

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H03555

研究課題名(和文)4リピートタウの質的違いに基づく病態診断と髄液診断への応用

研究課題名(英文)Alzheimer-specific alterations of 4 repeat tau for pathological diagnosis and its clinical application for CSF testing

研究代表者

内原 俊記(Uchihara, Toshiki)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・特任教授

研究者番号：10223570

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：疾患により異なるタウ沈着病態を反映するD279-4Rタウを髄液中で定量するELISA系を確立し臨床応用することを目指す。D279エピトープ発現がAD脳に豊富で、PSPに乏しいことを明らかにし、特許申請して論文発表し2021年には特許が成立した。D279-4R特異的モノクローナル抗体作成を試みたが、N279-4Rにも反応性のあるクローンが得られた段階で研究期間は終了した。このクローンを安定的に発現させて特性を明確にする。標準となっている4Rタウ抗体RD4はN279-4Rのみに親和性を呈するが、D279にも反応する本クローンと比較すれば疾患特異的な反応性を有すると期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

髄液中のタウは脳内に沈着したタウを反映しているが、現在実用化されている髄液中のタウ定量法はタウ全体を測定するので疾患の質を区別できていない。我々が同定したD279-4Rタウはアルツハイマー病脳に豊富だがPSP脳では検出されない。ADに特異的なD279-4Rタウを髄液中に検出できれば、ADタウ病変が脳に存在することが示唆され、従来とは異なる画期的診断法となると期待される。さらにこの抗体を免疫療法に用いるとAD病変選択的な親和性が期待され、特異度の高い治療法につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：This project is aimed at establishing ELISA quantification of CSF tau protein D279-4R, that is abundant in AD but not in PSP brains. This difference is now patented as a potential marker to distinguish AD and PSP. However, trials to establish an IgG clone with exclusive affinity to D279-4R were not successful but yielded a clone with affinity to both D279-4R and N279-4R. We are now characterizing this clone in comparison with RD4 with exclusive affinity to N279-4R. It is possible that this comparison will provide a tool to distinguish AD and PSP based on their difference in 4R tau species.

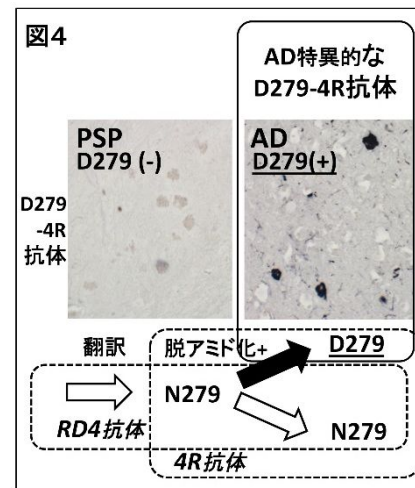
研究分野：神経科学

キーワード：4リピートタウ 脱アミド化 アルツハイマー病

## 1. 研究開始当初の背景

神経変性疾患脳に沈着するタウタンパクは微小管結合部位の繰り返しをもち、その繰り返し回数が4回の4リピート(4R)タウは進行性核上性麻痺(PSP)脳に沈着する。一方アルツハイマー病(AD)脳では繰り返し回数3回の3リピート(3R)タウも4Rタウと共に沈着するがADとPSPの4Rタウの異同については、不明の点が多い。4Rタウは279位がアスパラギン(N279)として翻訳される。その一部はAD脳で脱アミド化されアスパラギン酸(D279)に変化しているとの報告があるが、その意義や同様の変化がPSP脳にも同様にみられるかは明らかでない。4Rタウに対する抗体はN279特異的な monoclonal 抗体(RD4)と、D279を免疫原とするがN279にも交差する polyclonal 抗体(4R tau)が市販されている。両者はいずれもAD/PSPのタウ陽性構造に対する親和性を示し、両疾患を区別できない。

我々はこの市販の4R tau抗体から免疫沈降法によりD279-4R分画を抽出したところ、予想通りAD脳病変を染めるが、PSP脳病変は染色しないという特異性を見いだした。すなわちAD脳にもPSP脳にも存在する4R tauはアミノ酸一残基の違いがあり、それを基に両者の質を区別できると考えられる。総タウ濃度、リン酸化タウ濃度を測定する従来の測定系では、疾患相互の重なりが大きく、臨床的に診断に寄与できる部分は限定的であった。髄液中でD279-4Rタウを検出できれば、脳内の疾患特異的違いを反映した質的違いとなり、疾患の区別に役立つと期待される。抗体を用いた神経変性疾患の治療も盛んに試みられているが、D279-4R抗体はADtauに特異的な親和性を有する点で類がなく、治療薬の候補としても期待される。



## 2. 研究の目的

D279-4R特異的なモノクローナル抗体が得られれば、髄液診断の特性を飛躍的に向上させ、ADをPSPと区別できると期待される。本研究はこうしたモノクローナル抗体を作製して病態解析を行い、それを基盤に臨床応用へ結びつけようとする試みである。病態解析には生化学、免疫組織化学、免疫電顕等の多角的な解析が必要で、D279-4R抗体はそれぞれの局面で従来とらえきれなかった新たな所見を提示すると期待される。特に3R, 4Rの両者から構成される神経原線維変化の超微構造と両エピトープの空間的な関係を知ることが病態解明に不可欠の情報となる。

## 3. 研究の方法

A: D279とその近傍を含む合成ペプチドで免疫した動物からIgG産生クローンの確立  
免疫マウスBリンパ球からハイブリドーマを作製する。

免疫家兔脾臓B細胞からmRNAを抽出してcDNA libraryとし、IgG variable regionに特異的primerで得られたPCR産物 libraryを、大腸菌で発現させて目的のIgG D279-4Rに反応するクローンを選別する。

免疫家兔脾臓B細胞のうち表面にD279-4Rに親和性のあるIgGを発現している細胞をFlowcytometryで選別し、そのIgG遺伝子variable regionを含めdirect cloning-sequenceを行う。

B: 複数のエピトープの超微局在を検出する二重免疫電顕法の確立

様々な病変が混在するヒト脳で、対象病変の超微構造を捉えるには、光学顕微鏡で同定した目的病変をそのまま電子顕微鏡で観察するCorrelative Light and Electron Microscopy (CLEM)法が有効だが、ヒト脳での応用例は極めて乏しい。蛍光を発生し、電子密度の高いNanocrystal Quantum Dot (QD)を免疫標識に用いて、その蛍光像でとらえた同一病変を免疫電顕としてもとらえ両者を直接比較することに我々は成功し論文発表してきた。今回標本内の二つの異なる分子を異なるQDで二重染色し、蛍光像と免疫電顕像を直接比較することを目指す。

## 4. 研究成果

市販4R tauポリクローナル抗体からD279-4R分画を抽出しAD脳特異的な陽性像が得られることを論文発表し(Ebashi et al. Detection of AD-specific four repeat tau with deamidated asparagines residue 279-specific fraction purified from 4R tau polyclonal antibody. *Acta Neuropathol* 2019;138:163-166)、研究代表者を単独の発明者且つ特許権者とする特許「特開 2018-194451: 4リピートタウの質的違いを検出する特異的結合試薬、これを用いた検査方法、検査キット、および医薬のスクリーニング方法」として成立した。

A: D279とその近傍を含む合成ペプチドで免疫した動物からIgG産生クローンの確立

免疫マウスBリンパ球からハイブリドーマ作製を試みたが、D279に親和性のあるIgGは得

られなかった。

免疫家兎血清で抗原ペプチドに対する抗体産生を確認し、その脾臓から mRNA を抽出して cDNA library とし、IgG variable region に特異的 primer で得られた PCR 産物 library を、大腸菌で膜上に発現させたが目的の IgG D279-4R に反応する抗体産生クローンは得られなかった。

同様に得られた脾臓 B 細胞から Flowcytometry で D279 に反応する細胞を選別し、IgG 遺伝子の variable region を direct cloning した。1 回目は失敗し、2 回目で D279 および N279 の両者に反応する IgG を発現するクローン 1 個が得られた。安定的な発現系でその IgG を発現させ、生化学的、組織学的検討を今後行う。並行して D279-4R のみに反応する別のクローニングに挑み当初の目的を達成したい。

B: 複数のエピトープの超微局在を検出する二重免疫電顕法 Double-labeling CLEM の確立  
小さな球形の QD565 と桿状の QD655 を蛍光標識にヒト脳切片をリン酸化タウ(AT8)と GFAP にて二重標識すれば AT8 陽性の神経原線維変化(NFTs)とアストロサイト(GFAP)を蛍光顕微鏡で区別できる。二重蛍光像を撮像した浮遊切片をグルタルで後固定し、銀液で増感して QDs の視認性を高めたのちエポンで平板包埋した。増感後も QD565 の球状と QD655 の桿状の形態は電顕標本上で区別でき、それぞれの蛍光像と直接対比できた。増感後の切片を実体顕微鏡で観察すると QD 陽性部位が確認でき、対象病変の的確なトリミングが可能である。異なる QD の二重標識標本の蛍光像を撮像後、銀増感するというこの新たなプロトコールは、Double-labeling CLEM をヒト脳でも安定的に実現できる。(Uematsu et al. Parallel gold enhancement of QDs 565/655 for double-labelling correlative light and electron microscopy on human autopsied brain samples. *Sci Rep* 2022;12:6113)。今後は NFT 超微形態のなかで 279D-4R が 3Rtau とどのような位置関係にあるかを明らかにして、NFT 形成過程を解明する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計33件（うち査読付論文 29件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Amano R, Toru S, Yamane M, Kitagawa M, Hirokawa K, Uchihara T,	4. 巻 40
2. 論文標題 Parallel enlargement of Marinesco bodies and nuclei and progressive deposition of p62 in pigmented neurons of the substantia nigra.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 328-335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12647	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Diederich N.J, Uchihara T, Grillner S, Goetz C.G,	4. 巻 43
2. 論文標題 The Evolution-Driven Signature of Parkinson's Disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Trends Neurosci	6. 最初と最後の頁 475-492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tins.2020.05.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Doi H, Yokote H, Uchihara T, Toru S,	4. 巻 59
2. 論文標題 Bilateral optic nerve edema in central-variant posterior reversible encephalopathy syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 2333-2334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.4919-20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hara A, Amano R, Yokote H, Ijima M, Zeniya S, Uchihara T, Yada S, Masumura M, Takei H, Nishino I, Toru S,	4. 巻 20
2. 論文標題 Secondary cardiac involvement in anti-SRP-antibody-positive myopathy: an 87-year-old woman with heart failure symptoms as the first clinical presentation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Neurol	6. 最初と最後の頁 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-020-1599-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi M, Uchihara T, Yoshida M, Wakabayashi K, Kakita A, Takahashi H, Toru S, Orimo S,	4. 巻 27
2. 論文標題 Clinical and pathological features affecting cardiac sympathetic denervation in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Neurol	6. 最初と最後の頁 1155-1163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ene.14240	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeda T, Uchihara T, Endo T, Kitagawa M, Hirokawa K, Kobayashi T, Toru S,	4. 巻 412
2. 論文標題 Numerous ballooned neurons in a 94-year-old man with dementia with Lewy bodies.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurol Sci	6. 最初と最後の頁 116722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.116722	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Toru S, Ishida S, Uchihara T, Hirokawa K, Kitagawa M, Ishikawa K,	4. 巻 20
2. 論文標題 Comorbid argyrophilic grain disease in an 87-year-old male with spinocerebellar ataxia type 31 with dementia: a case report.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Neurol	6. 最初と最後の頁 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-020-01723-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Toru S, Yamada T, Suzuki M, Takemoto A, Amano T, Kitagawa M, Kobayashi T, Uchihara T,	4. 巻 29
2. 論文標題 Acute spinal cord infarction with preferential involvement of ventral gray matter: An autopsy report.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis	6. 最初と最後の頁 105348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105348	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uchihara T,	4. 巻 40
2. 論文標題 Neurofibrillary changes undergoing morphological and biochemical changes - How does tau with the profile shift of from four repeat to three repeat spread in Alzheimer brain?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 450-459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12669	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Uchihara T, Shibata N, Yoshida M,	4. 巻 40
2. 論文標題 Reconsidering the Braak-prion hypothesis: truths or realities.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 413-414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12704	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Uchihara T, Yoshida M, Shibata N,	4. 巻 40
2. 論文標題 Crosstalk between neuropathology and clinical neurology: Fundamentals for clinical neurologists.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12627	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Umahara T, Uchihara T, Hirao K, Shimizu S, Hanyu H,	4. 巻 35
2. 論文標題 Phosphorylated TDP-43 localizes to chronic cerebral infarctions in human brains.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Histol Histopathol	6. 最初と最後の頁 1023-1028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14670/HH-18-235	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Umahara T, Uchihara T, Hirao K, Shimizu S, Hashimoto T, Akimoto J, Kohno M, Hanyu H,	4. 巻 35
2. 論文標題 Frontotemporal dementia-associated protein "phosphorylated TDP-43" localizes to atherosclerotic lesions of human carotid and main cerebral arteries.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Histol Histopathol	6. 最初と最後の頁 159-167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14670/HH-18-140	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Umahara T, Uchihara T, Hirao K, Shimizu S, Hashimoto T, Kohno M, Hanyu H,	4. 巻 414
2. 論文標題 Essential autophagic protein Beclin 1 localizes to atherosclerotic lesions of human carotid and major intracranial arteries.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurol Sci	6. 最初と最後の頁 116836
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.116836	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 内原俊記 and 融衆太	4. 巻 29
2. 論文標題 病理解剖すると認知症は、診断エラーが結構多い?!	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 総合診療	6. 最初と最後の頁 1507-1509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 内原俊記	4. 巻 12
2. 論文標題 シヌクレインの伝播をとめればパーキンソン病を根治できるか Noの立場から	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 MDSJ Letters	6. 最初と最後の頁 1-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 T. Umahara T. Uchihara K. Hirao S. Shimizu T. Hashimoto J. Akimoto M. Kohno and H. Hanyu	4. 巻 1
2. 論文標題 Frontotemporal dementia-associated protein phosphorylated TDP-43 localizes to atherosclerotic lesions of human carotid and main cerebral arteries	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Histol Histopathol	6. 最初と最後の頁 18140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14670/HH-18-140	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Y. Shishido Hara T. Yazawa T. Chiba K. Kojima J. Ishii K. Kobayashi J. H. Lee A. Sumiishi K. Tsuchiya T. Uchihara Y. Shiokawa N. Takayama M. Nagane and H. Kamma	4. 巻 10
2. 論文標題 Detection of t(14;18)(q32;q21) for IgH/BCL2 in central nervous system tumor like lesions with chronic perivascular inflammation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 244-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cen3.12541	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 H. Shintaku M. Yamaguchi S. Toru M. Kitagawa K. Hirokawa T. Yokota and T. Uchihara	4. 巻 14
2. 論文標題 Three-dimensional surface models of autopsied human brains constructed from multiple photographs by photogrammetry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0219619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0219619	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 D. Ono Y. Shishido-Hara S. Mizutani Y. Mori K. Ichinose M. Watanabe T. Tanizawa T. Yokota T. Uchihara and H. Fujigasaki	4. 巻 39
2. 論文標題 Development of demyelinating lesions in progressive multifocal leukoencephalopathy (PML): Comparison of magnetic resonance images and neuropathology of post-mortem brain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 294-306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12562	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 M. Ebashi S. Toru A. Nakamura S. Kamei T. Yokota K. Hirokawa and T. Uchihara	4. 巻 138
2. 論文標題 Detection of AD-specific four repeat tau with deamidated asparagine residue 279-specific fraction purified from 4R tau polyclonal antibody	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Neuropathol	6. 最初と最後の頁 163-166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00401-019-02012-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 M. Ebashi Y. Ito M. Uematsu A. Nakamura K. Hirokawa S. Kamei and T. Uchihara	4. 巻 7
2. 論文標題 How to demix Alzheimer-type and PSP-type tau lesions out of their mixture -hybrid approach to dissect comorbidity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Neuropathol Commun	6. 最初と最後の頁 71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-019-0708-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 N. J. Diederich D. James Surmeier T. Uchihara S. Grillner and C. G. Goetz	4. 巻 34
2. 論文標題 Parkinson's disease: Is it a consequence of human brain evolution?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mov Disord	6. 最初と最後の頁 453-459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.27628	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Hiroki, Takeda Takahiro, Uchihara Toshiki, Sato Shizuko, Kirimura Susumu, Hirota Yuka, Kodama Makoto, Kitagawa Masanobu, Hirokawa Katsui, Yokota Takanori, Toru Shuta	4. 巻 3-4
2. 論文標題 Macroscopic Localized Subicular Thinning as a Potential Indicator of Amyotrophic Lateral Sclerosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Neurology	6. 最初と最後の頁 200 ~ 205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000487992	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wakabayashi Kaori, Umahara Takahiko, Hirokawa Katsuiku, Hanyu Haruo, Uchihara Toshiki	4. 巻 674
2. 論文標題 14-3-3 protein sigma isoform co-localizes with phosphorylated $\alpha$ -synuclein in Lewy bodies and Lewy neurites in patients with Lewy body disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 171 ~ 175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2018.03.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uematsu Miho, Nakamura Ayako, Ebashi Momoko, Hirokawa Katsuiku, Takahashi Ryosuke, Uchihara Toshiki	4. 巻 6
2. 論文標題 Brainstem tau pathology in Alzheimer's disease is characterized by increase of three repeat tau and independent of amyloid?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 1-
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-017-0501-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Uchihara Toshiki, Toru Shuta	4. 巻 90
2. 論文標題 Reader response: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB consortium	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 299.1 ~ 299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000004915	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uchihara Toshiki, Iwaki Toru	4. 巻 38
2. 論文標題 Le hazard ou la necessite Comorbid pathologies of neurodegenerative diseases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 62 ~ 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12444	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato Shigeto, Uchihara Toshiki, Fukuda Takahiro, Noda Sachiko, Kondo Hiromi, Saiki Shinji, Komatsu Masaaki, Uchiyama Yasuo, Tanaka Keiji, Hattori Nobutaka	4. 巻 8
2. 論文標題 Loss of autophagy in dopaminergic neurons causes Lewy pathology and motor dysfunction in aged mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2813-
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-21325-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Uchihara Toshiki	4. 巻 37
2. 論文標題 An order in Lewy body disorders: Retrograde degeneration in hyperbranching axons as a fundamental structural template accounting for focal/multifocal Lewy body disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 129 ~ 149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12348	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takeda Takahiro, Seilhean Danielle, Le Ber Isabelle, Millecamps Stephanie, Sazdovitch Veronique, Kitagawa Kazuo, Uchihara Toshiki, Duyckaerts Charles	4. 巻 76
2. 論文標題 Amygdala TDP-43 Pathology in Frontotemporal Lobar Degeneration and Motor Neuron Disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Neuropathology & Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 800 ~ 812
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jnen/nlx063	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kasahata Naoki, Sato Tomohide, Onishi Iichiroh, Kitagawa Masanobu, Uchihara Toshiki, Hirokawa Katsuiku	4. 巻 58
2. 論文標題 Three-Repeat Tau with Grain-Like Structures and Distribution in an 83-Year-Old Man	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 681 ~ 685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-160672	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 内原俊記	4. 巻 88
2. 論文標題 進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症の臨床病理 CBS-plusの提唱	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 神経内科	6. 最初と最後の頁 459-467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計40件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 内原俊記,
2. 発表標題 Hyperbranching axon as a structural template for Parkinson disease and aging
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内原俊記,
2. 発表標題 Selective vulnerability of alpha-synuclein-related neurodegeneration -beyond proteinopathy and propagation-
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内原俊記,
2. 発表標題 とらえどころのない大脳皮質症状を病理からとらえなおす
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内原俊記,
2. 発表標題 看取りからCPCまで拡大する在宅医の役割 在宅剖検事業「おだやかな看取りを明日に活かすみち」の新展開
3. 学会等名 第3回日本在宅医療連合学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内原俊記,
2. 発表標題 在宅剖検事業「おだやかな看取りを明日に活かすみち」の新展開
3. 学会等名 第62回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内原俊記, 融衆太, 今村昌幹, 中島美知子, 三五美和, 中村洋一, 安西宣恵, 廣川勝昱, 北川昌伸, 入江徹也,
2. 発表標題 在宅からの病理解剖例のCPCで在宅医自身が臨床提示する意義
3. 学会等名 第3回日本在宅医療連合学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内原俊記, 融衆太, 山根道雄, 北川昌伸, 廣川勝昱, 入江徹也,
2. 発表標題 在宅剖検事業「おだやかな看取りを明日に活かすみち」の新展開
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 二本松尚美, 于秀軍, 松田芳樹, 小澤信幸, 青木和久, 吉田眞理, 長谷川成人, 内原俊記, 楯林義孝,
2. 発表標題 老人斑を認識するPlexin-B3 の発現量はBraak Stage と相関する
3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 融衆太, 岡野和美, 石原明子, 毛利香織, 青木夏姫, 安達彩織, 黒岩伸明, 朴文英, 銭谷怜史, 横手裕明, 内原俊記,
2. 発表標題 パーキンソン病における嚥下機能評価
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 融衆太, 岡野和美, 石原明子, 毛利香織, 青木夏姫, 安達彩織, 黒岩伸明, 朴文英, 銭谷怜史, 横手裕明, 内原俊記,
2. 発表標題 レビー小体病における認知機能と嚥下機能
3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林祐一, 下畑享良, 吉田眞理, 齋藤祐子, 小森隆司, 内原俊記, 林健太郎, 佐野輝典, 齋藤由扶子, 池内健, 饗場郁子, group J.-V.-s,
2. 発表標題 本邦におけるCBD mimicsの臨床的特徴(J-VAC study)
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安達彩織, 内原俊記, 天野稜大, 町田容子, 銭谷怜史, 横手裕明, 融衆太,
2. 発表標題 Possible pleocytosis in patients without meningeal irritation signs. In Possible pleocytosis in patients without meningeal irritation signs
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩崎靖, 内原俊記, 宇高不可思, 橋詰良夫, 岩淵潔, 吉田眞理,
2. 発表標題 脳肉眼診断の極意?ローテクのみでここまで鑑別できる?. In 脳肉眼診断の極意?ローテクのみでここまで鑑別できる?
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 植松未帆, 三上恭平, 中村綾子, 廣川勝昱, 安達栄治郎, 高橋良輔 内原俊記,
2. 発表標題 Quantum dot/nanogold colabeling for double correlative light and electron microscopy of human brain. In Quantum dot/nanogold colabeling for double correlative light and electron microscopy of human brain
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中島美知子, 今村昌幹, 中島マリア美知子, 中島修平, 石田尚子, 融衆太, 内原俊記, 北川昌伸, 廣川勝昱, 入江徹也
2. 発表標題 遷延する意識障害の見られた肝硬変のエンドオブライフ・ケア～在宅剖検の視点より検討～. In 遷延する意識障害の見られた肝硬変のエンドオブライフ・ケア～在宅剖検の視点より検討～
3. 学会等名 第2回日本在宅医療連合学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 内原俊記,
2. 発表標題 PSPとCBDの病理学的区別は可能か? - 病理診断基準の問題点 - . In PSPとCBDの病理学的区別は可能か? - 病理診断基準の問題点 -
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会学術研究会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 内原俊記, 宍戸原由紀子, 融衆太,
2. 発表標題 白質病変の部分と全体に病理から迫る - より良い診断と治療をめざして - . In 白質病変の部分と全体に病理から迫る - より良い診断と治療をめざして -
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 内原俊記, 武田貴裕, 豊島靖子, 川勝忍, 陸雄一, 宍戸 - 原由紀子,
2. 発表標題 仮面舞踏会 (臨床) の楽屋裏 (神経病理) を覗く - 臨床の鑑別力を高めるために - . In 仮面舞踏会 (臨床) の楽屋裏 (神経病理) を覗く - 臨床の鑑別力を高めるために -
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 内原俊記, 豊島靖子,
2. 発表標題 タウ病変の疾患特異性 - 臨床診断から分子基盤まで - . In タウ病変の疾患特異性 - 臨床診断から分子基盤まで -
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 内原俊記, 融衆太, 三五美和, 中村洋一, 中島美知子, 今村昌幹, 安西宣恵, 廣川勝昱, 北川昌伸, 入江徹也,
2. 発表標題 おだやかな看取りを明日に活かすみち-在宅看取り例の在宅主治医によるCPC臨床提示の5例-. In おだやかな看取りを明日に活かすみち-在宅看取り例の在宅主治医によるCPC臨床提示の5例-
3. 学会等名 第2回日本在宅医療連合学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 内原俊記, 融衆太, 山根道雄, 岡田猛, 新宅洋, 北川昌伸, 廣川勝昱, 入江徹也,
2. 発表標題 Zooming into CPC 在宅剖検事業「おだやかな看取りを明日に活かすみち」WebCPCの試み
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 内原俊記, 融衆太, 山根道雄, 廣川勝昱, 北川昌伸, 入江徹也,
2. 発表標題 「おだやかな看取りを明日に活かすみち」病理解剖を地域と共有する「新渡戸モデル」の新展開
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 内原俊記, 融衆太, 山根道雄, 廣川勝昱, 北川昌伸, 入江徹也
2. 発表標題 おだやかな看取りを明日に活かすみち-在宅解剖を地域と共有する新渡戸モデルの展開-
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 二本松尚美, 松田芳樹, 小澤信幸, 青木和久, 吉田眞理, 長谷川成人, 内原俊記,
2. 発表標題 Plexin-B3オリゴデンドロサイト前駆細胞は脳損傷に応答しA を産生する
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 馬原孝彦, 内原俊記, 平尾健太郎, 清水聰一郎, 羽生春夫,
2. 発表標題 Phosphorylated TDP-43 localizes to atherosclerotic lesions of human carotid and cerebral arteries.
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 板谷早希子, 新宅洋, 融衆太, 内原俊記, 廣川勝昱, 綿引定清, 鎌田智幸,
2. 発表標題 PSP with predominant speech / language disorder(PSP-SL)の剖検例 An autopsy case of PSP with significant speech / language impairment.
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 融衆太, 安達彩織, 宮下彰子, 石田尚子, 北川昌伸, 廣川勝昱, 石川欽也, 内原俊記,
2. 発表標題 脊髄小脳変性症 31 型における認知機能.
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 融衆太, 内原俊記, 山田哲夫, 新宅洋, 佐藤志津子, 北川昌伸, 廣川勝昱,
2. 発表標題 中枢神経原発悪性リンパ腫の治療後在宅療養中に lymphomatosis cerebri を発症した 1 剖検例.
3. 学会等名 第 2 回日本在宅医療連合学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 融衆太, 内原俊記, 北川昌伸, 廣川勝昱,
2. 発表標題 剖検でLewy病理が確認されたがLewy body diseaseの臨床診断がされなかった症例の検討.
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Uchihara T Ebashi M Uematsu M Nakamura A Ito Y Hirokawa K Kamei S
2. 発表標題 Possible distinction of 4R tau-positive lesions of AD and PSP probed by 4R-specific antibodies.
3. 学会等名 AD/PD 2019 The 14th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshiki Uchihara
2. 発表標題 Hyperbranching axon as a structural template to explain focal and multifocal Lewy body disorders.
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術集会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内原俊記
2. 発表標題 レビー小体型認知症、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺の臨床神経病理.
3. 学会等名 第24回日本神経精神医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内原俊記
2. 発表標題 「典型像と非典型像 - 病理と臨床の対話 - 」
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内原俊記、吉田真理
2. 発表標題 Braak-prion 仮説再考 - 真偽と虚実の狭間から - .
3. 学会等名 第60回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内原俊記
2. 発表標題 変化する神経原線維変化.
3. 学会等名 第60回日本神経病理学会総会学術研究会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Uchihara T, Uematsu M, Tatsumi S, Takahashi R, Yoshida M, Adachi E
2. 発表標題 Quantum dot immunolabeling for exact correlative light and electronmicroscopy- ultrastructural visualization of hte targets selected by fluorescent microscopy
3. 学会等名 Microscopy Conference 2017 Lausanne (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toru S, Uchihara T et al.
2. 発表標題 Heterogeneous neuropathologies in clinically diagnosed DLB
3. 学会等名 XVIII World Congress of Neurology Kyoto 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Uematsu M, Mikami, Nakamura A, Adachi E, Hirokawa K, Takahashi R, Uchihara T
2. 発表標題 Virtual slide assisted targeting of neurofibrillary tangle for correlative light and preembedding immunoelectron microscopy using quantud dot nanocrystals
3. 学会等名 XVIII World Congress of Neurology Kyoto 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Uchihara T, Sango M, Takubo H et al.
2. 発表標題 Reduced MIBG uptake under relative preservation of cardiac sympathetic nerve in four autopsy patients fo CBD-tau without Lewy pathology
3. 学会等名 XVIII World Congress of Neurology Kyoto 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村洋一、石田尚子、新宅洋、内原俊記、融衆太、芦刈伊世子、佐藤志津子、山根道雄、北川昌伸、廣川勝昱、入江徹也
2. 発表標題 11年の経過後94際で在宅死から剖検した ALS-FTLDの終末病理像
3. 学会等名 第58回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 4リピートタウの質的違いを検出する特異的結合試薬、これを用いた検査方法、検査キット、及び医薬のスクリーニング方法	発明者 内原俊記	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特許 6908810	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	吉田 真理  (Yoshida Mari)  (60288545)	愛知医科大学・付置研究所・教授   (33920)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------