

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2022年7月7日(07.07.2022)



(10) 国際公開番号

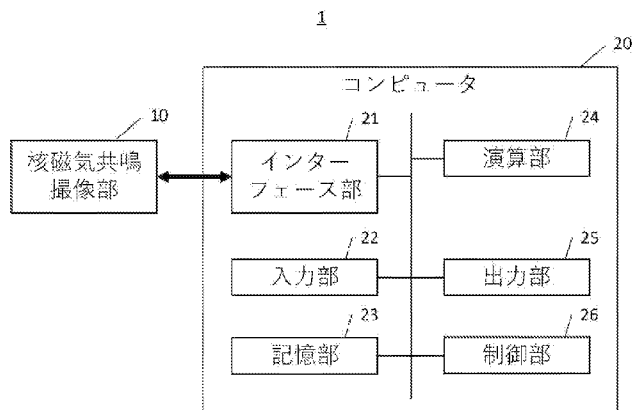
WO 2022/145433 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61B 5/055 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2021/048662
- (22) 国際出願日: 2021年12月27日(27.12.2021)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2020-219126 2020年12月28日(28.12.2020) JP
- (71) 出願人: 株式会社 R A I N B O W (RAINBOW INC.) [JP/JP]; 〒0010021 北海道札幌市北区北二十一条西十二丁目2-206号 Hokkaido (JP).
- (72) 発明者: 川堀 真人 (KAWABORI, Masahito); 〒0600808 北海道札幌市北区北8条西5丁目 国立大学法人北海道大学内 Hokkaido (JP). タ キンキン (THA, Khin Khin); 〒0600808 北海道札幌市北区北8条西5丁目 国立大学法人北海道大学内 Hokkaido (JP).
- (74) 代理人: 山本 秀策, 外 (YAMAMOTO, Shusaku et al.); 〒5300011 大阪府大阪市北区大深町3-1 グランフロント大阪 タワーC Osaka (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,

(54) Title: METHOD, PROGRAM, AND DEVICE FOR EVALUATING STATE OF MOTOR FUNCTION

(54) 発明の名称: 運動機能の状態を評価するための方法、プログラム及び装置

[図1]



- 10 Nuclear magnetic resonance imaging unit  
20 Computer  
21 Interface unit  
22 Input unit  
23 Storage unit  
24 Computation unit  
25 Output unit  
26 Control unit

(57) Abstract: The present disclosure provides a means for evaluating a state of a motor function of a patient who has or is suspected of having brain damage such as local brain damage. The present disclosure relates to: a method for evaluating a state of a motor function of a patient who has or is suspected of having brain damage by using parameters obtained from a diffusion weighted image of the patient's brain; a program for executing the method in a computer; and an image processing device and an MRI device which can be used in practicing the method. According to the present disclosure, the

WO 2022/145433 A1

HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類 :

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

motor function state of a patient who has or is suspected of having brain damage can be evaluated, and it is also possible to predict the recovery of the motor function after regeneration treatment. Accordingly, whether the patient is suitable for the regeneration treatment can be determined before the start of the treatment.

(57) 要約 : 本開示は、脳局所損傷などの脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の運動機能の状態を評価する手段を提供する。本開示は、脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の拡散強調画像から得られるパラメータを用いて、当該患者の運動機能の状態を評価する方法、当該方法をコンピュータに実行させるためのプログラム、当該方法の実施において用いることができる画像処理装置及びMRI装置に関する。本開示によれば、脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の運動機能の状態を評価することができ、また再生治療後の運動機能の回復を予測することもできる。これにより当該患者が再生治療に適しているかを治療開始前に判定することができる。

## 明 細 書

発明の名称：

運動機能の状態を評価するための方法、プログラム及び装置

### 技術分野

[0001] 本開示は、脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の運動機能の状態を評価する方法、並びに当該方法の実施において用いることができるプログラム、画像解析装置及びMRI装置に関する。特に本開示は脳局所損傷を有する患者の再生治療後の運動機能回復を予測する方法に関する。詳細には、本開示は、脳の損傷半球側の白質領域を関心領域とした生理指標値を利用する方法、並びに当該方法の実施において用いることができるプログラム、画像解析装置及びMRI装置に関する。

### 背景技術

[0002] 近年、中枢神経疾患（脳梗塞、脳出血、頭部外傷、パーキンソン病等）に対する新たな治療法として再生医療が注目されており、複数の細胞医薬の開発が進められている。特に、脳内に細胞を直接送り込む直接移植による治療は、脳血液関門によるブロックを避けることができるため、より多くの細胞を脳内に送り込むことができると考えられる。

[0003] 細胞治療においては、実際に細胞を投与した患者の回復具合は様々であるため、どの患者が細胞治療に適しているかを治療開始前に判定することは重要である（非特許文献1）。

### 先行技術文献

#### 非特許文献

[0004] 非特許文献1: Stem Cell Therapies as an Emerging Paradigm in Stroke Participants, Stroke 40(2):510-5. 2009

### 発明の開示

#### 課題を解決するための手段

[0005] 本開示は、脳局所損傷などの脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者

の運動機能の状態を評価する手段を提供する。本開示は特に、そのような患者が再生治療に適しているか、すなわち当該患者は再生治療の奏功が期待できるかを治療開始前に判定するための手段を提供する。詳細には、本開示は、脳の損傷半球側の白質領域を関心領域とした生理指標値を利用する方法に関する。

[0006] 本発明者らは、脳局所損傷を有する患者において、運動機能の状態が、患者の脳の損傷半球側の白質領域を関心領域とした拡散強調画像から得られるパラメータと相関することを見出した。

[0007] したがって、本開示は以下を提供する。

(項目 1)

脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の損傷半球側の白質領域を関心領域とした生理指標値を 1 または複数得るステップと、

前記生理指標値を対照生理指標値と比較し、前記患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行うステップと

を含む、前記患者の運動機能の状態を評価する方法。

(項目 2)

前記生理指標値が、拡散テンソル画像 (DTI) 法または拡散尖度画像 (DKI) 法によって得られる前記患者の脳の拡散強調画像から得られる、上記項目に記載の方法。

(項目 3)

前記生理指標値が、MD (mean diffusivity) 値および AD (axial diffusivity) 値を含む、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4)

前記関心領域が脳の内包後脚に設定される、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5)

前記運動機能の状態が、再生治療後の運動機能の状態である、上記項目の

いずれか一項に記載の方法。

(項目 6)

前記対照生理指標値が、前記患者の脳の非損傷半球側の白質領域を関心領域として得られる、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7)

前記演算を行うステップが、前記生理指標値／前記対照生理指標値で表される値を算出する、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8)

前記演算を行うステップが、算出された前記患者の運動機能の状態を示す値を、予め用意された、患者の運動機能の状態を示す値と運動機能回復度とを変数とする回帰直線に代入することで、前記患者の運動機能の状態を評価する、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9)

前記演算を行うステップが、算出された前記患者の運動機能の状態を示す値を、予め用意された基準値と比較することで、前記患者が再生治療後に所望の運動機能回復度に達する見込みの高低を算出する、上記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 10)

脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の運動機能の状態を評価する方法の処理をコンピュータに実行させるコンピュータプログラムであって、前記方法は以下の工程：

前記コンピュータに、前記患者の脳の損傷半球側の白質領域を関心領域とした生理指標値を得させるステップと、

前記コンピュータに、前記生理指標値を対照生理指標値と比較し、前記患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行わせるステップとを含む、プログラム。

(項目 10A)

脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の運動機能の状態を評価

する方法の処理をコンピュータに実行させるコンピュータプログラム製品であって、前記方法は以下の工程：

前記コンピュータに、前記患者の脳の損傷半球側の白質領域を関心領域とした生理指標値を得させるステップと、

前記コンピュータに、前記生理指標値を対照生理指標値と比較し、前記患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行わせるステップを含む、プログラム製品。

(項目10-2)

前記生理指標値が、拡散テンソル画像(DTI)法または拡散尖度画像(DKI)法によって得られる前記患者の脳の拡散強調画像から得られる、上記項目に記載のプログラムまたはプログラム製品。

(項目10-3)

前記生理指標値が、MD(mean diffusivity)値およびAD(axial diffusivity)値を含む、上記項目のいずれか一項に記載のプログラムまたはプログラム製品。

(項目10-4)

前記関心領域が脳の内包後脚に設定される、上記項目のいずれか一項に記載のプログラムまたはプログラム製品。

(項目10-5)

前記運動機能の状態が、再生治療後の運動機能の状態である、上記項目のいずれか一項に記載のプログラムまたはプログラム製品。

(項目10-6)

前記対照生理指標値が、前記患者の脳の非損傷半球側の白質領域を関心領域として得られる、上記項目のいずれか一項に記載のプログラムまたはプログラム製品。

(項目10-7)

前記演算を行わせるステップが、前記生理指標値/前記対照生理指標値で表される値を算出する、上記項目のいずれか一項に記載のプログラムまたは

プログラム製品。

(項目 10-8)

前記演算を行わせるステップが、算出された前記患者の運動機能の状態を示す値を、予め用意された、患者の運動機能の状態を示す値と運動機能回復度とを変数とする回帰直線に代入することで、前記患者の運動機能の状態を評価する、上記項目のいずれか一項に記載のプログラムまたはプログラム製品。

(項目 10-9)

前記演算を行わせるステップが、算出された前記患者の運動機能の状態を示す値を、予め用意された基準値と比較することで、前記患者が再生治療後に所望の運動機能回復度に達する見込みの高低を算出する、上記項目のいずれか一項に記載のプログラムまたはプログラム製品。

(項目 10B) 項目 1~9 のいずれかまたは複数に記載される特徴をさらに含む、項目 10 に記載のプログラムまたは項目 10A に記載のプログラム製品。

(項目 11)

脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の運動機能の状態を評価する方法の処理をコンピュータに実行させるコンピュータプログラムを格納する記録媒体であって、前記方法は以下の工程：

前記コンピュータに、前記患者の脳の損傷半球側の白質領域を関心領域とした生理指標値を得させるステップと、

前記コンピュータに、前記生理指標値を対照生理指標値と比較し、前記患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行わせるステップとを含む、記録媒体。

(項目 11-2)

前記生理指標値が、拡散テンソル画像 (DTI) 法または拡散尖度画像 (DKI) 法によって得られる前記患者の脳の拡散強調画像から得られる、上記項目に記載の記録媒体。

(項目 1 1 - 3)

前記生理指標値が、MD (mean diffusivity) 値および AD (axial diffusivity) 値を含む、上記項目のいずれか一項に記載の記録媒体。

(項目 1 1 - 4)

前記関心領域が脳の内包後脚に設定される、上記項目のいずれか一項に記載の記録媒体。

(項目 1 1 - 5)

前記運動機能の状態が、再生治療後の運動機能の状態である、上記項目のいずれか一項に記載の記録媒体。

(項目 1 1 - 6)

前記対照生理指標値が、前記患者の脳の非損傷半球側の白質領域を関心領域として得られる、上記項目のいずれか一項に記載の記録媒体。

(項目 1 1 - 7)

前記演算を行わせるステップが、前記生理指標値／前記対照生理指標値で表される値を算出する、上記項目のいずれか一項に記載の記録媒体。

(項目 1 1 - 8)

前記演算を行わせるステップが、算出された前記患者の運動機能の状態を示す値を、予め用意された、患者の運動機能の状態を示す値と運動機能回復度とを変数とする回帰直線に代入することで、前記患者の運動機能の状態を評価する、上記項目のいずれか一項に記載の記録媒体。

(項目 1 1 - 9)

前記演算を行わせるステップが、算出された前記患者の運動機能の状態を示す値を、予め用意された基準値と比較することで、前記患者が再生治療後に所望の運動機能回復度に達する見込みの高低を算出する、上記項目のいずれか一項に記載の記録媒体。

(項目 1 1 A) 項目 1 ~ 9 のいずれかまたは複数に記載される特徴をさらに含む、項目 1 1 に記載の記録媒体。



(項目 1 2)

脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の運動機能の状態を評価するシステムであって、

前記患者の脳の損傷半球側の白質領域を関心領域とした生理指標値を得る手段と、

前記生理指標値を対照生理指標値と比較し、前記患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行う手段と

を含む、システム。

(項目 1 2 - 2)

前記生理指標値が、拡散テンソル画像 (DTI) 法または拡散尖度画像 (DKI) 法によって得られる前記患者の脳の拡散強調画像から得られる、上記項目に記載のシステム。

(項目 1 2 - 3)

前記生理指標値が、MD (mean diffusivity) 値および AD (axial diffusivity) 値を含む、上記項目のいずれか一項に記載のシステム。

(項目 1 2 - 4)

前記関心領域が脳の内包後脚に設定される、上記項目のいずれか一項に記載のシステム。

(項目 1 2 - 5)

前記運動機能の状態が、再生治療後の運動機能の状態である、上記項目のいずれか一項に記載のシステム。

(項目 1 2 - 6)

前記対照生理指標値が、前記患者の脳の非損傷半球側の白質領域を関心領域として得られる、上記項目のいずれか一項に記載のシステム。

(項目 1 2 - 7)

前記演算を行う手段が、前記生理指標値／前記対照生理指標値で表される値を算出する、上記項目のいずれか一項に記載のシステム。

## (項目 1 2 - 8)

前記演算を行う手段が、算出された前記患者の運動機能の状態を示す値を、予め用意された、患者の運動機能の状態を示す値と運動機能回復度とを変数とする回帰直線に代入することで、前記患者の運動機能の状態を評価する、上記項目のいずれか一項に記載のシステム。

## (項目 1 2 - 9)

前記演算を行う手段が、算出された前記患者の運動機能の状態を示す値を、予め用意された基準値と比較することで、前記患者が再生治療後に所望の運動機能回復度に達する見込みの高低を算出する、上記項目のいずれか一項に記載のシステム。

(項目 1 2 A) 項目 1 ~ 9 のいずれかまたは複数に記載される特徴をさらに含む、項目 1 2 に記載のシステム。

## (項目 1 3)

脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の拡散強調画像において、損傷半球側の白質領域を第 1 関心領域として、及び非損傷半球側の白質領域を第 2 関心領域として設定する関心領域設定部と、

第 1 関心領域及び第 2 関心領域のそれぞれにおける損傷半球側生理指標値及び非損傷半球側生理指標値を算出する生理指標値算出部と、

損傷半球側生理指標値と非損傷半球側生理指標値とを比較して、当該患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行う演算部とを備えることを特徴とする、画像解析装置。

## (項目 1 3 - 2)

前記生理指標値が、拡散テンソル画像 (DTI) 法または拡散尖度画像 (DKI) 法によって得られる前記患者の脳の拡散強調画像から得られる、上記項目に記載の画像解析装置。

## (項目 1 3 - 3)

前記生理指標値が、MD (mean diffusivity) 値および AD (axial diffusivity) 値を含む、上記項目のいずれ

か一項に記載の画像解析装置。

(項目 1 3 - 4)

前記関心領域が脳の内包後脚に設定される、上記項目のいずれか一項に記載の画像解析装置。

(項目 1 3 - 5)

前記運動機能の状態が、再生治療後の運動機能の状態である、上記項目のいずれか一項に記載の画像解析装置。

(項目 1 3 - 7)

前記演算部が、前記損傷半球側生理指標値／前記非損傷半球側生理指標値で表される値を算出する、上記項目のいずれか一項に記載の画像解析装置。

(項目 1 3 - 8)

前記演算部が、算出された前記患者の運動機能の状態を示す値を、予め用意された、患者の運動機能の状態を示す値と運動機能回復度とを変数とする回帰直線に代入することで、前記患者の運動機能の状態を評価する、上記項目のいずれか一項に記載の画像解析装置。

(項目 1 3 - 9)

前記演算部が、算出された前記患者の運動機能の状態を示す値を、予め用意された基準値と比較することで、前記患者が再生治療後に所望の運動機能回復度に達する見込みの高低を算出する、上記項目のいずれか一項に記載の画像解析装置。

(項目 1 3 A) 項目 1 ~ 9 のいずれかまたは複数に記載される特徴をさらに含む、項目 1 3 に記載の画像解析装置。

(項目 1 4)

脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳を撮像する核磁気共鳴撮像部と、

核磁気共鳴撮像部が取得したエコーデータから拡散強調画像を生成する画像生成部と、

拡散強調画像において、損傷半球側の白質領域を第 1 関心領域として、及

び非損傷半球側の白質領域を第2関心領域として設定する関心領域設定部と、

第1関心領域及び第2関心領域のそれぞれにおける損傷半球側生理指標値及び非損傷半球側生理指標値を算出する生理指標値算出部と、

損傷半球側生理指標値と非損傷半球側生理指標値とを比較して、当該患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行う演算部とを備えることを特徴とする、MRI装置。

(項目14-2)

前記生理指標値が、拡散テンソル画像(DTI)法または拡散尖度画像(DKI)法によって得られる前記患者の脳の拡散強調画像から得られる、上記項目に記載のMRI装置。

(項目14-3)

前記生理指標値が、MD(mean diffusivity)値およびAD(axial diffusivity)値を含む、上記項目のいずれか一項に記載のMRI装置。

(項目14-4)

前記関心領域が脳の内包後脚に設定される、上記項目のいずれか一項に記載のMRI装置。

(項目14-5)

前記運動機能の状態が、再生治療後の運動機能の状態である、上記項目のいずれか一項に記載のMRI装置。

(項目14-7)

前記演算部が、前記損傷半球側生理指標値/前記非損傷半球側生理指標値で表される値を算出する、上記項目のいずれか一項に記載のMRI装置。

(項目14-8)

前記演算部が、算出された前記患者の運動機能の状態を示す値を、予め用意された、患者の運動機能の状態を示す値と運動機能回復度とを変数とする回帰直線に代入することで、前記患者の運動機能の状態を評価する、上記項

目のいずれか一項に記載のMRI装置。

(項目14-9)

前記演算部が、算出された前記患者の運動機能の状態を示す値を、予め用意された基準値と比較することで、前記患者が再生治療後に所望の運動機能回復度に達する見込みの高低を算出する、上記項目のいずれか一項に記載のMRI装置。

(項目14A) 項目1~9のいずれかまたは複数に記載される特徴をさらに含む、項目14に記載のMRI装置。

[0008] 本開示において、上記の1つまたは複数の特徴は、明示された組み合わせに加え、さらに組み合わせて提供され得ることが意図される。本開示のなおさらなる実施形態および利点は、必要に応じて以下の詳細な説明を読んで理解すれば、当業者に認識される。

[0009] なお、上記した以外の本開示の特徴及び顕著な作用・効果は、以下の発明の実施形態の項及び図面を参照することで、当業者にとって明確となる。

### 発明の効果

[0010] 本開示によれば、脳局所損傷などの脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の運動機能の状態を評価することができ、これにより当該患者の再生治療後の運動機能回復を予測することができ、また当該患者が再生治療に適しているかを治療開始前に判定することができる。

### 図面の簡単な説明

[0011] [図1]図1は、本開示の1つの実施形態であるMRI装置の全体構成を示すブロック図である。

[図2]図2は、本開示の1つの実施形態であるMRI装置における記憶部、演算部、入力部及び出力部の構成を示す機能ブロック図である。

[図3]図3は、本開示の1つの実施形態である予測方法における各ステップを示すフローチャートである。

[図4]図4は、本開示の1つの実施形態である予測方法における演算ステップの詳細を示すフローチャートである。

[図5]図5は、本開示の1つの実施形態である予測方法における演算ステップの詳細を示すフローチャートである。

[図6]図6は、本開示の一実施形態におけるDKIによる画像処理の手順を示す模式図である。

[図7]図7は、本開示の一実施形態におけるDKIによる病変側と健常側の中内包後脚のADの比（病変／健常）とBIの変化との相関を示すグラフである。

[図8]図8は、本開示の一実施形態におけるDKIによる病変側と健常側の中内包後脚のMDの比（病変／健常）とBIの変化との相関を示すグラフである。

[図9A]図9Aは、機能回復の程度が乏しかった左大脳半球の脳梗塞の症例を示す写真である。左内包後脚のAD及びMDが右側より低いことがわかる。

[図9B]図9Bは、機能回復の程度が大きかった左大脳半球の脳梗塞の症例を示す写真である。内包後脚のAD及びMDの左右差は小さいことがわかる。

### 発明を実施するための形態

[0012] 以下、本開示を最良の形態を示しながら説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。従って、単数形の冠詞（例えば、英語の場合は「a」、「an」、「the」など）は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての専門用語および科学技術用語は、本開示の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。

[0013] 以下に本明細書において特に使用される用語の定義および／または基本的技術内容を適宜説明する。

[0014] 本明細書において、「約」とは、後に続く数値の±10%を意味する。

- [0015] 本明細書において、「白質領域」とは、脳と脊髄からなる中枢神経組織の中で、主に神経線維が集積し走行している領域をいう。大脳や小脳では深層に存在し、脊髄では表層を占める。例えば、白質領域には、内包前脚、内包後脚、内包膝、脳梁、半卵円中心、脊髄前索、脊髄側索、脊髄後索などが含まれる。
- [0016] 本明細書において、「内包後脚」とは、神経線維の集合体である内包のうち、錐体路や側頭葉・頭頂葉・後頭葉と脳幹を結ぶ線維が走行する部位をいい、主に視床とレンズ核の間の空間に存在する。内包後脚はほぼ垂直の方向に走る線維群からなる。その前部に皮質脊髄線維があり、皮質脊髄線維の外側を皮質赤核路が走る。
- [0017] 本明細書において、「生理指標値」とは、拡散テンソル画像（DTI）や拡散尖度画像（DKI）などの脳の拡散強調画像によって得られる指標値を指し、MK (mean kurtosis)、AK (axial kurtosis)、RK (radial kurtosis)、FA (fractional anisotropy)、KFA (kurtosis fractional anisotropy)、MD (mean diffusivity)、AD (axial diffusivity)、及びRD (radial diffusivity)を含む。このうち、MD値とは、拡散の大きさそのものを表す指標であるADCを表すための3つの固有値( $\lambda_1 \sim \lambda_3$ )の平均をとった値であり、AD値とは、その固有値のうちの $\lambda_1$ の値を指す。
- [0018] 本明細書において、「運動機能の状態」とは、脳の機能によって総合的にコントロールされる運動機能の状態を指し、「運動機能の状態の評価」とは、被験者の脳の状態から、現在または治療後において、運動機能が正常であるかまたは一部もしくは完全に麻痺しているかなどについて評価し、または予測することを含む。例えば、「運動機能の状態の評価」には、再生治療などによって、運動を制御する脳の機能の回復の予測などが含まれる。
- [0019] (好ましい実施形態)
- 以下に本開示の好ましい実施形態を説明する。以下に提供される実施形態は、本開示のよりよい理解のために提供されるものであり、本開示の範囲は

以下の記載に限定されるべきでない。したがって、当業者は、本明細書中の記載を参酌して、本開示の範囲内で適宜改変を行うことができることは明らかである。また、本開示の以下の実施形態は単独でも使用されあるいはそれらを組み合わせて使用することができる。

[0020] 本開示の一局面において、脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の損傷半球側の白質領域を関心領域とした生理指標値を1または複数得るステップと、前記生理指標値を対照生理指標値と比較し、前記患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行うステップとを含む、前記患者の運動機能の状態を評価する方法が提供される。

[0021] 一実施形態において、生理指標値は、拡散テンソル画像(DTI)法または拡散尖度画像(DKI)法によって得られる患者の脳の画像から得ることができる。拡散テンソル画像(DTI)法では、解剖学的構造をトレースして作成した関心領域(ROI)を設定して、関心領域内のFA値やMD値などの生理指標値を計測することで皮質脊髄路を追跡することができる。

[0022] 拡散テンソル画像(DTI)法におけるROI設定は一般的に手動で行われるが、この手法による皮質脊髄路追跡は測定者の経験に依存する。よって、一実施形態において、測定者に依存せず、かつ定量的な画像指数としてDKI法を用いることができる。また、DTI法は水分子の拡散を正規分布と仮定しているが、生体内の水分子の拡散は正規分布を示さないことが知られている。そのため、DKI法のように、正規分布を仮定しない拡散画像法であれば、生体内の水分子の拡散をより正確に反映できる。そのため、本開示の一実施形態において、DKI法によれば、脳梗塞患者における細胞投与治療効果を、高精度かつ測定者の経験等に依存せずに予測可能な拡散画像指数を得ることができる。

[0023] 一実施形態において、上記のような拡散テンソル画像(DTI)法または拡散尖度画像(DKI)法によって得られる患者の脳の拡散強調画像から得られる生理指標値は、組織内の水分子の拡散の方向と速さをパラメータとして画像化する拡散強調画像によって得られる指数であれば特に限られるもの



ではなく、例えば、MK (mean kurtosis)、AK (axial kurtosis)、RK (radial kurtosis)、FA (fractional anisotropy)、KFA (kurtosis fractional anisotropy)、MD (mean diffusivity)、AD (axial diffusivity)、及びRD (radial diffusivity) などの拡散指数を用いることができる。また一実施形態において、これらの拡散指数を単独でまたは2以上を組み合わせて使用することもできる。

[0024] 本開示の一実施形態において、DTIやDKIにおけるROIは脳の白質領域であればどこに設定してもよく、特に限定されるものではない。一実施形態において、ROIは内包後脚に好ましく設定される。特に内包後脚には神経細胞がほとんどないため、本開示の方法によって内包後脚にROIを置いて得た値によって、運動機能の状態を評価することができ、または治療後の予後を予測できることは本開示による顕著な効果である。

[0025] 本開示の一実施形態において、上記のような拡散テンソル画像(DTI)法または拡散尖度画像(DKI)法によって得られる患者の脳の画像から得られる生理指標値から、被験者の運動機能の状態を評価することができ、この運動機能は現在または治療後のものであってもよく、再生治療後の運動機能の回復状態を予測することもできる。

[0026] 本開示の一実施形態において、運動機能の状態を評価するには、ROIを脳の損傷半球側においた場合に得られる生理指標値と、ROIを脳の非損傷半球側においた場合に得られる生理指標値(対照生理指標値という)とを比較することによって行うことができ、好ましくは生理指標値/対照生理指標値で表される値を算出することで行うことができる。

[0027] 本開示の一実施形態において、運動機能の状態の評価は、生理指標値/対照生理指標値で表される値を患者の運動機能の状態を示す値と運動機能回復度とを変数とする回帰直線に代入することで行うこともできる。他の実施形態において、生理指標値/対照生理指標値で表される値を患者が再生治療後に所望の運動機能回復度に達する見込みを示す基準値と比較することで、その可能性を示すこともできる。

[0028] 以上のように、本開示の方法によれば、被験者の運動機能の状態を評価することができ、また再生治療後の運動機能の状態の評価、つまり再生治療によって運動機能が回復するかどうかを予測することができるため、どの患者が細胞治療に適しているかを治療開始前に判定することが可能になり、治療効果の高い患者を選定することも可能になる。また本開示は、以上のような方法をコンピュータに実行させるためのコンピュータプログラム、そのプログラムを格納する記録媒体、および以上のような方法を実行するシステムを提供する。

[0029] すなわち、本開示の一局面において、脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の運動機能の状態を評価する方法の処理をコンピュータに実行させるコンピュータプログラムであって、前記方法は以下の工程：

前記コンピュータに、前記患者の脳の損傷半球側の白質領域を関心領域とした生理指標値を得させるステップと、

前記コンピュータに、前記生理指標値を対照生理指標値と比較し、前記患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行わせるステップとを含む、プログラムが提供される。

[0030] 本開示の他の局面において、脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の運動機能の状態を評価する方法の処理をコンピュータに実行させるコンピュータプログラムを格納する記録媒体であって、前記方法は以下の工程：

前記コンピュータに、前記患者の脳の損傷半球側の白質領域を関心領域とした生理指標値を得させるステップと、

前記コンピュータに、前記生理指標値を対照生理指標値と比較し、前記患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行わせるステップとを含む、記録媒体が提供される。

[0031] 本開示の他の局面において、脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の運動機能の状態を評価するシステムであって、

前記患者の脳の損傷半球側の白質領域を関心領域とした生理指標値を得る

手段と、

前記生理指標値を対照生理指標値と比較し、前記患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行う手段とを含む、システムが提供される。

[0032] また本開示の一局面において、以上のような脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の運動機能の状態を評価する方法の実施において用いることができる画像解析装置およびMRI装置を提供することができる。

[0033] すなわち、本開示の一局面において、脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の拡散強調画像において、損傷半球側の白質領域を第1関心領域として、及び非損傷半球側の白質領域を第2関心領域として設定する関心領域設定部と、

第1関心領域及び第2関心領域のそれぞれにおける損傷半球側生理指標値及び非損傷半球側生理指標値を算出する生理指標値算出部と、

損傷半球側生理指標値と非損傷半球側生理指標値とを比較して、当該患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行う演算部とを備えることを特徴とする、画像解析装置が提供される。

[0034] 本開示の他の局面において、脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳を撮像する核磁気共鳴撮像部と、

核磁気共鳴撮像部が取得したエコーデータから拡散強調画像を生成する画像生成部と、

拡散強調画像において、損傷半球側の白質領域を第1関心領域として、及び非損傷半球側の白質領域を第2関心領域として設定する関心領域設定部と、

第1関心領域及び第2関心領域のそれぞれにおける損傷半球側生理指標値及び非損傷半球側生理指標値を算出する生理指標値算出部と、

損傷半球側生理指標値と非損傷半球側生理指標値とを比較して、当該患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行う演算部とを備えることを特徴とする、MRI装置が提供される。

- [0035] 本開示の画像解析装置およびMRI装置の詳細な構成については本明細書の他の箇所に詳細に説明される画像解析装置およびMRI装置と同様の構成を備えることができる。
- [0036] 本開示の他の局面は、脳局所損傷を有する患者の再生治療後の運動機能回復を予測する方法、並びに当該方法の実施において用いることができるプログラム、画像解析装置及びMRI装置に関する。
- [0037] 脳局所損傷を有する患者の再生治療後の運動機能回復を予測する方法及び当該方法の実施において用いることができるMRI装置の例示的实施形態を、図1～5を参照しながら説明する。
- [0038] 図1に、本開示の一実施形態であるMRI装置の全体構成を示すブロック図を示す。MRI装置1は、核磁気共鳴撮像部10とコンピュータ20とを有する。
- [0039] 核磁気共鳴撮像部10は、DTIやDKIなどの拡散強調画像に必要なエコーデータを取得することができる、任意の公知のMRI装置において使用される撮像部である。一例において、核磁気共鳴撮像部10は、寝台部と；静磁場磁石、傾斜磁場コイル及びRFコイルを備えた磁石架台部と；シーケンス制御部とを有する。核磁気共鳴撮像部10において、患者を乗せた寝台部は、磁石架台部の開口部分に挿入される。磁石架台部の静磁場磁石は静磁場を発生させ、合わせて傾斜磁場コイルは傾斜磁場を印加する。次いで、送信用RFコイルが高周波磁場を発生させて、これにより患者から発せられるエコー信号を受信用RFコイルが受信する。受信されたエコー信号はデジタル化され、エコーデータとしてシーケンス制御部に送信される。シーケンス制御部は、コンピュータ20から送信されるシーケンス情報に基づいて撮像を制御し、また受信したエコーデータをコンピュータ20に転送する。
- [0040] コンピュータ20は、核磁気共鳴撮像部10の制御、データ収集、画像再構成及び画像解析を行う装置であり、インターフェース部21と、入力部22と、記憶部23と、演算部24と、出力部25と、制御部26とを有する。
- [0041] インターフェース部21は、核磁気共鳴撮像部10のシーケンス制御部との間でやり取りされるエコーデータ等の各種データの入出力を制御する。インタ

ーフェース部21は、核磁気共鳴撮像部10を制御するためのシーケンス情報をシーケンス制御部に送信する。インターフェース部21はまた、シーケンス制御部からエコーデータを受信し、これを記憶部23に記憶する。

[0042] 入力部22は、キーボード、マウス、ボタン、スイッチ等のデバイスであり、これらに対する操作者の操作に応じた信号を入力する。

[0043] 記憶部23は、ハードディスク、フラッシュメモリ、RAM、ROM等の記憶媒体と、当該記憶媒体に記憶された情報を読み取る読み取り装置とをその構成に含む。記憶部23は、シーケンス制御部から送信されたエコーデータ、当該エコーデータから生成された各種MRI画像データ、患者の運動機能の状態を評価するための参照情報、画像生成及び解析のためのプログラム、制御部26により実行されるMRI装置1の各機能部を制御するためのプログラム、並びに各種設定情報等を記憶する。

[0044] 演算部24は、CPU等のハードウェアによって構成される。演算部24は、記憶部23に記憶されたプログラムを読み込んで、記憶部23に記憶されたエコーデータから画像を再構成し、再構成画像からDTIやDKIなどの画像を生成する。演算部24はまた、記憶部23に記憶された患者脳のDTIやDKIなどの画像を解析し、患者の運動機能の状態を評価するための演算を行う。

[0045] 出力部25は、演算部24が生成したMRI画像や演算を行って得た運動機能の状態を評価するための値等の各種情報を、コンピュータ20の外部、典型的には出力部25に接続されたディスプレイに出力する。

[0046] 制御部26は、MRI装置1を構成する各機能部と接続され、記憶部23に記憶されたプログラムを読み込んでこれらの動作を制御する。制御部26は、例えば、操作者によって設定された撮像条件からシーケンス情報を生成し、これをシーケンス制御部に送信して核磁気共鳴撮像部10の撮像を制御する。ここで撮像条件とは、b値、TR、TE、NEX、ボクセルサイズ、スライス数、拡散勾配方向等の各種撮像パラメータの設定値であり、当業者はDTIやDKIなどの画像の取得に適するようにこれらの値を適宜設定することができる。

[0047] 次に、演算部24の機能について、入力部22、記憶部23及び出力部25との関

係も含めて、図2を参照しながら説明する。図2は、本開示の一実施形態における記憶部、演算部、入力部及び出力部の構成を示す機能ブロック図である。記憶部23は、エコーデータ記憶部231と、再構成画像記憶部232と、DTI/DKI画像記憶部233と、参照情報記憶部234とを有する。また、演算部24は、画像生成部241と画像解析部242とを有する。さらに、画像生成部241は画像再構成部241aとDTI/DKI画像生成部241bとを有し、画像解析部242は関心領域設定部242aと生理指標値算出部242bと生理指標値比較部242cと運動機能状態評価演算部242dとを有する。

[0048] エコーデータからDTIやDKIなどの画像を生成する画像生成部241の機能について説明する。エコーデータ記憶部231は、シーケンス制御部から送信されたエコーデータを患者毎に記憶する。画像再構成部241aは、エコーデータ記憶部231によって記憶されたエコーデータに対してフーリエ変換等の再構成処理を実施することで拡散強調画像（DWI画像）等の再構成画像を生成する。再構成画像記憶部232は、生成された再構成画像を記憶する。

[0049] DTI/DKI画像生成部241bは、生成された再構成画像に対してDTIやDKIなどの解析を行い、DTI/DKI画像を生成する。例えばDTI解析においては、ボクセル毎に、式1の3×3の対称行列で表される拡散テンソルDの成分である拡散係数 $D_{xx}$ 、 $D_{xy}$ 、 $D_{xz}$ 、 $D_{yy}$ 、 $D_{yz}$ 、 $D_{zz}$ を算出し、式1の行列を対角化することで、式2に示される固有値（ $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$ 、 $\lambda_3$ ）が算出される。ここで、 $D_{xx}$ 、 $D_{yy}$ 及び $D_{zz}$ は、傾斜磁場をMRI装置座標系のそれぞれx軸方向、y軸方向及びz軸方向に印加したときの拡散係数である。

[数1]

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad \text{式1}$$

[数2]

$$D = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \quad \text{式 2}$$

[0050] 算出された固有値 ( $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$ ) から、拡散テンソルのパラメータであるADC (apparent diffusion coefficient、みかけの拡散係数) 及びFA (fractional anisotropy、異方性比率) が算出される (式3及び4)。なお、ADCとMDは同じ値となる。

[数3]

$$\text{ADC} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} = \langle D \rangle \quad \text{式 3}$$

[数4]

$$\text{FA} = \frac{\sqrt{3} \sqrt{(\lambda_1 - \langle D \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle D \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle D \rangle)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad \text{式 4}$$

[0051] DTI/DKI画像生成部241bは、これらのパラメータをマッピングすることで、 $\lambda_1$ マップ、 $\lambda_2$ マップ、 $\lambda_3$ マップ、ADCマップ又はFAマップといったDTIやDKIなどの画像を生成する。DTI/DKI画像記憶部233は、生成されたDTIやDKIなどの画像を記憶する。

[0052] 続いて、DTIやDKIなどの画像を解析して運動機能状態の評価の演算を行う画像解析部242の機能を、本開示の一実施形態である脳局所損傷を有する患者の再生治療後の運動機能回復を予測する方法と合わせて、図2～5を参照しながら説明する。図3は、前記各機能部を用いて実施される本開示の一実施形態である予測方法における各ステップを示すフローチャートであり、図4及び5は、前記予測方法における演算ステップの詳細を示すフローチャートである。

[0053] 関心領域設定部242aは、例えばDTI/DKI画像記憶部233に記憶されたDTI画像

、例えばFAマップ上で、損傷半球側の白質領域に相当する位置に第1関心領域 (ROI-1) を、非損傷半球側の白質領域に相当する位置に第2関心領域 (ROI-2) を設定する (ステップS10)。ROIは、解剖学的位置に基づいて手動で設定してもよく、他の医療用画像と重ね合わせて設定してもよく、又は公知の画像解析ソフトウェアの機能に基づいて自動で設定してもよい。ROIを手動で設定する場合、入力部22を介して、操作者によるROIを設定する操作を受け付ける。

[0054] 生理指標値算出部242bは、ROI-1及びROI-2それぞれの生理指標値である損傷半球側生理指標値及び非損傷半球側生理指標値を算出する (ステップS11)。損傷半球側生理指標値及び非損傷半球側生理指標値は、ROI-1及びROI-2それぞれの中に含まれる全ボクセルの生理指標値の平均値である。

[0055] 生理指標値比較部242cは、損傷半球側生理指標値/非損傷半球側生理指標値で表される値を算出する (ステップS12)。

[0056] 運動機能状態評価演算部242dは、生理指標値比較部242cによって算出された値に基づいて、例えば再生治療後の当該患者の運動機能回復を予測するための演算を行い (ステップS13)、演算結果を出力部25に出力する (ステップS14)。運動機能状態を評価するための演算は、算出された値に加えて、参照情報記憶部234に記憶された参照情報に基づいて行われる。

[0057] ある実施形態において、参照情報は、予め用意された、再生治療を行う前の脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の損傷半球側生理指標値/非損傷半球側生理指標値で表される値と、治療を行った後の同患者の運動機能回復度とを変数とする回帰直線である。ここで運動機能回復度とは、運動機能进行评估することができる公知の評価方法、例えばBathel Index (BI) やFugl-Meyer Assessment (FMA) 等を用いて評価された、治療による運動機能の回復の程度であり、同一患者における治療前の評点と治療後の評点の差として表すことができる。

[0058] 別の実施形態において、参照情報は、予め用意された基準値である。基準



値は、再生治療後に所望の運動機能回復度が得られると見込まれる脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者と、所望の運動機能回復度が得られないと見込まれる脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者とを判別するためのカットオフ値である。

[0059] 後の実施例において示すように、本発明者らは、脳局所損傷を有する患者において、再生治療後の運動機能回復度が、治療前の損傷半球側生理指標値/非損傷半球側生理指標値で表される値と相関することを見出している。したがって、既に再生治療を受けた患者の治療前の脳のDTIやDKI画像から算出された値と治療後の運動機能回復度とを参照することによって、これから再生治療を受けようとする患者の治療後の運動機能回復を予測することができ、またこの患者は再生治療への適応性があるか、すなわち再生治療の奏功が期待できるかを評価することができる。

[0060] 具体的には、例えば、既に再生治療を受けた患者の治療前の脳のDTIやDKI画像から算出された値と治療後の運動機能回復度とを変数とする回帰直線を予め用意し、再生治療をこれから受けようとする被験患者の脳のDTIやDKI画像から算出される値をこの回帰直線に代入することで、当該被験患者の再生治療後の運動機能回復度の予測値を算出することができる（ステップS130a、S130b）。

[0061] また同様に、例えば、既に再生治療を受けた患者の治療前の脳のDTIやDKI画像から算出された値と治療後の運動機能回復度とを変数とする散布図又は回帰直線に基づいて、所望の運動機能回復度に相当する治療前の損傷半球側生理指標値/非損傷半球側生理指標値で表される値を基準値として予め決定し、再生治療をこれから受けようとする被験患者の脳のDTIやDKI画像から算出される値が基準値を上回るか否かを決定することで、当該被験患者が再生治療後に前記所望の運動機能回復度に達する見込みの高低を算出することができる（ステップS130b～S133b）。基準値は、目標とする運動機能回復度に応じて適宜設定することができる。

[0062] 回帰直線及び基準値等の参照情報は、再生治療後の運動機能回復の予測対

象である患者と同種の疾患を有する患者から得られたものであることが好ましい。例えば、予測対象の患者が脳梗塞患者である場合、参照情報は、再生治療を受けた脳梗塞患者の治療前の脳のDTIやDKI画像から算出された値と治療後の運動機能回復度とを用いて用意されたものであることが好ましい。

[0063] 参照情報はまた、適応しようとする治療と同種の治療を受けた患者から得られたものであることが好ましい。例えば、治療が骨髄間葉系幹細胞（BMSC）の投与である場合、参照情報は、BMSC投与を受けた患者の治療前の脳のDTIやDKI画像から算出された値と治療後の運動機能回復度とを用いて用意されたものであることが好ましい。

[0064] 以上は、脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の運動機能の状態を評価する方法及び当該方法の実施において用いることができるMRI装置の例示的实施形態についての説明である。前記方法の実施において用いることができる、本開示に係る画像解析装置の例示的实施形態は、MRI装置1の画像解析部242を有する装置であり、その詳細は上記説明において記載されたとおりである。

[0065] また、前記方法の実施において用いることができる本開示に係るプログラムは、コンピュータに前記方法の各ステップを実行させるためのプログラムであり、その詳細は上記説明において記載されたとおりである。また、前記プログラムを記憶したコンピュータ読み取り可能な記憶媒体は、ハードディスク、フラッシュメモリ、CD、DVD等の任意の記憶媒体であることができる。

[0066] 本開示によると、患者の運動機能の状態を評価することができ、これにより、例えば、再生治療を受けようとする患者の治療後の運動機能回復を予測することができる。また本開示によれば、ある患者が、再生治療への適応性があると見込まれるか、すなわち再生治療の奏功が期待できるかどうかを評価することができる。したがって、本開示による方法及びプログラムは、患者の再生治療への適応性を評価するための方法及びプログラム、患者の再生治療への適応性の評価を補助する方法及びプログラムと表すこともできる。

本開示の他の態様についても同様である。

- [0067] 本明細書において、「脳損傷」とは、脳に何らかの損傷が生じることをいい、脳の血管に損傷が生じることを含む。損傷の原因は特に限られるものではなく、例えば、「脳損傷」には外傷性脳損傷、脳卒中、脳梗塞、酸素欠乏脳損傷、脳腫瘍脳炎などが含まれ、脳局所損傷も含むことができる。
- [0068] 本明細書において、「脳局所損傷」とは脳の局所に損傷を生じている状態をいい、「脳局所損傷を有する患者」とは脳の局所に損傷を生じている患者をいう。脳局所損傷の例としては、脳梗塞、頭部外傷及び脳出血を挙げることができる。また、本開示においては、脳局所損傷を有する患者は、脳の局所に損傷を生じていて、運動機能が障害されている患者であるかぎり制限はなく、急性期、亜急性期、慢性期のいずれの時期の患者であってもよい。
- [0069] 本明細書において、「脳局所損傷を有する患者の再生治療」とは、患者自身（自家）又は他者（同種他家）の細胞やその分泌物を用いた、患者の損傷した神経系細胞を再生させ、損傷に伴って生じる様々な機能障害を回復させるための治療を意味する。
- [0070] 脳損傷または脳局所損傷を有する患者の再生治療のために使用することができる細胞は、神経系細胞への分化能を有する細胞であればよく、例としては、間葉系幹細胞及び神経幹細胞等の多分化能を有する幹細胞、人工多能性幹細胞（iPS細胞）、胚性幹細胞（ES細胞）、胚性腫瘍細胞（EC細胞）及び胚性生殖幹細胞（EG細胞）等の多能性幹細胞を挙げることができる。本開示において、治療のために好ましく用いられる細胞は、間葉系幹細胞、特に骨髄間葉系幹細胞（BMSC、骨髄幹細胞ともいう）である。
- [0071] 上で例示された細胞は、移植された細胞自身の神経系細胞への分化（trans differentiation）によって、及び移植された細胞からの分泌物中に含まれるサイトカイン、栄養因子、エクソソーム等による患者自身の神経幹細胞の賦活化や神経修復促進（nursing effect）によって、治療効果をもたらすものと考えられている。したがって、上で例示された細胞の分泌物、例えば当該細胞由来のエクソソームや細胞培養上清等もまた、本開示における治療のた

めに用いることができる。

[0072] 上記の細胞及びその分泌物は、患者自身又は他者から分離された生体試料を用いて、公知の方法によって調製することができる。多分化能を有する幹細胞は、多能性幹細胞を分化誘導して得たものであってもよい。

[0073] また、上記の細胞及びその分泌物の投与量や投与経路は、これらに関する公知の投薬レジメンを参照して、当業者により適宜設定される。例えば、細胞は、静脈内投与や動脈内投与等の全身投与によって患者体重1kgあたり $10^4$ ～ $10^9$ 個、好ましくは $10^5$ ～ $10^8$ 個が、脳内直接投与や髄腔内投与等の局所投与によって患者体重1kgあたり $10^2$ ～ $10^9$ 個、好ましくは $10^4$ ～ $10^6$ 個が、1回又は複数回に分けて患者に投与され得る。

[0074] 本明細書において「または」は、文章中に列挙されている事項の「少なくとも1つ以上」を採用できるときに使用される。「もしくは」も同様である。本明細書において「2つの値」の「範囲内」と明記した場合、その範囲には2つの値自体も含む。

[0075] 本明細書において引用された、科学文献、特許、特許出願などの参考文献は、その全体が、各々具体的に記載されたのと同じ程度に本明細書において参考として援用される。

[0076] 以上、本開示を、理解の容易のために好ましい実施形態を示して説明してきた。以下に、実施例に基づいて本開示を説明するが、上述の説明および以下の実施例は、例示の目的のみに提供され、本開示を限定する目的で提供したのではない。従って、本開示の範囲は、本明細書に具体的に記載された実施形態にも実施例にも限定されず、特許請求の範囲によってのみ限定される。

## 実施例

[0077] (実施例1：DTIによる運動機能の状態の評価)

北海道大学病院治験審査委員会の承認を受け、以下の研究を実施した。

### (1) 対象患者

脳梗塞急性期（発症早期）の患者であって、同意取得時における年齢が20

歳以上、80歳未満である；同意取得時において脳梗塞発症後14日以内である；内頸動脈灌流域に生じた脳梗塞である；脳梗塞発症前のmRSが0又は1である；脳梗塞による中等～重度の神経症状（NIHSS（National Institutes of Health Stroke Scale）： $\geq 6$ ）を有する（ただしNIHSSの「5. 上肢の運動」と「6. 下肢の運動」項目において総計6点以上であること）という5つの基準を満たし、所定の除外基準に抵触せず、かつ本研究に同意が得られた患者6名を対象とした。患者6名中5名は、出血性梗塞、すなわち脳出血を伴った脳梗塞の患者であった。

[0078] (2) 骨髄幹細胞の調製及び投与

症例登録後、速やかに患者の骨髄を採取し、北海道大学病院臨床研究開発センター細胞プロセッシング室において細胞培養および骨髄幹細胞の調製を施行した。調製した骨髄幹細胞（2000万個又は5000万個／患者）を、骨髄採取の3～5週後に患者の脳内に直接投与した。

[0079] (3) 運動機能評価

患者の運動機能は、Bathel Index (BI)、modified Rankin Scale (mRS)、National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)、およびfunctional independence measure (FIM)を用いて評価した。これらの指標は日本脳卒中学会の出している脳卒中治療ガイドライン2015の脳卒中リハビリテーション評価の項で用いる様に勧められているものである。運動機能評価は、運動機能評価は、症例登録時（脳梗塞後14日目）、細胞投与7日前（脳梗塞後平均50日）、細胞投与後1年の時点で行った。急性期治療がほぼ終了した亜急性期（脳梗塞発症から10日～50日、以下亜急性期）のBIなどのそれぞれの運動機能指数の評点を、細胞投与後12ヶ月（本申請の時点で12ヶ月に至っていない患者は6ヶ月、以下慢性期）の同種の運動機能指数の評点から減算した $\Delta$ BI、 $\Delta$ mRS、 $\Delta$ NIHSS、 $\Delta$ FIMを運動機能回復度とした。

[0080] (4) DTI/DKI撮影

それぞれの患者について、亜急性期及び慢性期に相当する時期に、脳のDTI/DKI画像を撮影した。撮影はMRI装置（3T Achieva TX (Philips Medical

Systems) ) をデフォルトの設定 ( $b = 0, 1000, 2000 \text{ s mm}^{-2}$ ,  $TR/TE = 5032/ 85 \text{ msec}$ ,  $NEX = 1$ ,  $\text{voxel size} = 3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ ,  $\text{no. of slices} = 43$ ,  $32 \text{ diffusion gradient directions}$ ) で用いて行った。

#### [0081] (5) 画像解析

3T MRI装置 (Achieva TX, Philips Medical Systems, Best, the Netherlands) より取得した拡散画像データ ( $TR/TE = 5032/ 85 \text{ msec}$ ,  $\text{voxel size} = 3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ ,  $\text{plane} = \text{axial}$ ,  $\text{no. of slices} = 43$ ,  $\text{interslice gap} = 0 \text{ mm}$ ,  $b = 0, 1000, 2000 \text{ sec mm}^{-2}$ ,  $NSA = 1$ ,  $MPG \text{ directions} = 32$ ) から、主なDTI/DKI指数であるmean kurtosis (MK), axial kurtosis (AK), radial kurtosis (RK), fractional anisotropy (FA), kurtosis fractional anisotropy (KFA), mean diffusivity (MD), axial diffusivity (AD), radial diffusivity (RD) をボクセル毎に算出した (DKE2.6, MUSC Center for Biomedical Imaging, South Carolina, USA)。次に、SPM12 (Wellcome Centre for Human Neuroimaging, London, UK) を用いて標準脳に変換した。各患者の解剖画像 (本検討では3D-SSFP画像) を用いたセグメンテーションにて脳実質以外の領域を取り除いた。IBASPMアトラス (<http://www.thomaskoenig.ch/Lester/ibaspm.htm>) 及びJHU white-matter tractographyアトラス (<http://cmrm.med.jhmi.edu/>) による、左右内包後脚にROIを用いて、これら部位の主なDTI/DKI指数を測定した。細胞投与前の時点 (脳梗塞発症後10-47日、平均=19.0±13.8日) の病変側と健常側のDTI/DKI指数の比 (病変/健常) を計算し、機能回復の程度を示すBarthel index (BI)、modified Rankin Scale (mRS)、National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), functional independence measure (FIM)の変化 (細胞投与1年後-細胞投与前) との相関を評価した (図6)。脳梗塞発症からMRI撮像までの日数を抑制変数とした。

#### [0082] (6) DTI結果

DTIによってBI、mRS、NIHSS、またはFIMと運動機能との相関を評価した結果を表1に示した。この結果から、内包後脚にのみROIを置いた場合のADC値と運動機能改善には相関が認められた（発症14日後の内包後脚ROIのADC値とBIの改善度）。

[表1]

DTI ADC値		発症14日後	投与7日前 (発症2か月)	投与後1年
		内包後脚	内包後脚	内包後脚
NIHSS	r	0.410	0.302	0.193
	p	0.36	0.51	0.68
mRS	r	0.000	0.000	0.228
	p	1.000	1.00	0.62
FIM	r	0.408	0.000	0.377
	p	0.36	0.98	0.40
BI	r	0.567	0.077	0.408
	p	0.18	0.87	0.36

[0083] (実施例2：DKIによる運動機能の状態の評価)

脳梗塞患者における細胞投与治療効果を、高精度かつ測定者の経験等に依存せずに予測可能な拡散画像の指数を得るために拡散尖度画像(DKI)法を用いた。本実施例では、拡散尖度画像(DKI)法による主な指数のマップを作成し、標準脳に変換した後、両側の内包後脚の値を測定した。画像解析については上記「(5)画像解析」と同様にして行った。

[0084] DKIによる細胞投与前の拡散画像データと機能回復程度との相関を表2に示す。

[表2]

指数		MD	AD
ROI		内包後脚	内包後脚
NIHSS	r	-0.53	-0.66
	P	0.36	0.23
mRS	r	-0.67	-0.46
	P	0.22	0.44
FIM	r	0.86	0.73
	P	0.06	0.17
BI	r	<b>0.93</b>	<b>0.90</b>
	P	<b>0.02</b>	<b>0.04</b>

[0085] 細胞投与前の拡散画像データから得られた病変側と健常側の内包後脚のAD ( $r=0.90$ ,  $P=0.04$ )とMD ( $r=0.93$ ,  $P=0.02$ )の比はBIの変化と有意な正の相関を示した(それぞれ図7および図8)。脳梗塞に伴ったADまたはMDの低下の度合が機能回復を反映していると思われる。図7および8から、30%以上のBIの変化が得られるためには病変側と健常側の内包後脚のADとMD比はそれぞれ0.83または1.01以上になる必要があることがわかった。機能回復の程度の異なる症例のADおよびMDの左右差を図9Aと図9Bに示した。

[0086] 以上の結果、細胞投与前のDKI指数の病変側と健常側の比は機能回復の程度と強い相関を示すことがわかった。

[0087] (実施例3：プログラム製品の例)

本実施例では、プログラム製品の例を説明する。プログラム製品としては、実施例1の(4)や(5)の撮影や解析を行うことができるものを準備する。

本開示のプログラムについては、実施例1または2に記載されるプログラ



ムをメモリとして、機器読み取り可能なコマンドコードを記憶しているプログラム製品として提供されることができる。このプログラム製品では、コマンドコードが機器を介して読み取られると、本開示の画像処理およびその応用が実施される。

本開示において、実施例1または2に記載されるプログラムを機器読み取り可能なコマンドコードを記憶しているプログラム製品を受け入れるための記憶媒体（ハードディスク、光ディスク、磁気光ディスク、メモリカード、メモリスティックなど）も本開示に適用することができる。

このプログラム製品を用いてコンピュータに処理を実行させることで、脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者を対象として、脳のDTI/DKI画像を撮影し、当該患者の拡散画像データを算出する。

またこのプログラム製品を用いてコンピュータに処理を実行させることで、病変側と健常側のDTI/DKI指数の比（病変/健常）を計算し、機能回復の程度を示す数値の変化を算出する。

[0088] （注記）

以上のように、本開示の好ましい実施形態を用いて本開示を例示してきたが、本開示は、特許請求の範囲によってのみその範囲が解釈されるべきであることが理解される。本明細書において引用した特許、特許出願及び他の文献は、その内容自体が具体的に本明細書に記載されているのと同様にその内容が本明細書に対する参考として援用されるべきであることが理解される。本願は、日本国特許庁に2020年12月28日に出願された特願2020-219126に対して優先権主張をするものであり、その内容はその全体があたかも本願の内容を構成するのと同様に参考として援用される。

### 産業上の利用可能性

[0089] 本開示は、中枢神経疾患の治療や診断等の産業において有用である。本開示は、再生医療や細胞医薬の開発等の分野において利用可能である。

### 符号の説明

[0090] 1 MRI装置

- 10 核磁気共鳴撮像部
- 20 コンピュータ
- 21 インターフェース部
- 22 入力部
- 23 記憶部
- 231 エコーデータ記憶部
- 232 再構成画像記憶部
- 233 DTI/DKI画像記憶部
- 234 参照情報記憶部
- 24 演算部
- 241 画像生成部
- 241a 画像再構成部
- 241b DTI/DKI画像生成部
- 242 画像解析部
- 242a 関心領域設定部
- 242b生理指標値算出部
- 242c生理指標値比較部
- 242d運動機能状態評価演算部
- 25 出力部
- 26 制御部

## 請求の範囲

- [請求項1] 脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の損傷半球側の白質領域を関心領域とした生理指標値を1または複数得るステップと、前記生理指標値を対照生理指標値と比較し、前記患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行うステップとを含む、前記患者の運動機能の状態を評価する方法。
- [請求項2] 前記生理指標値が、拡散テンソル画像（DTI）法または拡散尖度画像（DKI）法によって得られる前記患者の脳の拡散強調画像から得られる、請求項1に記載の方法。
- [請求項3] 前記生理指標値が、MD（mean diffusivity）値およびAD（axial diffusivity）値を含む、請求項1または2に記載の方法。
- [請求項4] 前記関心領域が脳の内包後脚に設定される、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項5] 前記運動機能の状態が、再生治療後の運動機能の状態である、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項6] 前記対照生理指標値が、前記患者の脳の非損傷半球側の白質領域を関心領域として得られる、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項7] 前記演算を行うステップが、前記生理指標値／前記対照生理指標値で表される値を算出する、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項8] 前記演算を行うステップが、算出された前記患者の運動機能の状態を示す値を、予め用意された、患者の運動機能の状態を示す値と運動機能回復度とを変数とする回帰直線に代入することで、前記患者の運動機能の状態を評価する、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項9] 前記演算を行うステップが、算出された前記患者の運動機能の状態

を示す値を、予め用意された基準値と比較することで、前記患者が再生治療後に所望の運動機能回復度に達する見込みの高低を算出する、請求項1～8のいずれか一項に記載の方法。

[請求項10] 脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の運動機能の状態を評価する方法の処理をコンピュータに実行させるコンピュータプログラムであって、前記方法は以下の工程：

前記コンピュータに、前記患者の脳の損傷半球側の白質領域を関心領域とした生理指標値を得させるステップと、

前記コンピュータに、前記生理指標値を対照生理指標値と比較し、前記患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行わせるステップと

を含む、プログラム。

[請求項11] 脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の運動機能の状態を評価する方法の処理をコンピュータに実行させるコンピュータプログラムを格納する記録媒体であって、前記方法は以下の工程：

前記コンピュータに、前記患者の脳の損傷半球側の白質領域を関心領域とした生理指標値を得させるステップと、

前記コンピュータに、前記生理指標値を対照生理指標値と比較し、前記患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行わせるステップと

を含む、記録媒体。

[請求項12] 脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の運動機能の状態を評価するシステムであって、

前記患者の脳の損傷半球側の白質領域を関心領域とした生理指標値を得る手段と、

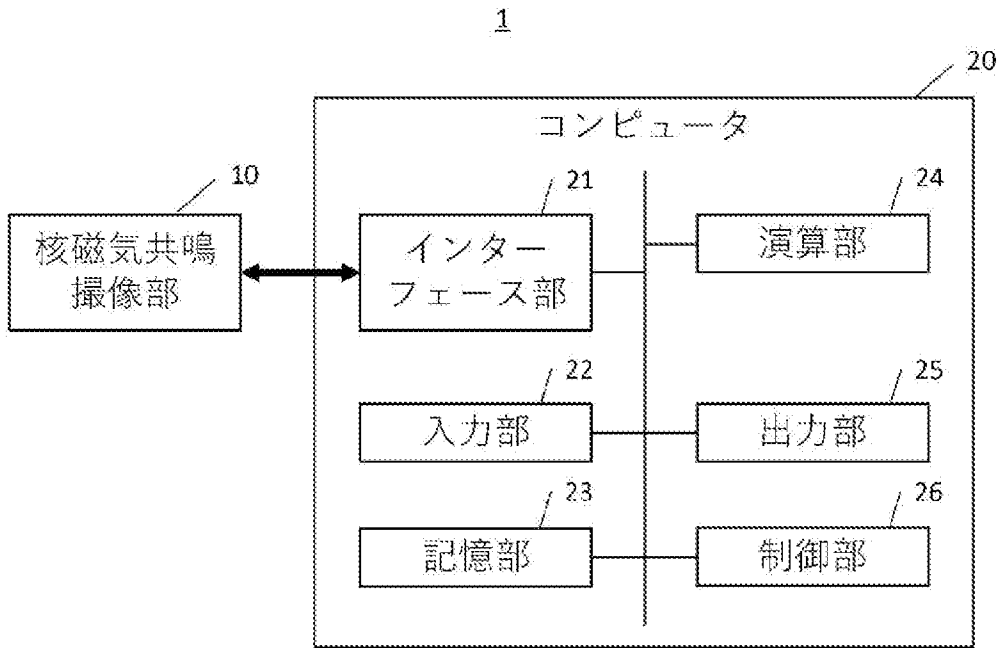
前記生理指標値を対照生理指標値と比較し、前記患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行う手段と

を含む、システム。

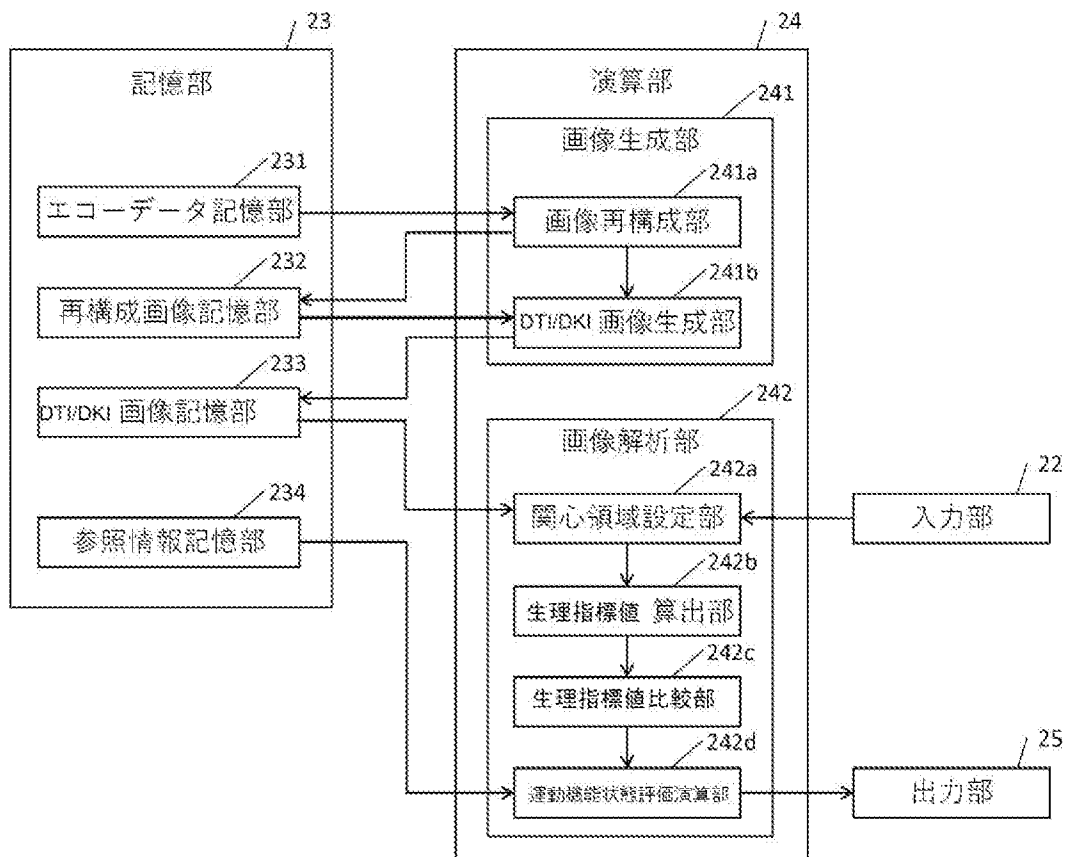
[請求項13] 脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳の拡散強調画像において、損傷半球側の白質領域を第1関心領域として、及び非損傷半球側の白質領域を第2関心領域として設定する関心領域設定部と、  
第1関心領域及び第2関心領域のそれぞれにおける損傷半球側生理指標値及び非損傷半球側生理指標値を算出する生理指標値算出部と、  
損傷半球側生理指標値と非損傷半球側生理指標値とを比較して、当該患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行う演算部と  
を備えることを特徴とする、画像解析装置。

[請求項14] 脳損傷を有するまたは有すると疑われる患者の脳を撮像する核磁気共鳴撮像部と、  
核磁気共鳴撮像部が取得したエコーデータから拡散強調画像を生成する画像生成部と、  
拡散強調画像において、損傷半球側の白質領域を第1関心領域として、及び非損傷半球側の白質領域を第2関心領域として設定する関心領域設定部と、  
第1関心領域及び第2関心領域のそれぞれにおける損傷半球側生理指標値及び非損傷半球側生理指標値を算出する生理指標値算出部と、  
損傷半球側生理指標値と非損傷半球側生理指標値とを比較して、当該患者の運動機能の状態を示す値を算出するための演算を行う演算部と  
を備えることを特徴とする、MRI装置。

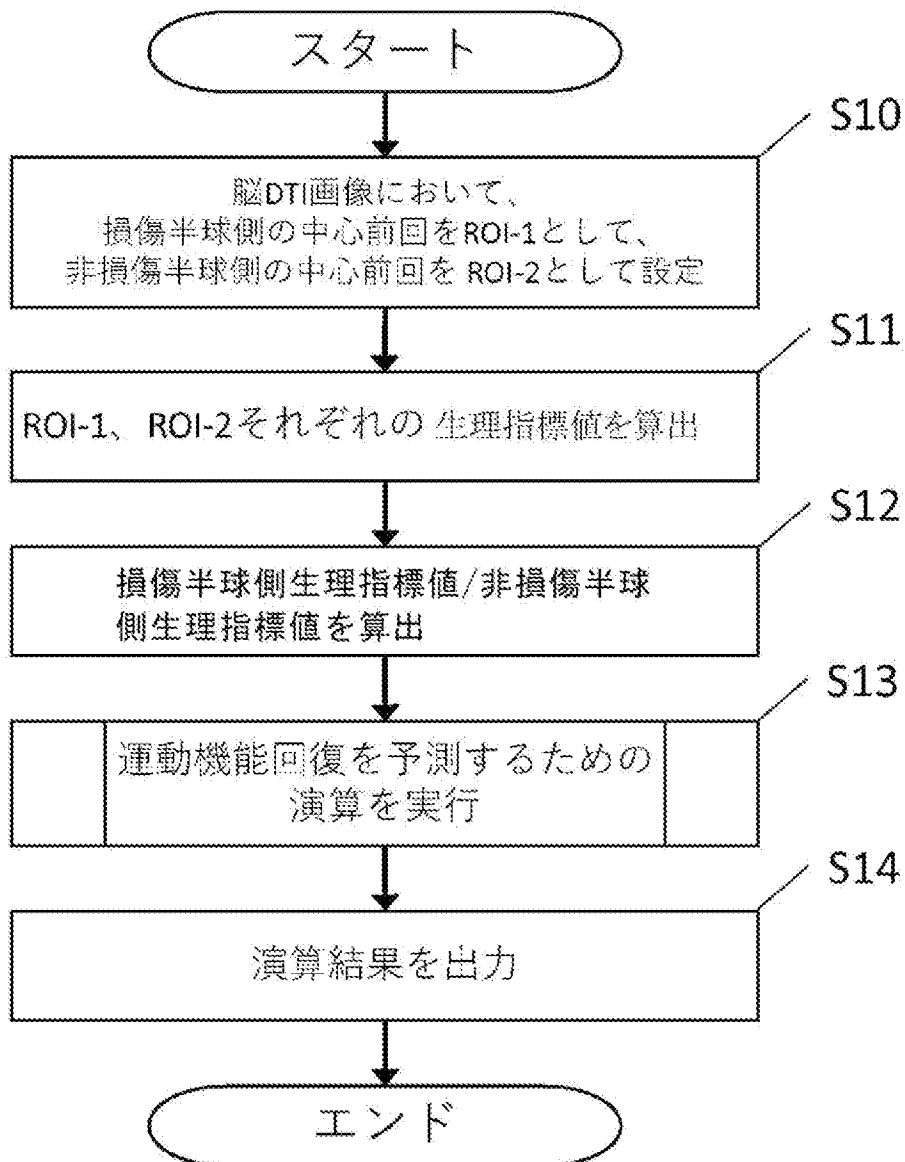
[図1]



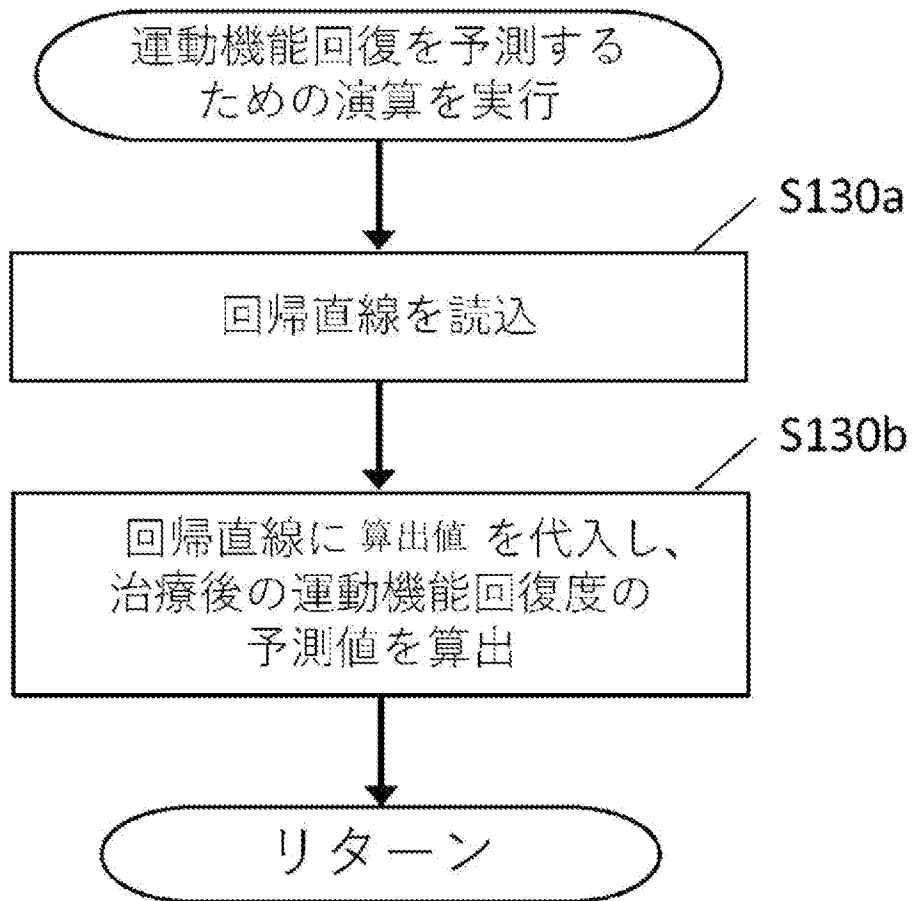
[図2]



[図3]

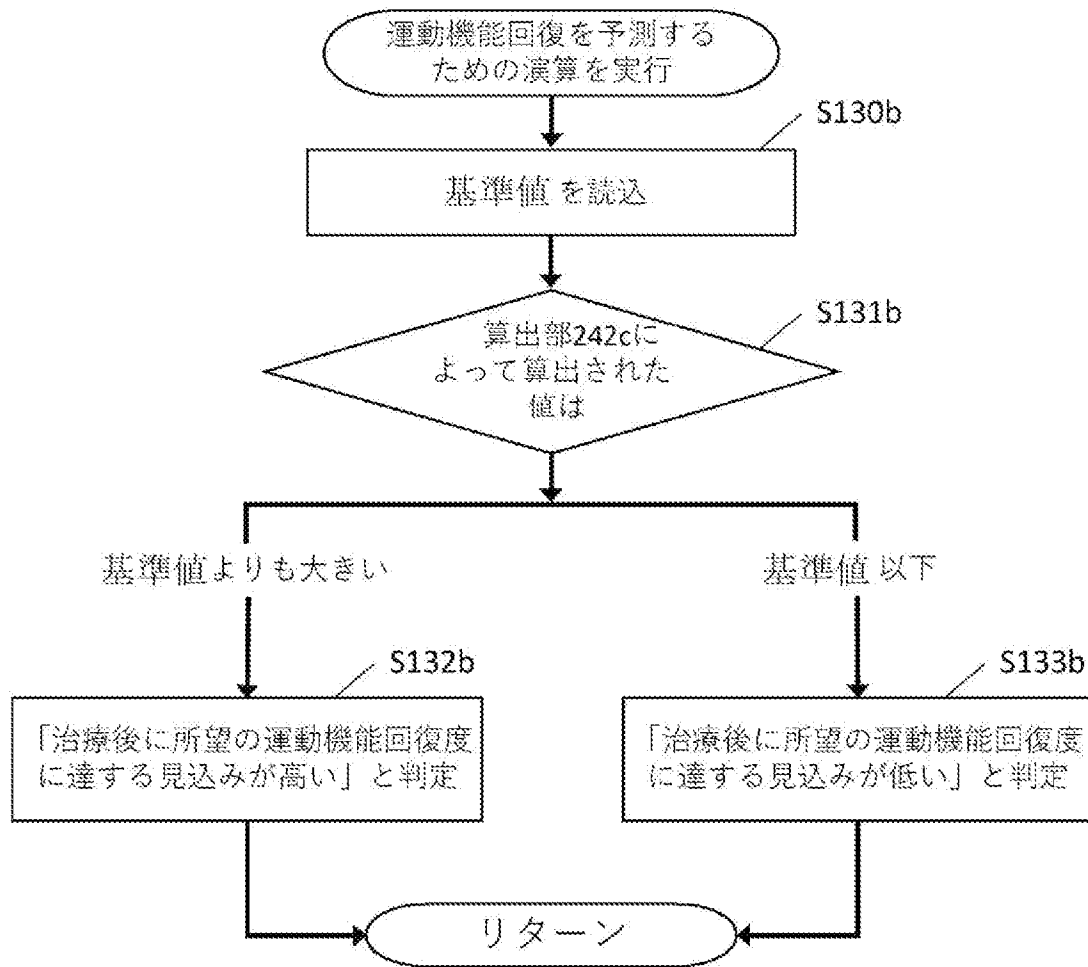


[図4]

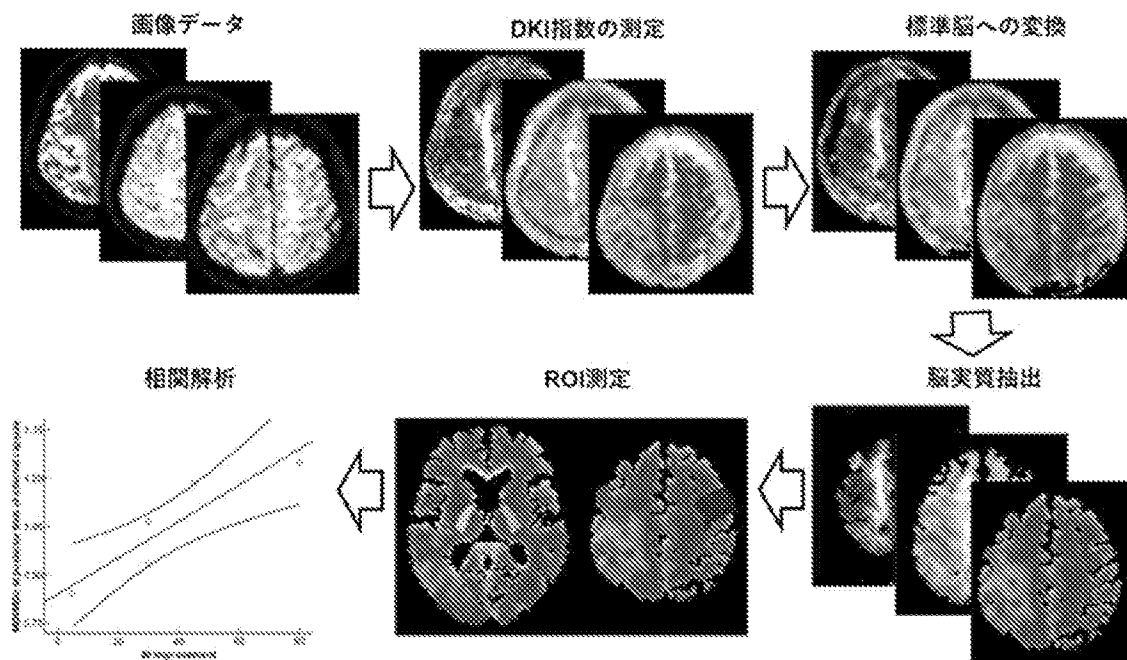




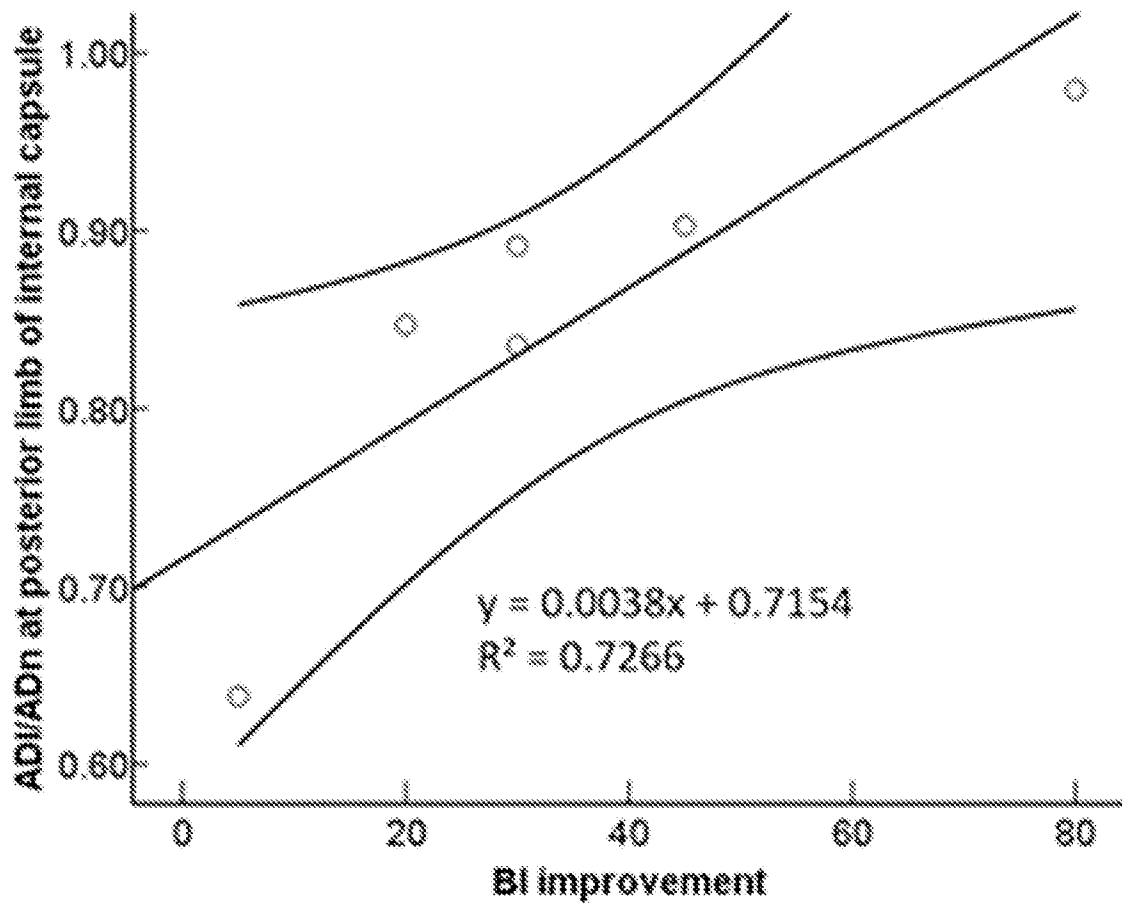
[図5]



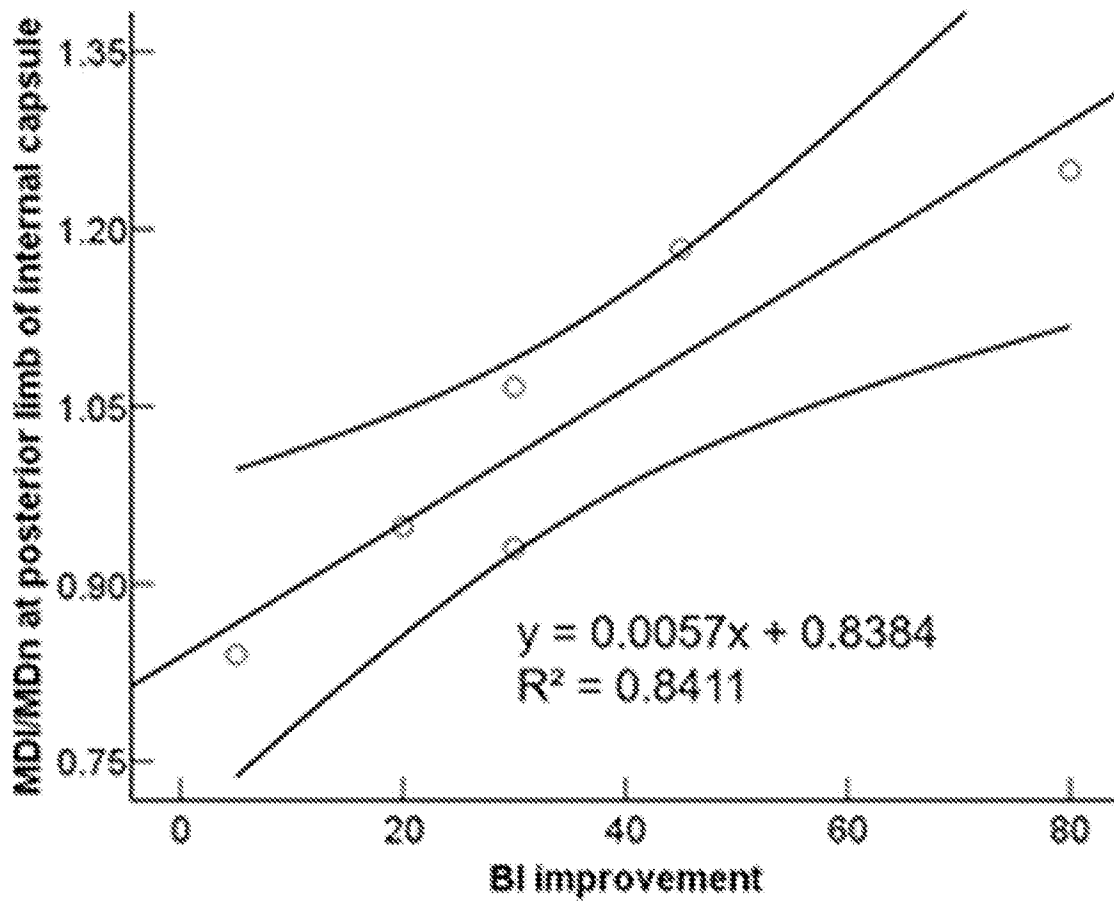
[図6]



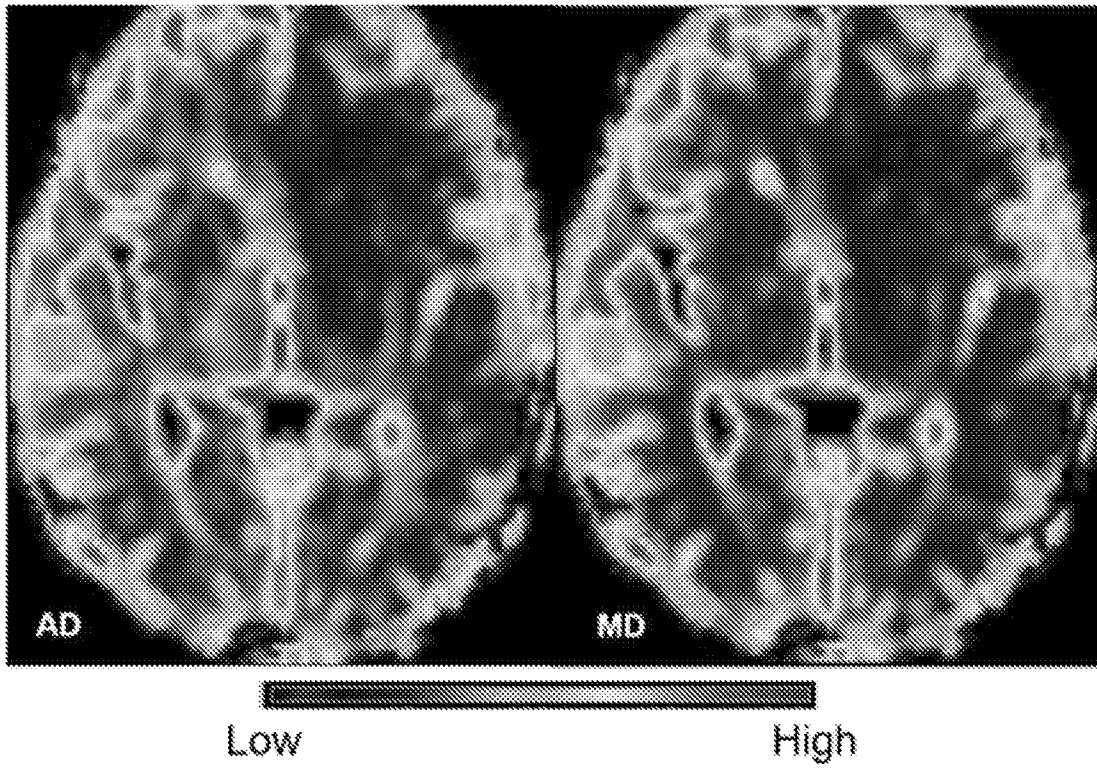
[7]



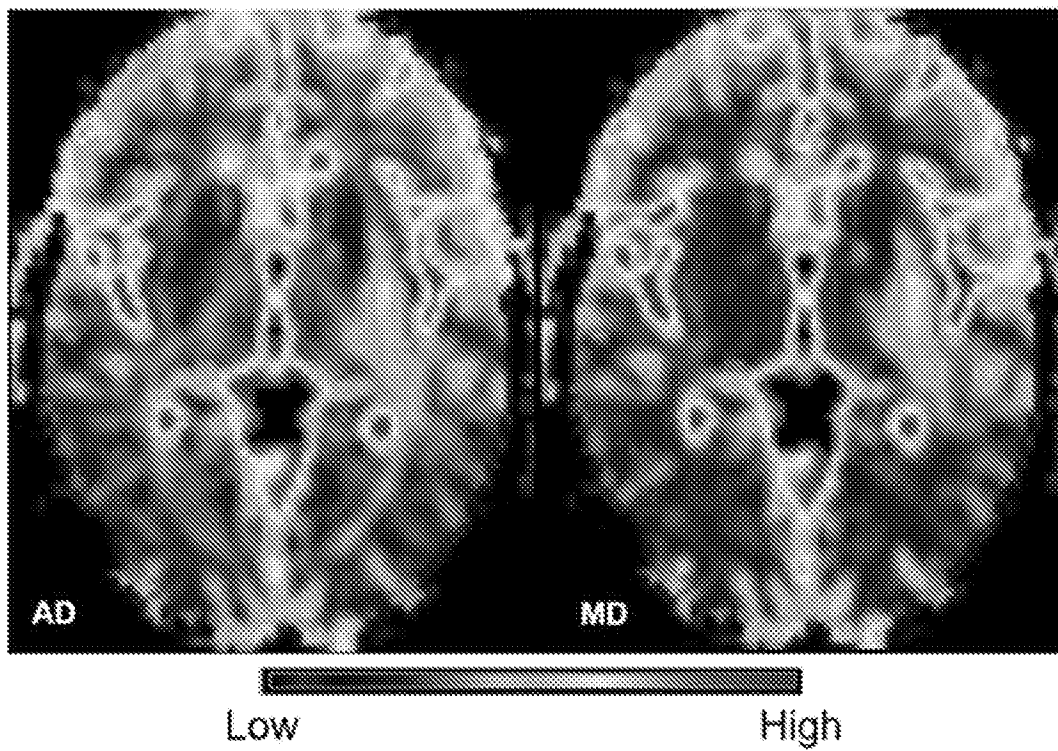
[8]



[9A]



[9B]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/048662

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
A61B 5/055(2006.01)i FI: A61B5/055 380; A61B5/055 382		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B5/055		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2015-534844 A (ASSISTANCE PUBLIQUE - HÔPITAUX DE PARIS) 07 December 2015 (2015-12-07) paragraphs [0016]-[0123]	1-5, 7-12
Y		6, 13-14
Y	US 2008/0205733 A1 (BROWN UNIVERSITY) 28 August 2008 (2008-08-28) paragraphs [0099]-[0103]	6, 13-14
A		1-5, 7-12
A	US 2018/0168499 A1 (BERGOLD et al.) 21 June 2018 (2018-06-21) entire text, all drawings	1-14
A	JP 2011-139799 A (TOSHIBA CORP, TOSHIBA MEDICAL SYSTEMS CORP) 21 July 2011 (2011-07-21) entire text, all drawings	1-14
A	JP 2008-132032 A (HITACHI LTD, UNIV OF TOKYO) 12 June 2008 (2008-06-12) entire text, all drawings	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>09 March 2022</b>		Date of mailing of the international search report <b>29 March 2022</b>
Name and mailing address of the ISA/JP <b>Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan</b>		Authorized officer  Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/JP2021/048662**

<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2008-510560 A (MOTORIKA LIMITED) 10 April 2008 (2008-04-10) entire text, all drawings	1-14
A	MELHEM et al. Diffusion Tensor MR Imaging of the Brain and White Matter Tractography. American Journal of Roentgenology. 2002, vol. 178, 3-16 entire text, all drawings	1-14

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/JP2021/048662**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	2015-534844	A	07 December 2015	US 2015/0379713 A1 paragraphs [0016]-[0160] WO 2014/060695 A2 FR 2996746 A1 CA 2888118 A	
US	2008/0205733	A1	28 August 2008	(Family: none)	
US	2018/0168499	A1	21 June 2018	WO 2016/197029 A1 entire text, all drawings	
JP	2011-139799	A	21 July 2011	(Family: none)	
JP	2008-132032	A	12 June 2008	US 2008/0122440 A1 entire text, all drawings	
JP	2008-510560	A	10 April 2008	US 2009/0221928 A1 entire text, all drawings WO 2006/021952 A2 CA 2584612 A1	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61B 5/055(2006.01)i FI: A61B5/055 380; A61B5/055 382		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61B5/055		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
日本国実用新案公報	1922 - 1996年	
日本国公開実用新案公報	1971 - 2022年	
日本国実用新案登録公報	1996 - 2022年	
日本国登録実用新案公報	1994 - 2022年	
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2015-534844 A (アシスタンス ピュブリク-オピト- ドウ パリ) 07.12.2015 (2015 - 12 - 07) 段落 [0016] - [0123]	1-5,7-12
Y		6,13-14
Y	US 2008/0205733 A1 (BROWN UNIVERSISTY) 28.08.2008 (2008 - 08 - 28) 段落 [0099] - [0103]	6,13-14
A		1-5,7-12
A	US 2018/0168499 A1 (BERGOLD et al.) 21.06.2018 (2018 - 06 - 21) 全文、全図	1-14
A	JP 2011-139799 A (株式会社東芝、東芝メディカルシステムズ株式会社) 21.07.2011 (2011 - 07 - 21) 全文、全図	1-14
A	JP 2008-132032 A (株式会社日立製作所、国立大学法人東京大学) 12.06.2008 (2008 - 06 - 12) 全文、全図	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献	
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）		
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献		
国際調査を完了した日 09.03.2022	国際調査報告の発送日 29.03.2022	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官）  亀澤 智博 2U 4746  電話番号 03-3581-1101 内線 3292	

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2008-510560 A (モトリカ リミテッド) 10.04.2008 (2008 - 04 - 10) 全文、全図	1-14
A	MELHEM et al., Diffusion Tensor MR Imaging of the Brain and White Matter Tractography, American Journal of Roentgenology, 2002, Vol. 178, 3-16 全文、全図	1-14



国際調査報告  
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号  
 PCT/JP2021/048662

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2015-534844 A	07.12.2015	US 2015/0379713 A1 段落[0016]-[0160] WO 2014/060695 A2 FR 2996746 A1 CA 2888118 A	
US 2008/0205733 A1	28.08.2008	(ファミリーなし)	
US 2018/0168499 A1	21.06.2018	WO 2016/197029 A1 全文、全図	
JP 2011-139799 A	21.07.2011	(ファミリーなし)	
JP 2008-132032 A	12.06.2008	US 2008/0122440 A1 全文、全図	
JP 2008-510560 A	10.04.2008	US 2009/0221928 A1 全文、全図 WO 2006/021952 A2 CA 2584612 A1	