

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-532219

(P2007-532219A)

(43) 公表日 平成19年11月15日(2007.11.15)

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 B 10/00 (2006.01) A 6 1 B 10/00 V

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2007-507831 (P2007-507831)	(71) 出願人	307011853
(86) (22) 出願日	平成16年4月13日 (2004.4.13)		ケンブリッジ ユニバーシティー テクニカル サービスズ リミティッド
(85) 翻訳文提出日	平成18年11月21日 (2006.11.21)		イギリス国 ケンブリッジシャー州 ケンブリッジ トリニティー レーン ザ オールド スクールズ
(86) 国際出願番号	PCT/GB2004/001604	(74) 代理人	100102978
(87) 国際公開番号	W02005/099576		弁理士 清水 初志
(87) 国際公開日	平成17年10月27日 (2005.10.27)	(74) 代理人	100128048
			弁理士 新見 浩一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経認知疾患を評価するための方法

(57) 【要約】

本発明は、個人がアルツハイマー病 (AD) などの神経認知疾患を発症するリスクを評価するための方法に関する。リスクは、個人の年齢、ならびに、例えばCANTAB-PALを使用して決定される視空間学習および記憶能力、および例えばGNTを使用して決定される意味記憶についての検査スコアの分析により決定され得る。記載された方法は、認知症の初期兆候についての地域社会スクリーニングにおいて、どの個人を治療の標的とするか決定することにおいて、医療サービスの提供を計画することにおいて、および、成人における抗認知症治療の臨床試験のための濃縮されたサンプルを同定することにおいて、有用であり得る。

。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の段階を含む、個人において神経認知疾患のリスクを評価する方法；
個人に対する視空間学習能力スコアおよび意味記憶スコアを作成するために、該個人の視空間学習および記憶能力ならびに意味記憶を評価する段階、および；
該個人における神経認知疾患のリスクを、該スコアから決定する段階。

【請求項2】

個人が、任意の神経認知疾患の診断と一致する性質および重症度の神経認知異常を有しない、請求項1記載の方法。

【請求項3】

個人における神経認知疾患のリスクが、個人の年齢との組み合わせにおいてスコアから決定される、請求項1または請求項2記載の方法。

【請求項4】

個人が、神経認知疾患の決定されたリスクに基づいて、高リスクまたは低リスク分類に割り当てられる、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項5】

個人の視空間学習および記憶能力ならびに意味記憶が、2つまたはそれ以上の時間点において決定される、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項6】

個人が、2つまたはそれ以上の時間点において、最も低く決定された神経認知疾患のリスクに基づいて、高リスクまたは低リスク分類に割り当てられる、請求項5記載の方法。

【請求項7】

視空間学習および記憶能力が、対連合子学習および記憶検査を使用して評価される、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項8】

対連合子学習および記憶検査が、CANTAB-PAL検査 (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery visuospatial paired associates learning) である、請求項7記載の方法。

【請求項9】

視空間学習および記憶能力スコアが、CANTAB PALの6パターン段階におけるエラーの数である、請求項8記載の方法。

【請求項10】

意味記憶が、オブジェクトネーミング検査 (object naming test) を使用して評価される、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項11】

オブジェクトネーミング検査が、GNT検査である、請求項10記載の方法。

【請求項12】

意味記憶スコアが、GNT検査におけるエラーである、請求項11記載の方法。

【請求項13】

意味記憶がGNT検査を使用して評価され、かつ視空間学習および記憶能力がCANTAB-PAL検査を使用して評価される、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項14】

個人における神経認知疾患のリスクが、以下の式を使用して決定される、請求項13記載の方法：

$$\log \text{オッズAD}(x) = -115.742 + (4.254 \times \text{年齢}) + (6.517 \times Y) - (13.87 \times Z)、$$

式中、YはCANTAB PALの6パターン段階におけるエラー、
および、ZはGNTにおいてネーミングされる総項目 (/30)。

【請求項15】

神経認知疾患のリスクが高いとして個人を同定する段階を含む、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項16】

個人への実施のために抗認知症治療を提供する段階を含む、請求項15記載の方法。

【請求項17】

個人へ抗認知症治療を実施する段階を含む、請求項15記載の方法。

【請求項18】

実施の後に、個人の全体的な認知機能をモニターする段階を含む、請求項17記載の方法。

【請求項19】

神経認知疾患に対する予測診断アルゴリズムを作成する方法であって、以下の段階を含む方法；

サンプルにおける各々の個人に対する視空間学習能力スコアおよび意味記憶スコアを作成するために、個人のサンプルの視空間学習および記憶能力ならびに意味記憶を評価する段階、

該サンプルにおける各々の個人に対する認知帰結を決定するために、時間経過にわたってメンバーの各々の認知機能をモニターする段階、および；

個人の年齢および検査スコアを、神経認知疾患を患うリスクに関係付ける予測アルゴリズムを作成するために、該個人の各々のスコアおよび年齢を、認知帰結と関係付ける段階。

【請求項20】

個人の検査スコアおよび認知帰結が、多変量ロジスティック回帰分析によって関係付けられる、請求項19記載の方法。

【請求項21】

サンプルにおける個人が、任意の神経認知疾患の診断と一致する性質および重症度の神経認知異常を有しない、請求項19または請求項20記載の方法。

【請求項22】

個人において神経認知疾患のリスクを評価する方法であって、以下の段階を含む方法；

個人に対する視空間学習能力スコアおよび意味記憶スコアを作成するために、該個人の視空間学習能力および意味記憶を評価する段階、および；

該個人における神経認知疾患のリスクを決定するために、請求項19～21のいずれか一項記載の方法によって得られる予測アルゴリズムを、その個人の該スコアおよび年齢に適用する段階。

【請求項23】

個人が、任意の神経認知疾患の診断と一致する性質および重症度の神経認知異常を示さなくてもよい、請求項22記載の方法。

【請求項24】

神経認知疾患のリスクが高い個人の集団を同定する方法であって、以下の段階を含む方法、

個人のサンプルを同定する段階、

該サンプルにおける個人の各々に対する視空間学習能力スコアおよび意味記憶スコアを提供するために、視空間学習能力および意味記憶を評価する段階、

該スコアを使用して、該個人の各々における神経認知疾患のリスクを決定する段階、および；

神経認知疾患のリスクが高い、サンプル内の個人の集団を同定する段階。

【請求項25】

サンプルにおける個人が、任意の神経認知疾患の診断と一致する性質および重症度の神経認知異常を示さない、請求項24記載の方法。

【請求項26】

視空間学習および記憶能力が、対連合子学習検査を使用して評価される、請求項24または請求項25記載の方法。

【請求項27】

10

20

30

40

50

対連合子学習および記憶検査が、CANTAB-PAL検査 (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery visuospatial paired associates learning) である、請求項26記載の方法。

【請求項28】

視空間学習および記憶能力スコアが、CANTAB PALの6パターン段階におけるエラーの数である、請求項27記載の方法。

【請求項29】

意味記憶が、オブジェクトネーミング検査を使用して評価される、請求項24～28のいずれか一項記載の方法。

【請求項30】

オブジェクトネーミング検査が、GNT検査である、請求項29記載の方法。

【請求項31】

意味記憶スコアが、GNT検査においてネーミングされる項目の総数である、請求項30記載の方法。

【請求項32】

意味記憶が、GNT検査を使用して評価され、かつ視空間学習能力が、CANTAB-PAL検査を使用して評価される、請求項24～31のいずれか一項記載の方法。

【請求項33】

高リスク集団に、抗認知症治療を実施する段階を含む、請求項24～32のいずれか一項記載の方法。

【請求項34】

実施の後に、集団の個人の全体的な認知機能をモニターする段階を含む、請求項33記載の方法。

【請求項35】

以下の段階を含む、請求項24～32のいずれか一項記載の方法：

高リスク群の一人または複数のメンバーに、候補となる抗認知症治療を実施する段階、および；

該一人または複数のメンバーの全体的な認知機能を、集団の対照メンバーと比較してモニターする段階。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アルツハイマー病 (AD) などの神経認知低下に関連する疾患を患う特定のリスクを有する、集団における個人の同定に関する。

【背景技術】

【0002】

一般集団におけるアルツハイマー病 (AD) の有病率は、流行のレベルに達しようとしている (Hebert et al, (2003) (非特許文献1))。抗認知症薬を用いた処置は、アルツハイマー病 (AD) の初期段階における患者において最も効果的であり、従って、治療帰結を最適化するために、ADを患うリスクがある、またはその病気の最初期段階にある個人を同定することは重要である (Petersen et al, 2001 (非特許文献2) ; Petersen et al 2003 (非特許文献3) ; de Kosky, 2003 (非特許文献4))。これらの薬剤の起こり得る副作用へ曝露されないように、かつ不必要な費用を避けるために、軽度認知障害 (MCI) またはADを有しない個人を処置しないことも重要である。従って、MCIおよびADなどの神経認知疾患の正確かつ早期の診断は、費用効率的かつ治療効果的な抗認知症処置の必須条件である。

【0003】

先行研究は、エピソード記憶検査が、軽度認知障害 (MCI) およびADに対して高感度であり (Swainson et al, 2001 (非特許文献5) ; de Jager et al 2003 (非特許文献6))、これらの検査における成績の低下は、ADにおける最初期病変の部位である、側頭葉内側

10

20

30

40

50

萎縮に関連するということを示唆した (Braak and Braak, 1991 (非特許文献7); Nagy et al, 1996 (非特許文献8))。

【0004】

最近は、疑わしい (questionable) 認知症を患う患者の推定 (probable) ADへの変換 (NINCDS-ADRDA基準) は、年齢ならびに2つの神経心理学的検査測定 (CANTAB PAL (Sahakian et al., (1988) (非特許文献9))およびGraded Naming (GNT: McKenna & Warrington, (1980) (非特許文献10))(Blackwell AD et al (2004) Dement Geriatr Cogn Disord 17: 42-8) (非特許文献11))の組み合わせを使用して予測され得ると報告されている。

【0005】

ADの発病の正確な予測を、その疾患の症候を明示しない個人において提供するための、改善された神経心理学的検査が必要とされる。 10

【0006】

【非特許文献1】Hebert et al, (2003)

【非特許文献2】Petersen et al, 2001

【非特許文献3】Petersen et al 2003

【非特許文献4】de Kosky, 2003

【非特許文献5】Swainson et al, 2001

【非特許文献6】de Jager et al 2003

【非特許文献7】Braak and Braak, 1991

【非特許文献8】Nagy et al, 1996 20

【非特許文献9】Sahakian et al., (1988)

【非特許文献10】McKenna & Warrington, (1980)

【非特許文献11】Blackwell AD et al (2004)

【発明の開示】

【0007】

本発明者らは、神経心理学的検査の、特にCANTAB PALなどの視空間学習および記憶検査ならびにGNTなどの意味記憶検査の、ある種の組み合わせが、認知低下または神経認知疾患もしくは異常を示す臨床的診断を有しない健康な個人において、ADのリスクを正確に予測するために使用され得ると認識した。

【0008】 30

本発明の1つの局面は、個人における神経認知疾患のリスクを評価する方法を提供し、以下の段階を含む；

その個人に対する視空間学習および記憶能力スコアならびに意味記憶スコアを作成するために、該個人の視空間学習および記憶能力ならびに意味記憶を評価する段階、および；
該個人における神経認知疾患のリスクを、該スコアから決定する段階。

【0009】

個人は、正常な認知機能 (すなわち、MMSEなどの標準的検査によって、正常または障害なしとして分類される認知機能) を有し得、または疑わしい認知症、軽度認識障害、加齢性記憶障害、軽度神経認知疾患、もしくは0.5の臨床的認知症評価 (Clinical Dementia Rating) (CDR) などの軽度な臨床的障害を有し得る。 40

【0010】

認知機能が正常または障害なしとして分類される個人は、神経認知疾患または障害の診断と一致する性質および重症度の神経認知異常を示さない可能性がある。言い換えれば、その個人は、例えば、疑わしい認知症、認知症、軽度認識障害、加齢性記憶障害、軽度神経認知疾患、AD、またはその他の神経認知疾患に対する、任意の神経精神医学的診断基準を満たさない。例えば、正常な神経認知機能を有する個人は、0の臨床的認知症評価 (CDR) を有する可能性がある。本発明のいくつかの態様において、認知機能が正常として分類される個人は、自覚的記憶喪失または他覚的記憶喪失 (標準検査によって定義される) などの、神経変性状態または認知症の任意の顕在的または臨床的に認識可能な症候を示さない可能性がある。

【 0 0 1 1 】

神経精神医学的診断基準は、例えば、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (改訂)、American Psychiatric Association (2000) American Psychiatric Publishing Inc (DSM-IV-TR)において提示される。神経精神医学的基準は、アルツハイマー型の認知症（参照：294.1x p154-158; DSM IV-TR）および加齢性認知低下（参照：780.99 p740; DSM IV-TR）に対する基準を含む。

【 0 0 1 2 】

好ましい態様において、本明細書において記載されるような評価に適した個人は、神経認知疾患または障害の診断と一致する性質および重症度の神経認知異常を示さず、従来の検査基準を使用して正常として分類される認知機能のレベルを有する。

10

【 0 0 1 3 】

神経認知疾患のリスクは、個人が、評価後、例えば12、24、32、36、または48ヶ月の所定の期間内に、神経認知疾患または異常を患うかまたは診断されるリスクまたは確率、例えば、個人が推定AD (pAD) と診断されるリスクまたは確率を含む。

【 0 0 1 4 】

pADの診断は、例えば、NINCDS-ADRDA基準を使用して、またはアルツハイマー型認知症の診断は、DSM IV基準もしくは同様に許容される基準（例えば、ICD - 10; 参照文献を参照されたい）を使用して、なされ得る。

【 0 0 1 5 】

本方法に従って評価される個人は、神経認知疾患の決定されたリスクまたは確率に従って、高または低リスク分類に割り当てられ得る。閾値よりも高い、神経認知疾患または異常を患う確率を有する個人は、高リスクとして分類され得る。例えば、個人は、確率が0.05よりも高い場合は、高リスクとして分類され得、または確率が0.05よりも低い場合は、低リスクとして分類され得る。

20

【 0 0 1 6 】

高リスクとして分類される個人は、認知機能の高められたモニタリングを受け得、かつ/または抗認知症処置に対して評価され得る。

【 0 0 1 7 】

いくつかの態様において、個人の視空間記憶および学習能力ならびに意味記憶は、単一の時間点において決定され得る。他の態様において、個人の視空間記憶および学習能力ならびに意味記憶は、2つまたはそれ以上の時間点において決定され得る。適した時間点は、例えば、1、2、3、もしくは4年、またはそれ以上離れ得る。2つまたはそれ以上の時間点において高リスクとして同定される個人は、特に高リスクとして分類され得る。言い換えれば、個人は、2つまたはそれ以上の時間点において決定される最も低いリスクに基づいて、高または低リスク分類に割り当てられる。

30

【 0 0 1 8 】

視空間記憶および学習能力は、好ましくは、対連合子学習検査を使用して評価される。対連合子学習検査の様々な型が、当技術分野において公知である。好ましい態様において、Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB: Cambridge Cognition Ltd, Cambridge UK)視空間対連合子学習 (PAL) 検査が使用され得る (Sahakian et al . (1988) Brain 111: 695-718)。

40

【 0 0 1 9 】

CANTAB PALは、ディスプレイ上のボックスの1、2、3、6、または8パターンの逐次表示に関する。次いで、各々のパターンが表示部の中心に提示され、被験者は、そのパターンが以前に見られたボックスを触るように要求される。すべての反応が正しい場合に、検査は次の段階に移動する；間違った反応により、すべてのパターンがそれらの元の位置に再表示されることになり、別の想起フェーズが続く。タスクは、すべてのパターンが正しくは配置されなかった場合、10回の提示および想起フェーズの後に、終了する。検査は、例えば、通過した段階の数などを含む、様々な様式でスコア化され得る。好ましくは、検査は、6パターン段階においてなされるエラーの数によってスコア化される。

50

【0020】

視空間記憶および学習能力は、抽象的刺激または抽象的に見えるように変形された非抽象的刺激を用いた、記憶または認識記憶検査を使用して評価されてもよい。多くの適した検査が、当技術分野において公知である。

【0021】

様々な意味記憶検査が、当技術分野において公知である。好ましい態様において、段階的ネーミング検査、例えば、GNT (McKenna P, Warrington EK (1980) J Neurol Neurosurg Psychiatry 43:781-8)が使用され得る。オブジェクトネーミングのその他の検査（例えば、Boston Naming Test）もまた、採用され得る。

【0022】

典型的な意味ネーミング検査において、被験者は、一連の画像（例えば、絵、写真、または図面）、例えば、10、20、30、40、50、60、70またはそれ以上の図面などを示される。被験者は、その画像を同定する（すなわち、各々の画像が示すものをネーミングする）ように求められ、彼らの反応が記録される。ネーミングされた項目の総数は、検査に対するスコアに相当する。

【0023】

個人の年齢は、神経認知疾患のリスクを決定するために、意味記憶および視空間学習/記憶能力における検査スコアとともに分析され得る。

【0024】

認知疾患のリスクは、予測モデルを使用して、個人の検査スコアおよび年齢から決定され得る。

【0025】

適した予測モデルは、認知疾患、特にADなどの神経認知疾患の発病に対して、時間経過にわたってその後モニターされる個人のサンプルの視空間学習/記憶能力スコアおよび意味記憶スコアから作成され得る。

【0026】

予測AD診断アルゴリズムまたはモデルを作成する方法は、以下の段階を含み得る；
サンプルの各々のメンバーに対する視空間学習および記憶能力スコアならびに意味記憶スコアを作成するために、個人のサンプルの視空間学習能力および記憶ならびに意味記憶を評価する段階、および；
該メンバーの各々に対する認知帰結を決定するために、時間経過にわたって該メンバーの各々の認知機能をモニターする段階、および；
該検査スコアおよび年齢を、個人がその後認知疾患を患うオッズ（および/または確率）に関係付ける予測アルゴリズムを作成するために、該個人の各々のスコアおよび年齢を、認知帰結と関係付ける段階。

【0027】

次いで、個人は、前述のように個人に対する視空間学習能力スコアおよび意味記憶スコアを作成することによって；かつ、

該個人における神経認知疾患のリスクを決定するために、予測アルゴリズムを個人のスコアおよび年齢に適用することによって、
神経認知疾患のリスクに対して評価され得る。

【0028】

好ましい態様において、個人は、任意の神経認知疾患の診断と一致する性質および重症度の神経認知異常を示さない可能性がある（すなわち、個人は、前述の標準検査を使用して正常として分類される神経認知機能を有し得る）。

【0029】

いくつかの態様において、サンプルに対する検査スコアおよび帰結は、個人がその後、例えば、ADまたはMCIなどの神経認知疾患といった、認知疾患を患うリスク（および/または確率）を定義する回帰式を作成するために、多変量ロジスティック回帰分析を使用して、例えばフォワード（forward）「尤度比」法または判別関数分析を使用して、好まし

10

20

30

40

50

くは、年齢を共変量として使用して、分析され得る。推定ADは、例えば、NINCDS-ADRDA、DSM-IV、ICD-10、または同様の許容される基準を使用して、診断され得る。

【0030】

視空間学習および記憶能力がCANTAB PALを使用して評価され、かつ意味記憶がGNTを使用して評価される好ましい態様において、認知疾患のリスクは、個人の年齢、ならびにCANTAB PALの6パターン段階におけるエラーの数およびGNTにおいてネーミングされる項目の総数に対する検査スコアを、共変量として採用する回帰式を使用して、決定され得る。例えば、評価される個人における神経認知疾患の発病の確率は、以下の式を使用して検査スコアから決定され得る。

【0031】

$$\log \text{ オッズ AD}(x) = -115.742 + (4.254 \times \text{年齢}) + (6.517 \times Y) - (13.87 \times Z)$$

【0032】

式中、YはCANTAB PALの6パターン段階におけるエラー、および；ZはGNTにおいてネーミングされる総項目（/30）を表す。

【0033】

AD発病のオッズは e^x 、およびAD発病の確率は $e^x / (1+e^x)$ である。

【0034】

方法は、個人を、神経認知疾患の発病に対して高リスクのカテゴリーにあるとして同定する段階をさらに含み得る。前述のように、個人は、AD発病の確率が所定の閾値、例えば0.05、よりも高い場合に、高リスクとして分類され得る。

【0035】

本発明の方法を使用して高リスクとして同定される個人は、抗認知症処置に対して、標的化され得る、または優先され得る。適した抗認知症治療は、個人への実施のために提供され得る。

【0036】

特に、本明細書において記載される方法を使用して高リスクとして同定される個人は、抗認知症処置のための処置試験に含まれ得る（すなわち、「豊富なサンプル」の一部を形成し得る）。

【0037】

いくつかの態様において、方法は、本明細書において記載される方法を使用して神経認知疾患のリスクがあるとして同定される個人に、抗認知症治療を実施する段階を含み得る。抗認知症治療は、例えば、コリンエステラーゼ阻害剤、スタチン、NMDAアンタゴニスト、アミロイド治療、抗炎症剤、エストロゲン、抗酸化物質、アンパカイン、ヌートロピック、セクレターゼ阻害剤、ビタミン治療、またはその他のグルタミン酸受容体モジュレーターの適用を含み得る。

【0038】

本発明の方法は、スクリーニングプログラム、特に、任意の神経精神医学的診断基準を満たさず、かつ他覚的または自覚的な記憶喪失などの、神経変性または認知症の、認識された臨床的に有意な症候を有しない、集団の健康なメンバーをスクリーニングすることにおいて、有用であり得る。

【0039】

個人は、以下の段階を含む方法によって、抗認知症処置に対して評価され得る；

視空間学習および記憶能力スコアならびに意味記憶スコアを提供するために、個人の視空間学習および記憶能力ならびに意味記憶を評価する段階、および；

該スコアを使用して、該個人における神経認知疾患の確率を決定する段階、

神経認知疾患の高リスクを有する個人が、抗認知症処置に対する候補となる段階。

【0040】

評価に適した個人は、より詳しく前述されるように、臨床的神経認知障害を有さない、または軽度の臨床的障害を有する可能性がある。

【0041】

10

20

30

40

50

好ましくは、個人は、臨床的神経認知障害を有さず、かつMMSE検査などの標準的検査によって定義されるような正常な神経認知機能を有する。

【0042】

本発明の方法は、例えば、抗認知症治療の試験のために、高リスクの個人の「豊富な」集団を同定することにおいて、特に有用であり得る。

【0043】

本発明の別の局面は、以下の段階を含む、神経認知疾患のリスクが高い個人の集団を同定する方法を提供する、

個人のサンプルを同定する段階、

該サンプルにおける個人の各々に対する視空間学習および記憶能力スコアならびに意味記憶スコアを提供するために、視空間学習および記憶能力ならびに意味記憶を評価する段階、

該スコアを使用して、該個人の各々における神経認知疾患のリスクを決定する段階、および；

神経認知疾患のリスクが高い、サンプル内の個人の集団を同定する段階。

【0044】

サンプルは、臨床的認知障害を有しない、または疑わしい認知症、軽度認識障害、加齢性記憶障害、軽度神経認知疾患、もしくは0.5の臨床的認知症評価(CDR)などの軽度臨床的障害を有する個人を含み得るか、または個人からなり得る。

【0045】

いくつかの好ましい態様において、サンプルは、非臨床的サンプルであり、かつ任意の神経認知疾患の診断と一致する性質および重症度の神経認知異常を示さない可能性がある個人からなり得る。個人は、全スケールIQに対して評価され得、かつ認知症、鬱、および自覚的または他覚的記憶病状(complaints)を含む、神経認知疾患に対してスクリーニングされ得る。これらの状態を伴う個人は、サンプルから除外され得る。

【0046】

リスクが高いとして同定される集団における個人は、前述のように、抗認知症治療を用いて処置され得る。個人の認知機能は、処置の後にモニターされ得、神経認知疾患の任意のその後の発病が決定され得る。

【0047】

ADまたはMCIなどの神経認知疾患の発病は、例えば、MMSE検査(Folstein MF et al J P sychiatr Res 1975; 12:189-198)を使用して、1、2、3、4、またはそれ以上の時間点において、該実施の後で該メンバーの全体的な認知機能を定期的にモニターすることによって決定され得る。

【0048】

前述のように、本発明の方法は、抗認知症薬の試験のために患者コホートを同定することにおいて、特に有用であり得る。想定される抗認知症治療は、神経認知疾患のリスクが高いとして同定される集団内の個人に実施され得、かつその後の認知機能は、想定される治療を受けなかった、神経認知疾患のリスクが高いとして同定される集団内におけるその他の個人の対照群と比較してモニターされ得る。

【0049】

対照群(例えば、活性抗認知症薬を受けなかった高リスクの個人)と比較した認知機能における改善は、想定される薬剤が有益な効果を有することを示し得る。

【0050】

ここで、本発明の局面は、実例によってかつ非限定的に、以下に記載される添付の図および実験例証を参照して、例示されるだろう。さらなる局面および態様は、当業者にとって明確になるであろう。

【0051】

本明細書において述べられるすべての文書は、参照により本明細書に組み入れられる。

【0052】

10

20

30

40

50

表1は、低リスクおよび高リスク群のベースライン特性を示す（1回訪問予後）。

【0053】

表2は、帰結に対する、1回のV1のみに基づく予後を示す。

【0054】

表3は、帰結に対する、V1およびV2に基づく予後を示す。

【0055】

実験

方法

被験者：評価および包含基準

155人の健康で60歳を超える地域社会に暮らすボランティアは、彼らの健康、記憶、および思考が、彼らの同輩のそれと比べて良好であると考える人について、会議やラジオ広告を介して募集された（de Jager et al, 2002）。認知症、鬱、全スケールIQ、および自覚的記憶病状に対するスクリーニングは、研究に対する包含および除外基準と同様に、以前に記載されている（Blackwell et al (2004)前記）。病歴および検診、投薬、喫煙、アルコールおよび飲料摂取、ならびにビタミン補給剤の使用も、文書化された。倫理的承認は、Central Oxford Research Ethics Committeeから与えられた。インフォームドコンセントは、すべての検査に対して、すべての参加者から得られた。神経心理学的評価は、スクリーニング訪問から独立して実施された。

【0056】

神経心理学的バッテリーは、ベースライン（訪問1）および2年間隔でさらに2回（訪問2および3）において実施された。神経心理学的バッテリーは、認識および想起に対して、言語および視覚学習材料の両方を使用する検査を用いて、エピソード記憶に焦点を合わせデザインされた。検査は、以前に記載されたもの（de Jager et al, 2002）に加えて、Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB, Cambridge Cognition Ltd, Cambridge UK)による視空間対連合子学習（PAL）および意味記憶に対する段階的ネーミング検査（Graded Naming Test）を含んだ。PALは、記憶に対する6項目のセット、完了した試験の数およびエラーの数でスコア化された。

【0057】

訪問3の後、被験者は、老年病専門医（MB）および研究心理学者（CdJ）によって、診断のために臨床的に検査された。患者は、訪問3において、少なくとも1つの記憶検査において年齢に対する標準値（norm）よりも1.5 SD低いスコアを得、ベースラインから記憶成績における低下のある程度の証拠を示し、顕性脳血管疾患または認知症の症候を有さず、かついまだに地域社会において機能している場合に、MCIとして分類された。

【0058】

予後指標/リスク分類

回帰式は、所定の年齢ならびにPALおよびGNT成績スコアの個人が、32ヶ月以内に推定AD（pAD）の診断を受けることとなるオッズ（および/または確率）（「転換確率（conversion probability）」）を推定するために構築された。

【0059】

回帰式は以下のとおりである：

【0060】

$$\log \text{オッズ AD}(x) = 115.742 + (4.254 \times \text{年齢}) + (6.517Y) - (13.87Z)$$

【0061】

式中、YはCANTAB PALの6パターン段階におけるエラー、およびZはGNTにおいてネーミングされた総項目（/30）を表す。

【0062】

この項を累乗することは（ e^x ）、個人がADを発症するオッズを与える。個人が次の32ヶ月以内に推定ADの診断を受けることとなる予測確率は、次いで、以下の式を使用して計算され得る：

$$\text{ADの確率} = e^x / (1 + e^x)。$$

【0063】

分析のおよび統計的手順

各々の検査から選択された測定は、評価するためにその検査が使用されている心理学的機能に、最も重くかつ特定の荷重するとみなされる測定であった。

【0064】

群平均の間の差は、必要に応じて、一元配置ANOVAまたはノンパラメトリックKruskal-Wallis ANOVAを使用して、統計的有意性に対して検査された。非変換スコアは、表1に提示される。非対称を減らし、かつ分散を安定させるために、いくつかのデータは、パラメトリック分析に先行して再表現された（レイテンシー（latencies）に対して（ $x = \log_{10}(y)$ ）；プロポーション（proportions）に対して（ $x = 2 \times \arcsine y$ ））。

10

【0065】

ステップワイズ（stepwise）、フィードフォワード（feed-forward）ロジスティック回帰分析（尤度比法を使用）は、SPSSバージョン10を使用して行なわれた（24 SPSS Inc: SPSS for Windows, version 10.0, Chicago）。

【0066】

アルゴリズムは、非臨床的サンプルにおける個人のスコアに適用された；0.05より大きい転換確率は、「高リスク」（HR）とみなされ、スコアが0.05より小さい転換確率を生成する個人は、「低リスク」（LR）とみなされた。

【0067】

試験デザイン/医療サービス計画/地域社会スクリーニングの目的に対する、モデルの使用の異なる手段を評価するために、両方の1つの時間点のみ（訪問1（V1））における評価に基づいて、および1~2年間隔で分けられた2つの時間点（V1およびV2）における評価の調和した結果に基づいて、モデル（例えば、予測値および相対リスク）の予後的実用性について考慮がなされる。2つの時間点に基づいて予後を考慮することにより、本発明者らは、偽陽性リスク分類の可能性を減らすことを目的とした。

20

【0068】

統計分析

神経心理学的検査結果は、SPSS 11.0ソフトウェアを用いて分析された。相対リスク計算および関連する信頼区間は、M.J. GardnerおよびBritish Medical Journalによって作成された「Confidence Interval Analysis」ソフトウェアを使用して生成された。非対称を減らし、かつ分散を安定させるために、データは、必要に応じて、パラメトリック分析に先行して変換された。

30

【0069】

結果

ベースラインの4年後の臨床的状況

元の155人の被験者のうち、9人の参加者は研究から離脱し、5人は神経精神医学的帰結の評価に先行して死亡した；これらの個人のデータは、本分析から除外される。残りの141人の被験者のうち、25人は、健忘MCIに対する診断基準を満たし（Petersen, 2001）、そのうちの1人は診断され、訪問3に先行して死亡した。2人の参加者は、推定AD（NINCDS-AD RDA）を発症し、4人の被験者は、血管性認知障害と診断されており、かつ110人の患者は、任意の神経精神医学的診断基準を満たさなかった。1人のさらなる被験者のデータは、高いベースラインの鬱評定および後の訪問からの欠損値のため、分析から除外される。

40

【0070】

「高」および「低」リスク個人の同定

V1のみにおけるPAL、GNT、および年齢に基づいて、18人の個人（サンプルの12.8%）は、「高リスク」予後評価を受けた。これらの個人のうち、10人（サンプルの7.1%）は、彼らの次なる評価において調和する「高リスク」予後評価を受けることとなった。

【0071】

表1は、低および高リスク群のベースラインの臨床的および人口統計学的特性を示す。NART推定IQ、情緒的状況（affective status）（GDS）に関しても、とりわけ、MMSEによっ

50

て測定されるような全体的な認知機能のレベルに関しても、HR群とLR群との間には有意差はなかったので（図1Aを参照されたい）、予後群は、これらの標準的な臨床的指標に基づいて弁別可能ではなかったことが示唆される。年齢は、予後モデルにおける重要な因子なので、HR群がLR群よりも有意に年長であったことは、全く驚くべきことではない。

【0072】

「高」対「低」リスク群における24ヶ月にわたるその後の認知低下

図1Bは、24ヶ月にわたるMMSEスコアにおける平均変化によって指標化される、HR群およびLR群（ベースラインのみ予後）における全体的な認知機能における低下を示す。ベースライン訪問のみからのスコアに基づいて高リスクであると決定された個人は、24ヶ月にわたるMMSEスコアにおける変化によって指標化される全体的な認知機能において、有意にさらなる悪化を示した（ $F_{1,134} = 7.21, p < 0.01$ ）。

10

【0073】

低および高リスク群におけるベースラインの4年後の診断帰結

臨床的状況の予測法（predictor）としてのモデルの有効性を評価するために、「認知症型」（すべてのMCIおよびAD症例を含む群）または「非認知症型」（すべてのその他の帰結を含む群）のいずれかとして分類される帰結を用いて、2×2分割表が構築された（表2/3を参照されたい）。共変量は、V1のみに基づく（表2）か、またはV1およびV2に基づく（表3）、予後リスク分類（LR/HR）であった。

【0074】

V1のみに基づく予後は、特異度の高い度合い（95.6%）を有したが、「認知症型」に対する比較的中程度の感度を有した（48.14%）；付随的な（incident）MCI/AD症例の48%は、正しく予測された。MCIが、比較的短い期間においてADへと転換することとなる個人、および、転換しないかまたは転換に非常に長い時間がかかるかのいずれかの他の個人の両方からなる、不均質な群であるということが以前に示されているので（Larrieu et al., 2003; Ritchie et al., 2001）、感度のこのレベルは、驚くべきことではない。検査は、5症例において、偽陽性予後を生成した。両方の付随的なAD症例が正しく予測されたことは、注目に値する。

20

【0075】

これらのデータの相対リスク分析は、「高リスク」ベースライン予後評価を受ける個人が、「低リスク」予後評価を受ける個人と比べ、（4年後に）MCI/AD基準を満たすこととなる可能性が6.29（CI 95% 3.56~11.1）倍高いことを示した。

30

【0076】

V1およびV2に基づく予後は、偽陽性予後を除外する、より慎重な指標を提供する。10症例が、これらの基準によって高リスク予後評価を受け、かつこれらすべての症例が、その後MCI/AD状況を満たした。両方のAD症例が予測される。相対リスク分析は、（V1およびV2の両方において）「高リスク」予後評価を受ける個人が、V1およびV2のどちらかまたは両方において「低リスク」予後評価を受ける個人と比べ、MCI/AD基準を満たすこととなる可能性が7.65（CI 95% 4.91~11.9）倍高いことを示した。

【0077】

本研究は、非臨床的地域社会サンプルにおいて、健忘MCIまたはADに対する基準を満たすのに十分な重症度の神経認知疾患の発病を予測することにおける、神経心理学的的方法論の実用性を研究した。

40

【0078】

結果は、診断評価に4年先行して、（その後のMCI/ADの）「高リスク」として分類されるこの非臨床的サンプルのサブセットを明らかにした。すべてのこれらの個人が、地域社会から、かつ彼らが、自分の健康、記憶、および思考が彼らの同輩のそれと比べて良好であると考えることに基づいて募集されたということを考えれば、この結果は、それ自体において注目に値する。これは、高感度検査によって宣告された、より悪い他覚的記憶成績が、自覚的記憶病状に、ある期間先行し得ることを示す。

【0079】

50

重要なことに、「高リスク」として分類される個人は、任意の予期せぬ人口統計学的因子において、「低リスク」の個人と異ならなかった。ベースラインにおいて「高リスク」として分類される個人は、「低リスク」として分類される個人よりも、その後の認知低下の有意に高い程度を明示することが見出された。この結果は、この分類方法が、認知低下を告知することにおいて有益であることを示唆する。

【0080】

ベースラインの4年後の診断分類は、25人の個人が、健忘MCIに対する基準を満たすまで進行し、2人の個人が、ADに対する基準を満たした（両方の付随的なAD症例は、ベースラインにおいて正確に予測された）ことを明らかにした。リスク分類は、高い程度の特異度を有して、MCI/AD診断を予測することが見出された；2つの連続した「高リスク」分類を受けた10人の被験者のすべてが、V3の後にMCI/AD基準を満たすこととなったことは特に重要である。この結果は、認知低下を予測することにおけるより高い程度の正確度が、1回の評価のみの結果よりも、むしろ2つの時間点における神経認知評価の結果を考慮することによって達成され得ることを示唆する。従って、MCI診断の安定性は、MCIを患うとして個人を分類する際に、2つの調和的な神経心理学的評価の結果が考慮されるべきであることを規定することによって、増大され得る。

10

【0081】

本結果は、視空間連合学習およびネーミングの他覚的に規定される記憶障害が、認知低下の告知に不可欠な自覚的記憶病状に先行し得ることを示す。従って、これらの能力の検査は、MCIまたはADなどの神経認知疾患のリスクがある、またはMCIまたはADなどの神経認知疾患にかかりやすい個人を同定することにおいて有用であり得る。

20

【0082】

参考文献

- Arnaiz E, Almkvist O (2003) *Acta Neurol Scand Suppl* 179:34-41.
- Artero S, Ritchie K (2003) *Aging Ment Health* 7:251-8.
- Birks JS, Harvey R (2003) *Cochrane Database Syst Rev*:CD001190.
- Blackwell AD et al (2004): *Dement Geriatr Cogn Disord* 17:42-8.
- Braak H, Braak E (1991) *Acta Neuropathol (Berl)* 82:239-59.
- Budge M, et al (2000) *Ann N Y Acad Sci* 903:407-10.
- Buschke H et al (1999) *Neurology* 52:231-8. 10
- Busse A et al (2003) *Acta Neurol Scand* 108:71-81.
- Cahn DA et al (1996) *Arch Clin Neuropsychol* 11:529-39.
- Chandler LE et al (2003) *Biochemistry* 42:5508-14.
- Darby D et al (2002) *Neurology* 59:1042-6.
- De Jager CA et al (2002) *Psychol Med* 32:483-91.
- De Jager CA et al (2003) *Psychol Med* 33:1039-50.
- DeKosky S (2003) *Alzheimer Dis Assoc Disord* 17 Suppl 4:S99-104.
- Flicker C et al (1991) *Neurology* 41:1006-9. 20
- Bennett DA et al (2002) *Neurology*; 59 (2):198-205.
- Folstein MF et al (1975) *J Psychiatr Res* 12:189-98.
- Geldmacher DS et al (2003) *J Am Geriatr Soc* 51:937-44.
- Graham NL et al (2004) *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:61-71.
- Hebert, LE et al *Archives of Neurology* August 2003; 60 (8): 1119 - 1122.
- Kosky N (2002) *J Psychopharmacol* 16:181-2. 30
- Larrieu S et al (2002) *Neurology* 59:1594-9.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34:939-944
- McKeith IG et al (2003) *Clin Neuropsychiatry* 8:46-57.
- McKenna P, Warrington EK (1980) *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43:781-8. 40

- Nagy JI et al (1996) Brain Res 717:173-8.
 Perry RJ et al (2000) Neuropsychologia 38:252-71.
 Petersen RC et al (1999) Arch Neurol 56:303-8.
 Petersen RC et al (2001) et al Arch Neurol 58:1985-92.
 Petersen R et al (2001b) Neurology 56:1133-42.
 Petersen RC (2003) Nat Rev Drug Discov 2:646-53.
 Ritchie K et al (2001) Neurology 56(1):37-42.
 Rosler M, Frey U (2002) Fortschr Neurol Psychiatr 70:78-83.
 Royall DR et al (1998) J Neurol Neurosurg Psychiatry 64:588-94.
 Sahakian BJ, Owen AM (1992) J R Soc Med 85:399-402.
 Solomon PR, Pendlebury WW (1998) Fam Med 30:265-71.
 Swainson R et al (2000) Neuropsychologia 38:596-612.
 Swainson R et al (2001) Dement Geriatr Cogn Disord 12:265-80.
 Tian J et al (2003) J Neurol Neurosurg Psychiatry 74:433-8.
 Wentzel C et al (2000) Neuroepidemiology 19:186-93

10

20

【 0 0 8 3 】

【 表 1 】

	訪問1 分類		p
	低リスク (122)	高リスク (18)	
年齢	73.67 (0.56)	81.13 (0.71)	<0.01
NART IQ	118.28 (0.79)	115.82 (2.32)	>0.05
GDS	4.31 (0.34)	5.76 (0.95)	>0.05
MMSE	28.55 (0.13)	28.06 (0.41)	>0.05

30

40

【 0 0 8 4 】

【表 2】

		診断帰結		5
検査予後	認知症型	非認知症	総計	
高リスク	13	5	10 72.22 (陽性適中率)	
低リスク	14	108	15 88.52 (陰性適中率)	10
	48.14 (感度)	95.57 (特異度)		

【0085】

【表 3】

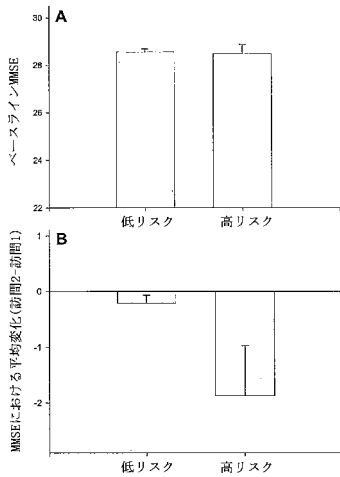
		診断帰結		
検査予後	認知症型	非認知症	総計	
高リスク	10	0	100 (陽性適中率)	20
低リスク	17	113	92 86. (陰性適中率)	30
	37.03 (感度)	100.00 (特異度)		

【図面の簡単な説明】

【0086】

【図 1】低および高リスク群における個人の Mean Baseline Mini Mental-State Examination (MMSE) スコア (1回訪問予後) (図 1A)、および 1回目と 2回目の訪問の間の MMSE における平均変化 (図 1B) を示す図である。 40

【 図 1 】



【 手続補正書 】

【 提出日 】平成18年12月14日(2006.12.14)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】全文

【 補正方法 】変更

【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

以下の段階を含む、方法：

個人の視空間学習および記憶能力を評価する段階、個人の意味記憶能力を評価する段階、個人に対する視空間学習および記憶能力スコアを作成する段階、個人に対する意味記憶能力スコアを作成する段階、ならびに、視空間学習および記憶能力スコアおよび意味記憶能力スコアを使用して、該個人における神経認知疾患のリスクを決定する段階。

【 請求項 2 】

個人が、任意の神経認知疾患の診断と一致する性質および重症度の神経認知異常を有しない、請求項1記載の方法。

【 請求項 3 】

個人における神経認知疾患のリスクの決定が、個人の年齢にさらに基づく、請求項1記載の方法。

【 請求項 4 】

個人を、神経認知疾患の決定されたリスクに基づいて、高リスク個人または低リスク個人に分類する段階をさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項 5】

個人の視空間学習および記憶能力ならびに意味記憶能力が、2つまたはそれ以上の時間点において決定される、請求項1記載の方法。

【請求項 6】

個人を、2つまたはそれ以上の時間点において、最も低く決定された神経認知疾患のリスクに基づいて、高リスク個人または低リスク個人に分類する段階をさらに含む、請求項5記載の方法。

【請求項 7】

視空間学習および記憶能力の評価において、対連合子学習および記憶検査を利用する、請求項1記載の方法。

【請求項 8】

対連合子学習および記憶検査が、CANTAB-PAL検査である、請求項7記載の方法。

【請求項 9】

視空間学習および記憶能力スコアが、CANTAB PAL検査の6パターン段階におけるエラーの数である、請求項8記載の方法。

【請求項 10】

意味記憶能力の評価において、オブジェクトネーミング検査 (object naming test) を利用する、請求項1記載の方法。

【請求項 11】

オブジェクトネーミング検査が、GNT検査である、請求項10記載の方法。

【請求項 12】

意味記憶能力スコアが、GNT検査においてなされたエラーの数に基づく、請求項11記載の方法。

【請求項 13】

意味記憶能力の評価においてGNT検査を利用し、かつ視空間学習および記憶能力の評価においてCANTAB-PAL検査を利用する、請求項1記載の方法。

【請求項 14】

個人における神経認知疾患のリスクの決定において、以下の式を利用する、請求項13記載の方法：

$$\log \text{ オッズAD}(x) = -115.742 + (4.254 \times \text{年齢}) + (6.517 \times Y) - (13.87 \times Z)、$$

式中、YはCANTAB PALの6パターン段階におけるエラーの数、

および、ZはGNTにおいてネーミングされた総項目数を30で割ったもの。

【請求項 15】

神経認知疾患を有する高いリスクを有するとして個人を同定する段階、または神経認知疾患を有するとして個人を診断する段階を含む、請求項1記載の方法。

【請求項 16】

個人への実施のために抗認知症治療を提供する段階をさらに含む、請求項15記載の方法。

【請求項 17】

個人へ抗認知症治療を実施する段階をさらに含む、請求項15記載の方法。

【請求項 18】

抗認知症治療を実施した後に、個人の全体的な認知機能をモニターする段階をさらに含む、請求項17記載の方法。

【請求項 19】

以下の段階を含む方法：

多数の個人の視空間学習および記憶能力を評価する段階、

個人の意味記憶能力を評価する段階、

個人に対する視空間学習および記憶能力スコアを作成する段階、

個人に対する意味記憶能力スコアを作成する段階、

個人に対する認知帰結を決定するために、一定期間にわたって個人の認知機能をモニタ

—する段階、および、

対象の神経認知疾患を患うリスクを決定する予測アルゴリズムを作成するため、または、対象を神経認知疾患を有するとして診断するために、個人の視空間学習および記憶能力スコア、意味記憶能力スコア、および年齢を、認知帰結と関係付ける段階。

【請求項20】

個人の検査スコアおよび認知帰結が、多変量ロジスティック回帰分析によって関係付けられる、請求項19記載の方法。

【請求項21】

サンプルにおける個人が、任意の神経認知疾患の診断と一致する性質および重症度の神経認知異常を有しない、請求項19記載の方法。

【請求項22】

個人において神経認知疾患のリスクを評価する方法であって、以下の段階を含む方法：
個人に対する視空間学習および記憶能力スコアならびに意味記憶能力スコアを作成するために、個人の視空間学習および記憶能力を評価し、かつ意味記憶能力を評価する段階、
および；

個人における神経認知疾患のリスクを決定するために、請求項19記載の方法によって得られる予測アルゴリズムを、個人のスコアおよび年齢に適用する段階。

【請求項23】

個人が、任意の神経認知疾患の診断と一致する性質および重症度の神経認知異常を示さない、請求項22記載の方法。

【請求項24】

以下の段階を含む方法：

多数の個人の視空間学習および記憶能力を評価する段階、

個人の意味記憶能力を評価する段階、

個人に対する視空間学習および記憶能力スコアを作成する段階、

個人に対する意味記憶能力スコアを作成する段階、

視空間学習および記憶能力スコア、意味記憶能力スコアを使用して、一人または複数の個人における神経認知疾患のリスクを決定する段階、および

多数の個人の中の一人の個人と比べ、神経認知疾患を有するリスクがより高い、少なくとも一人の対象を同定する段階。

【請求項25】

サンプルにおける個人が、任意の神経認知疾患の診断と一致する性質および重症度の神経認知異常を示さない、請求項24記載の方法。

【請求項26】

視空間学習能力および記憶能力の評価において、対連合子学習検査を利用する、請求項24記載の方法。

【請求項27】

対連合子学習検査が、CANTAB-PAL検査である、請求項26記載の方法。

【請求項28】

視空間学習能力スコアが、CANTAB PAL検査の6パターン段階におけるエラーの数に基づく、請求項27記載の方法。

【請求項29】

意味記憶能力の評価において、オブジェクトネーミング検査を利用する、請求項24記載の方法。

【請求項30】

オブジェクトネーミング検査が、GNT検査である、請求項29記載の方法。

【請求項31】

意味記憶能力スコアが、GNT検査においてネーミングされた項目の総数に基づく、請求項30記載の方法。

【請求項32】

意味記憶能力の評価において、GNT検査が利用され、かつ視空間学習および記憶能力の評価において、CANTAB-PAL検査が利用される、請求項24記載の方法。

【請求項33】

神経認知疾患を有する高いリスクを有するとして同定された個人に、抗認知症治療を実施する段階をさらに含む、請求項24記載の方法。

【請求項34】

抗認知症治療を実施された個人の全体的な認知機能をモニターする段階をさらに含む、請求項33記載の方法。

【請求項35】

以下の段階をさらに含む、請求項24記載の方法：

神経認知疾患を有する高いリスクを有するとして同定された一人または複数の個人に、候補となる抗認知症治療を実施する段階、および；

一人または複数の個人の全体的な認知機能を、対照メンバーと比較してモニターする段階。

【請求項36】

個人の視空間学習および記憶能力を評価する段階、ならびに個人の意味記憶能力を評価する段階が、単一の作業により実行される、請求項1記載の方法。

【請求項37】

個人に対する視空間学習および記憶能力スコアを作成する段階、ならびに個人に対する意味記憶能力スコアを作成する段階が、単一の作業により実行される、請求項1記載の方法。

【請求項38】

個人に対する視空間学習および記憶能力スコア、ならびに個人に対する意味記憶能力スコアが、単一のスコアである、請求項1記載の方法。

【請求項39】

方法が、個人における神経認知疾患のリスクを評価する方法である、請求項1記載の方法。

【請求項40】

方法が、神経認知疾患に対する予測診断アルゴリズムを作成する方法である、請求項19記載の方法。

【請求項41】

対象が、多数の個人の中の一人のメンバーである、請求項19記載の方法。

【請求項42】

対象が、多数の個人の中の一人のメンバーではない、請求項19記載の方法。

【請求項43】

方法が、神経認知疾患のリスクを有する個人の集団を同定する方法である、請求項24記載の方法。

【請求項44】

対象が、多数の個人の中の一人のメンバーである、請求項24記載の方法。

【請求項45】

対象が、多数の個人の中の一人のメンバーではない、請求項24記載の方法。

【請求項46】

以下の段階を含む、方法：

個人の視空間記憶能力を評価する段階、

個人の意味記憶能力を評価する段階、

個人に対する視空間記憶能力スコアを作成する段階、

個人に対する意味記憶能力スコアを作成する段階、ならびに、

視空間記憶能力スコアおよび意味記憶能力スコアを使用して、該個人における神経認知疾患のリスクを決定する段階。

【請求項47】

以下の段階を含む、方法：

個人の学習能力を評価する段階、

個人の記憶能力を評価する段階、

個人に対する学習能力スコアを作成する段階、

個人に対する記憶能力スコアを作成する段階、ならびに、

学習能力スコアおよび記憶能力スコアを使用して、該個人における神経認知疾患のリスクを決定する段階。

【請求項48】

視空間学習および記憶能力スコアが、CANTAB PAL検査におけるユーザーエラーの数に基づく、請求項8記載の方法。

【請求項49】

視空間学習および記憶能力スコアが、CANTAB PAL検査を使用するユーザーの、合計試行に適合された測定に基づく、請求項8記載の方法。

【請求項50】

以下の段階を含む方法：

多数の個人の視空間記憶能力を評価する段階、

個人の意味記憶能力を評価する段階、

個人に対する視空間記憶能力スコアを作成する段階、

個人に対する意味記憶能力スコアを作成する段階、

視空間記憶能力スコア、意味記憶能力スコアを使用して、一人または複数の個人における神経認知疾患のリスクを決定する段階、および

多数の個人の中の一人の個人と比べ、神経認知疾患を有するリスクがより高い、少なくとも一人の対象を同定する段階。

【請求項51】

以下の段階を含む方法：

多数の個人の学習能力を評価する段階、

個人の記憶能力を評価する段階、

個人に対する学習能力スコアを作成する段階、

個人に対する記憶能力スコアを作成する段階、

学習能力スコアおよび記憶能力スコアを使用して、一人または複数の個人における神経認知疾患のリスクを決定する段階、および

多数の個人の中の一人の個人と比べ、神経認知疾患を有するリスクがより高い、少なくとも一人の対象を同定する段階。

【請求項52】

視空間学習および記憶能力スコアが、CANTAB PAL検査の結果に基づく、請求項8記載の方法。

【請求項53】

個人が、以前に、神経認知異常または神経認知疾患を有すると診断されたことがない、請求項1記載の方法。

【請求項54】

個人が無症候性である、請求項1記載の方法。

【請求項55】

多数の個人の中の少なくとも一人が、以前に、神経認知異常または神経認知疾患を有すると診断されたことがない、請求項19記載の方法。

【請求項56】

多数の個人の中の少なくとも一人が無症候性である、請求項19記載の方法。

【請求項57】

多数の個人の中の少なくとも一人が、以前に、神経認知異常または神経認知疾患を有すると診断されたことがない、請求項24記載の方法。

【請求項58】

多数の個人の中の少なくとも一人が無症候性である、請求項24記載の方法。

【請求項59】

個人が、以前に、神経認知異常または神経認知疾患を有すると診断されたことがない、請求項46記載の方法。

【請求項60】

個人が無症候性である、請求項46記載の方法。

【請求項61】

個人が、以前に、神経認知異常または神経認知疾患を有すると診断されたことがない、請求項47記載の方法。

【請求項62】

個人が無症候性である、請求項47記載の方法。

【請求項63】

個人が、以前に、神経認知異常または神経認知疾患を有すると診断されたことがない、請求項50記載の方法。

【請求項64】

個人が無症候性である、請求項50記載の方法。

【請求項65】

多数の個人の中の少なくとも一人が、以前に、神経認知異常または神経認知疾患を有すると診断されたことがない、請求項51記載の方法。

【請求項66】

多数の個人の中の少なくとも一人が無症候性である、請求項51記載の方法。

フロントページの続き

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

(72) 発明者 サハキアン バーバラ

イギリス国 ケンブリッジシャー州 ケンブリッジ アッデンブルックス ホスピタル ユニバーシティー オブ ケンブリッジ スクール オブ クリニカル メディシン デパートメント オブ サイカイアトリー ボックス 189

(72) 発明者 ブラックウェル アンドリュー

イギリス国 ケンブリッジシャー州 ケンブリッジ アッデンブルックス ホスピタル ユニバーシティー オブ ケンブリッジ スクール オブ クリニカル メディシン デパートメント オブ サイカイアトリー ボックス 189