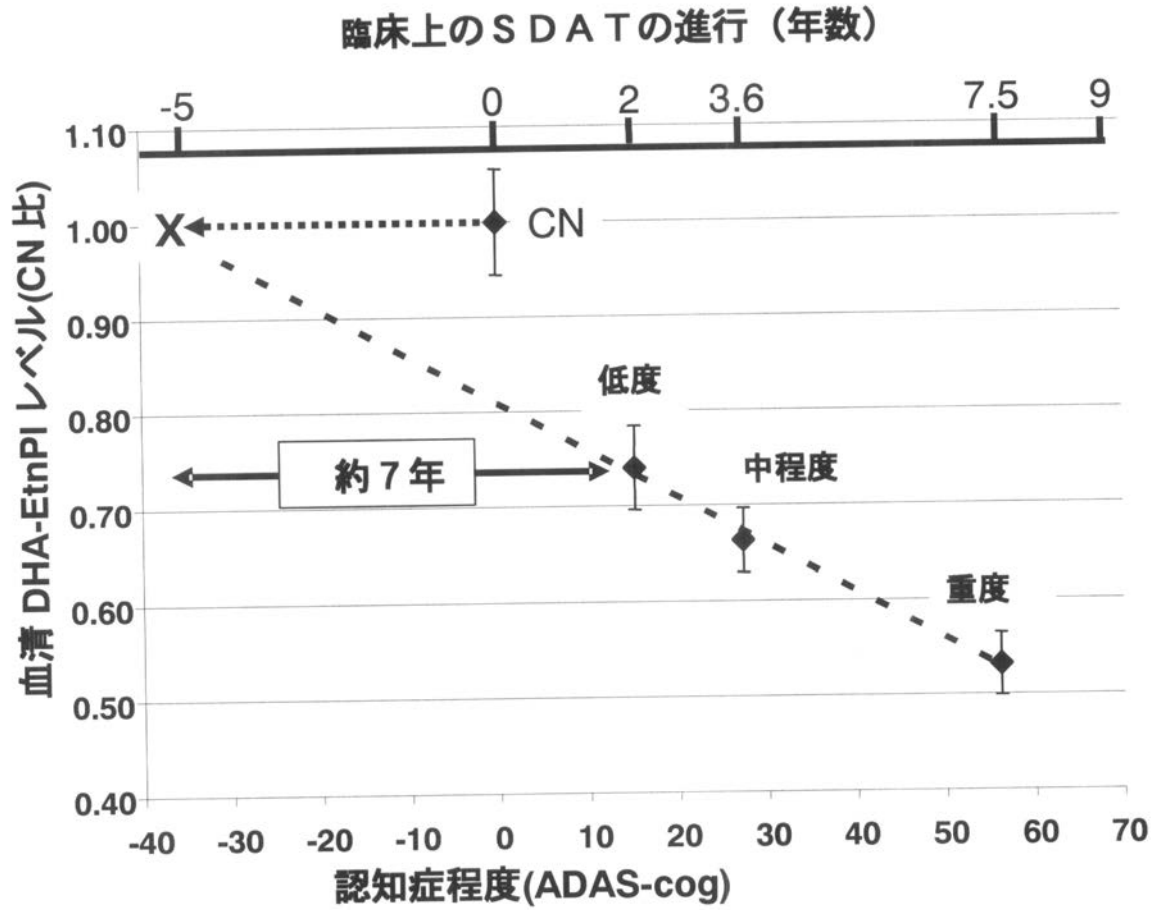


図 37

【 図 3 8 】

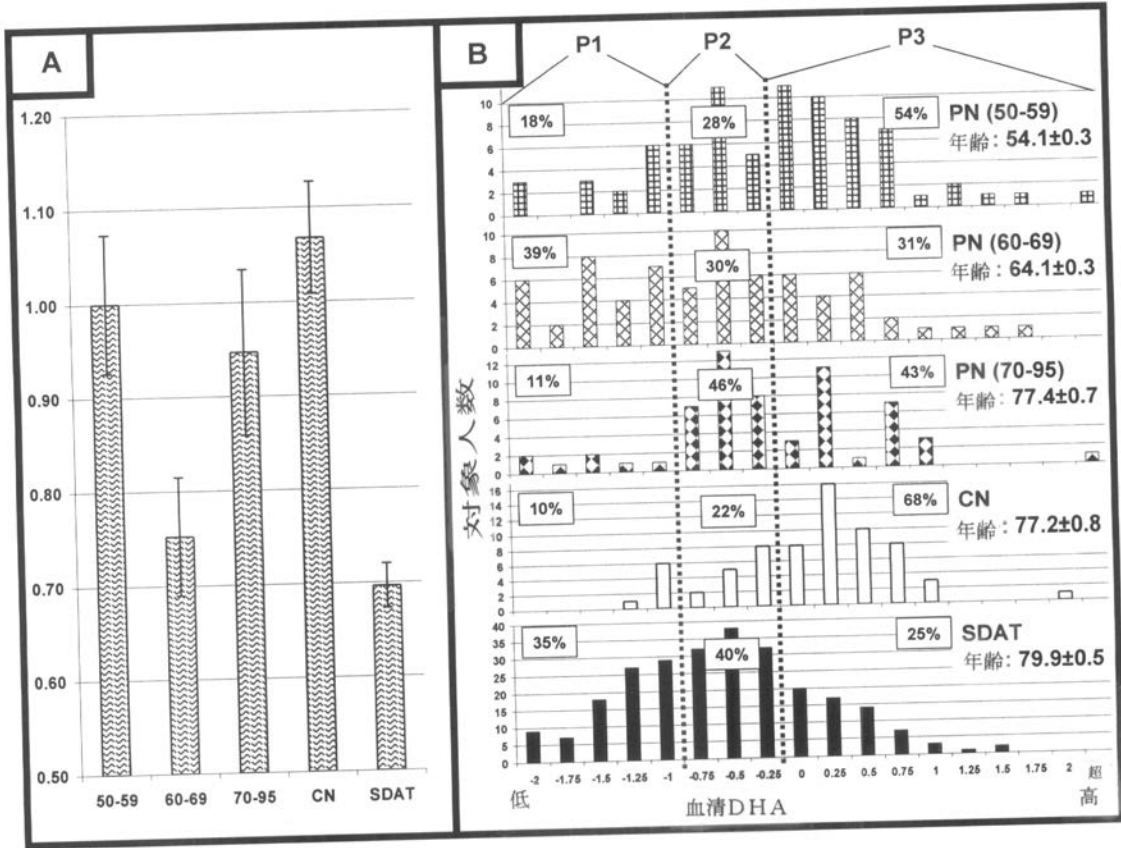


Fig. 38

【図39】

蛋白質 灰白質

男性

女性

男性

女性

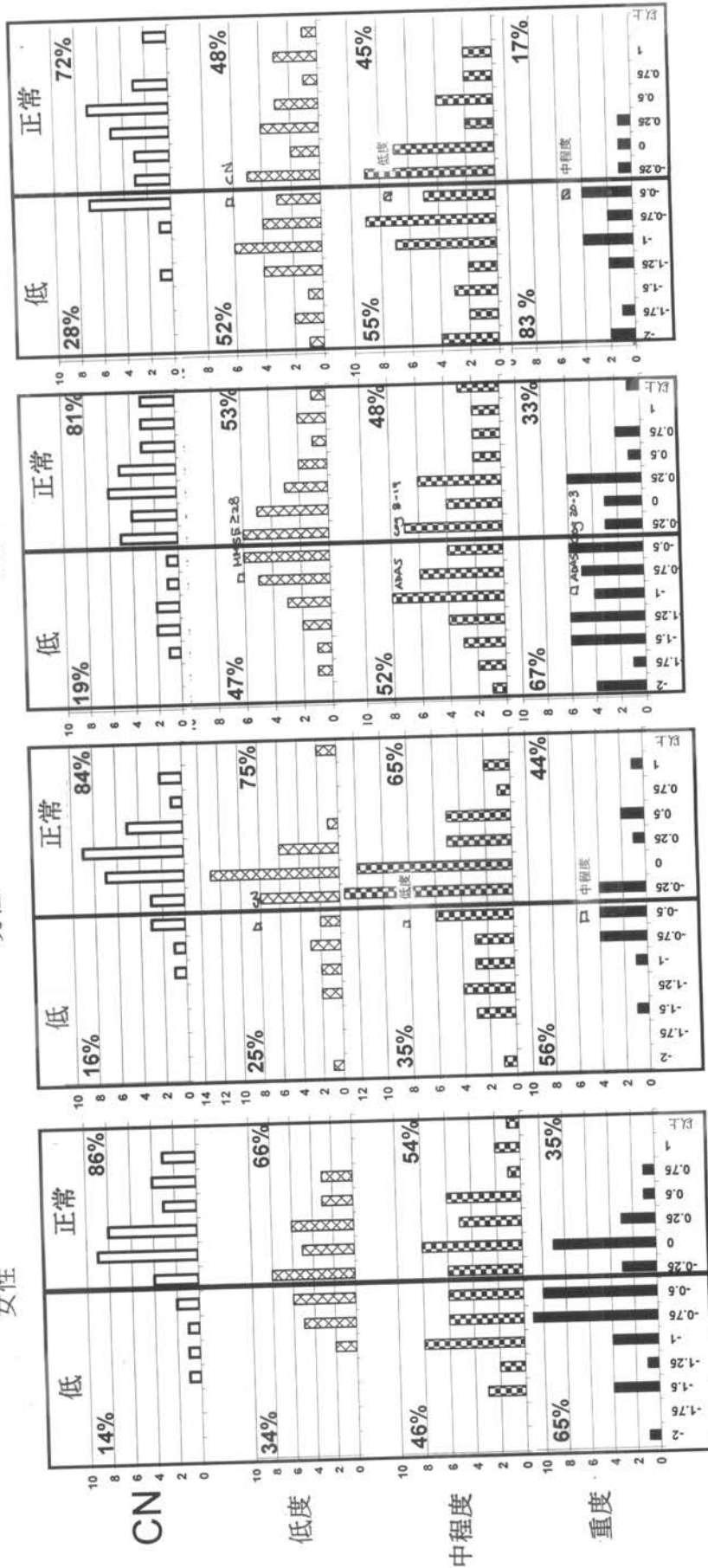


Fig. 39

## フロントページの続き

(31)優先権主張番号 60/888,883

(32)優先日 平成19年2月8日(2007.2.8)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 グッデノウェ ダイアン

カナダ国 エス7ケイ 2ビー2 サスカチュワン サスカトゥーン ピー.オー.ボックス 2  
7 0 0 5

審査官 波多江 進

(56)参考文献 国際公開第2005/047484(WO, A1)

特表2003-533672(JP, A)

特表2005-536729(JP, A)

国際公開第2005/116659(WO, A1)

国際公開第02/021139(WO, A1)

特表2004-531250(JP, A)

特表2004-532633(JP, A)

米国特許第05631168(US, A)

Lopez M F et al., High-Resolution Serum Proteomic Profiling of Alzheimer Disease Samples Reveals Disease-Specific, Carrier-Protein-Bound Mass Signatures, *Clinical Chemistry*, 2005年 8月 4日, Vol.51, No.10, pp.1946-1954MAKI UJIIE et al., Blood-Brain Barrier Permeability Precedes Senile Plaque Formation in an Alzheimer Disease Model, *Microcirculation*, 2003年, Vol.10, pp.463-470Xianlin Han et al., Plasmalogen deficiency in early Alzheimer's disease subjects and in animal models: molecular characterization using electrospray ionization mass spectrometry, *Journal of Neurochemistry*, 2001年, Vol.77, pp.1168-1180

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 33/48 - 33/98

G01N 27/62 - 27/70

JSTPlus / JMEDPlus (JDreamIII)