

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月 8日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009年度～2011年度

課題番号：21500339

研究課題名（和文）TDP-43 proteinopathy の神経病理学的研究

研究課題名（英文）Neuropathological reserch of TDP-43 proteinopathy

研究代表者

吉田 真理（YOSHIDA MARI）

愛知医科大学・加齢医科学研究所・教授

研究者番号：60288545

研究成果の概要（和文）：

筋萎縮性側索硬化症（ALS）と前頭側頭葉変性症（FTLD）の封入体構成蛋白である TAR DNA-binding protein 43kDa（TDP-43）の凝集形態と分布を剖検脳を用いて病理組織学的に研究した。TDP-43 は ALS では運動系を越えて蓄積し、一方 FTLD では運動ニューロン系にも TDP-43 の蓄積を認めその細胞内局在や分布には違いがあるが、両者の細胞変性には共通基盤があることを確認した。

研究成果の概要（英文）：

We investigated neuropathology of TDP-43-positive inclusions of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal lobar degeneration (FTLD) in autopsied brains. TDP-43-positive inclusions were found beyond motor neuron system in ALS brains, and in motor neuron system in FTLD brains, while the cellular and distribution of inclusions showed differences between two diseases. We confirmed the common pathological basis encompassing ALS and FTLD.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経解剖学・神経病理学

キーワード：神経変性疾患・TDP-43・筋萎縮性側索硬化症・前頭側頭葉変性症・ユビキチン

1. 研究開始当初の背景

神経変性疾患は神経組織内の異常な封入体の構成タンパクの特性から病態が解明されつつある。代表的難病である筋萎縮性側索硬化症（ALS）や前頭側頭葉変性症（FTLD-U）では、病理学的にユビキチン化された封入体が出現することが大きな指標であった。われわれは ALS, FTLD-U はユビキチン化蛋白を共通の基盤とする一つの疾患のスペクトラムであることを推測していたが、(Yoshida M, Neuropathology 2004), その原因蛋白は永

い間不明であった。2006年に TDP-43 (TAR DNA-binding protein) という核内タンパクが本邦とアメリカのグループにより分離同定され (Arai T et al. BBRC 2006, Neumann M et al, Science 2006)、FTLD-U はその後 FTLD-TDP と総称されることになった。病態解明の手掛かりとなる画期的なタンパク質 TDP-43 を手がかりとして ALS, FTLD-TDP を神経病理学的に再検討する。なお本報告書では FTLD-TDP を FTLD と略す。

2. 研究の目的

これまでユビキチン免疫組織化学でしか確認できなかったALSとFTLDの神経組織の変化を、TDP-43を指標として、神経細胞内やグリア細胞内の異常な蛋白凝集を再検討する。

TDP-43は、運動ニューロン系を選択におかすALSの脊髄前角に凝集する蛋白であると同時に、アルツハイマー病やレビー小体型認知症に継いで頻度の高い、FTLDという認知症をきたす疾患の大脳皮質の神経細胞にも凝集する蛋白であるという二面性を持っている。ALSとFTLDはTDP-43蛋白の凝集蓄積を共通基盤とするひとつの疾患のスペクトラムであるとする仮説に立脚して、ALSの前頭側頭葉の皮質にTDP-43の凝集が出現するのか、一方FTLDの脊髄や下位運動ニューロンにTDP-43は蓄積するのかを検証し、その共通点と相違点を明らかにする。

TDP-43陽性封入体を形成するALSとFTLDは、病理学的には複数の病態を含んでいる。変性が運動系に限局するALS、運動ニューロン疾患を伴うFTLD (FTLD with MND)、運動ニューロン障害を伴わないFTLD (FTLD without MND)の3つに大きく分けられる。この病変分布が、神経細胞脱落とグリオシス、TDP-43の封入体の局在、形態、分布とどの程度関連づけられるかを研究することは、病態機序の解明、さらに治療法開発にも繋がるきわめて重要な要素である。また孤発性ALSとFTLDと、TDP-43の遺伝子異常を示す例、TDP以外の遺伝子異常でTDP-43陽性像を示す例についてTDP-43の封入体の形態と分布を検討し、孤発性疾患と遺伝子異常を示す疾患の病理像の相違を明らかにする。

- (1) ALS, FTLDの脳・脊髄の運動ニューロン系、大脳皮質、基底核、脳幹部・小脳などの広い領域についてTDP-43免疫組織化学を行い、封入体の局在、形態学的特徴、分布、頻度、病態毎の違いを神経病理学的に明らかにする。この研究は2009年以降に蓄積された症例を前方視的に行う。
- (2) TDP-43陽性封入体は神経細胞内封入体と神経変性突起、神経細胞核内封入体に分けられ、その出現パターンから4型に分類されている (Mackenzie IR et al. Acta Neuropathol 2011)。これらの分類が実際の臨床病理像に合致するかどうか検証する。
- (3) TDP-43遺伝子異常の確認されたALSの臨床病理像をTDP-43陽性像の形成を元に孤発性TDP-43proteinopathyと比較

検討する

- (4) TDP以外の遺伝子異常でTDP-43陽性像を示す例の封入体の形成を検討する。
- (5) ALS, FTLD-TDP以外の神経変性疾患におけるTDP-43の発現を検討する。2006年のTDP-43の同定以後、アルツハイマー病、レヴィー小体型認知症、嗜銀顆粒性認知症などALS, FTLD-TDP以外の神経変性疾患においてもTDP-43の出現が報告され、TDP-43はより広い疾患の蛋白凝集過程にまき込まれている可能性が示唆されているので、その形態と程度、分布を検討する。

3. 研究の方法

(1) 対象

愛知医科大学加齢医科学研究所に2009年～2011年に蓄積された剖検例の中からALS, FTLDを抽出して病理組織学的に検討する。また2009年以前のALS, FTLDの剖検例の中でTDP-43遺伝子異常の確認された例およびPerry症候群のTDP-43 proteinopathyを検討する。

(2) 方法

20%中性ホルマリン固定後、頸髄 (C4～C8)、胸髄 (Th9～12)、腰髄 (L3～L5)、仙髄、馬尾、延髄、橋、中脳、大脳は前額断を基本として前頭葉極、上前頭回、中前頭回、下前頭回、側頭葉極、前方海馬を通る側頭葉、扁桃核、外側膝状体を通る側頭葉、中心前回、頭頂葉、後頭葉、大脳基底核、視床、後根神経節、小脳虫部、小脳歯状核、交感神経節を切り出し、パラフィン包埋した9μm厚切片でhematoxylin-eosin, Klüver-Barrera, Gallyas-Braak染色, Holzer染色を行う。免疫組織化学は4.5μm厚切片を作成し、リン酸化非依存性ポリクローナルTDP-43抗体、リン酸化依存性TDP-43抗体 (PSser409/410)、抗ユビキチン抗体、抗リン酸化タウ抗体、抗リン酸化ニューロフィラメント抗体、抗CD68抗体、抗GFAP抗体を用いて行う。

(3) 評価法

神経細胞の脱落とグリオシスはコントロール脳と対比してHE、KB染色で、0、軽度、中等度、高度として判定する。運動ニューロン系 (下位運動ニューロン：脊髄前角、舌下神経核、顔面神経核、上位運動ニューロン：中心前回、錐体路は内包後脚、大脳脚、橋縦束、延髄錐体、脊髄錐体路)、錐体外路系 (黒質、被殻、尾状核、淡蒼球、視床下核)、大脳皮質 (前頭葉極、前頭葉弁蓋部、運動前野、側頭葉極、前方海馬を通る側頭葉、外側膝状体を通る側頭葉) の変性、TDP-43陽性封入体の形態と分布を検討する。TDP-43陽性封入体

は、神経細胞胞体内封入体(NCI)、変性神経突起(DN)、神経細胞核内封入体(NII)、グリア細胞内封入体(GCI)について検討する。

FTLD-TDPは現在国際的に、NCIとDNを認めるtype A、NCI主体のtype B、DN主体のtype CおよびNNIを多数認めるtype Dに亜型分類されており、これに従って分類する。

4. 研究成果

(1) ALS、FTLD の臨床情報

2009年から2011年の3年間で34例のALS、6例のFTLDを検討した。ALSとFTLDを合わせた平均死亡時年齢は69歳、男女比は1.8、平均罹病期間(人工呼吸器装着までを罹病期間とした)は2年11ヶ月であった。ALS 33例の死亡時平均年齢70歳(53-84歳)、平均罹病期間は2年6ヶ月(5ヶ月-120ヶ月)、男女比は2.4であった。FTLD 7例の死亡時平均年齢は67歳(45-77歳)、平均罹病期間は5年5ヶ月(10ヶ月-132ヶ月)、男女比は0.75であった。

FTLDはALSに比して死亡時年齢が若く、罹病期間が長く、女性に多い傾向を示したが、FTLDの症例数が少ないため、さらに症例を蓄積して検討が必要である。ALS、FTLD両群ともに年齢、罹病期間ともにきわめて範囲が広く、特に罹病期間に関しては、下位運動ニューロン障害に起因する呼吸不全に規定される要素が大きい。FTLDにおいて臨床的にMNDを伴う3例はいずれも36ヶ月以内の短い罹病期間であった。ALS 2例に家族歴が確認されたが、遺伝子検索は行われていない。FTLD 1例に臨床上加家族歴が記載されていたが、TDP-43の遺伝子異常は確認されなかった。

既往歴ではALS 1例に幼少期にポリオに罹患した症例があった。

FTLD 7例中5例は認知症が先行し、1例はほぼ同時に発症、1例は認知症の発症時期は不明であった。7例中5例で下位運動ニューロン障害が観察され、2例では認められず、2例中1例では著明な錐体路徴候が観察され、原発性側索硬化症との関連が示唆された。

(2) ALS の運動ニューロンの TDP-43 proteinopathy

ALSの下位運動ニューロンには全例TDP-43陽性封入体を認めた。脊髄前角にみられるNCIはskein-like inclusion、round inclusionである。最も特徴的な所見は、正常あるいは正常にみえる神経細胞では核の染色性が保たれているが、NCIを形成する神経細胞では核の染色性消失を認めた。罹病期間の短い症例ではより多くのNCIを認め、長期経過例では少数であった。

核の染色性が消失しているが、胞体にNCIの形成がない運動ニューロン、あるいは微細顆粒状あるいは網状のTDP-43染色性を示す

細胞があり、これらも罹病期間の短い症例でより多く認めた。

核と細胞質の両方にTDP陽性像を示す細胞は、変性途中ないし中間的な病態を示している可能性があるが、罹病期間の短い早期例を注意深く観察したが、ごく少数の細胞にわずかに認めたにすぎず、TDPにおける“all or nothing”に近い病理像の中途過程はきわめて短い時間におきている可能性が示唆された。

skein-like inclusion、round inclusionはいずれか一方のNCIを認める例もあるが、同一症例の一つの切片上の異なる運動ニューロン上に観察される例もあった。round inclusionはより罹病期間の短い例に多く認める傾向を示した。前角細胞の脱落程度と封入体の種類には明かな関連性は認めなかったが、2種類のNCIは単なる凝集の違いであるのか、形成機序に違いがあるのかはさらなる検討課題である。

中心前回のNCIは少数しかみられない例が多く、錐体路変性が強い例ではGCIを皮髄境界を中心に認める傾向を示した。しかし、中心前回の変性が強いALS 1例は多数のNCIの出現を認めた。

(3) ALS の運動系以外の TDP-43 陽性像

臨床的に認知症の記載されていないALS 43例中40%に運動系以外にTDP-43陽性像を認めた。運動系以外の陽性像は広い領域におよび、延髄網様体、下オリーブ核、黒質、扁桃核、海馬傍回、海馬歯状核顆粒細胞、淡蒼球、視床下核などに認め、ALSはTDP-43陽性封入体の形成という観点からは、多系統に変化が及んでいること確認された。罹病期間との関連では、必ずしも長期例がより広範囲に封入体を形成する傾向はみられず、個々の症例の病態による違いを反映していると考えられた。

辺縁系にNCIを伴うALSでは、前頭側頭葉の軽度の萎縮や臨床病歴上は認知症と判定されていないものの了解の悪さが観察される例があり、ALSとFTLDの連続性が示唆される。

(4) FTLD の運動ニューロンの TDP-43 proteinopathy

FTLD 7例中運動ニューロン障害が観察された5例では全例に脊髄前角細胞にALSと同質のTDP-43陽性skein-like inclusion、round inclusionを認めた。運動ニューロン障害が観察されなかった2例中1例は、高度な錐体路変性ときわめて軽度の脊髄前角細胞脱落を認め、他の1例は脊髄が採取されていないが、舌下神経核および延髄錐体には明瞭な変性はみられなかった。以上からFTLDの運動ニューロン系にはALSと同等の下位運動ニュー

ロン系の変化を示す例から、下位運動ニューロン系の変化が軽く錐体路変性が強い例、上位・下位ともに軽い例が存在していると考えられる。運動ニューロン系の変化と大脳の病変分布に一定の組み合わせがあるかどうかは、今後症例を蓄積して検討が必要である。

(5) FTLD の大脳の TDP-43 proteinopathy

前頭側頭葉の TDP-43 陽性封入体は、type A が 2 例、type B が 5 例であり、下位運動ニューロン変性を伴う例はすべて type B の所見を示した。従って、ALS の TDP-43 の変化は大脳皮質に NCI を形成する type B の病理像と最も密接に関連していることが示唆された。

(6) TDP-43 遺伝子異常を伴う症例

① TDP-43 点変異 (G298S) 家系

症例は 54 歳女性、認知症を伴う ALS の臨床像を示し多幸的、多弁、頑固、幼兒的などの精神症状を認めた。病理学的には下位運動ニューロンと側頭葉前頭皮質に多数の神経細胞内封入体 NCI を認め FTLD-U type 2 の病理像を示し TDP-43 点変異による凝集亢進が示唆された。Van Deerlin らの報告した G298S 変異 QBB 家系で病理像が確認された 3 例の発症年齢は 48 歳、52 歳、41 歳で、罹病期間は 1~4 年と孤発性 ALS の平均発症年齢より若く、罹病期間も短い傾向を示す。認知症は確認されていない。病理学的には Bunina 小体を伴う下位運動ニューロンの変性と錐体路障害を認め、脊髓前角の TDP-43 免疫染色では skein-like inclusion や round inclusion に加えて、胞体の微細顆粒状陽性所見が 2 例でみられている。大脳は 2 例で病理学的に検討され、海馬歯状回顆粒細胞、前頭側頭葉、扁桃核、帯状回、黒質などに TDP-43 陽性 NCI を認めている。FTLD-TDP type B に合致する病理像である。

② TDP-43 点変異 (G348C) 家系

症例は 67 歳男性、母が両上肢挙上困難を示し筋萎縮症と診断され、5 年の経過で死

亡。63 歳時両上肢脱力感で発症し、全経過 4 年 3 ヶ月で死亡、認知症は認められなかった。脳重は 1470g、脊髓前根の萎縮、頸髄に強い細胞脱落を認め、残存する細胞には多数の Bunina 小体を認めた。ユビキチン、TDP-43、リン酸化 TDP-43 陽性 skein-like inclusion とびまん性微細顆粒状 TDP-43 陽性構造を腰髄に多数認めた。中心前回と脊髓錐体路変性は軽度であった。海馬歯状回顆粒細胞、扁桃核、海馬傍回、側頭葉極などには変性や TDP-43 陽性 NCI はみられず、運動ニューロン系を越えた分布はみられなかった。

③ TDP-43 遺伝子異常と病理像の特異性

TDP-43 遺伝子異常を伴う例では、G298S 変異例で TDP-43 凝集の増加を認めたが、G348C 変異では通常の ALS に匹敵する程度であった。また封入体の形態は孤発性 ALS と区別困難であり、TDP-43 の病理像から遺伝子変異の有無を推測するのは困難な可能性が示唆された。

(7) Perry 症候群

Perry 症候群は dynactin の遺伝子異常に伴い、パーキンソニズム、うつ、体重減少、中枢性低換気を呈する常染色体優性遺伝性疾患で TDP-43 proteinopathy を呈する。症例は死亡時 52 歳男性、うつで発症し著明な中枢性低換気を反復し全経過 3 年 6 ヶ月で死亡した。病理学的には黒質、青斑核の高度な変性と、基底核、脳幹被蓋などに TDP-43 陽性神経細胞内封入体、変性神経突起、核内封入体を認め FTLD-TDP た。凍結脳の抗リン酸化 S409/410 を用いた免疫ブロット解析では淡蒼球、黒質、視床などに 45kDa のバンドと 18~26kDa の C 末端断片のバンドが検出されたが、海馬や海馬傍回、被殻では確認できなかった。この所見は免疫組織化学で検討したリン酸化 TDP-43 封入体の分布とよく合致していた。DCTN1 変異は著明な声帯麻痺きたす遺伝性家族性遠位型運動ニューロノパチーをき

たす疾患で同定されている。 *In vitro* では *DCTN1* 変異点変異は微小管結合能を減少させることから、軸索輸送を障害することが示唆されている。この疾患の臨床病理像は Perry 症候群とは大きく異なるが、運動ニューロン疾患においても確認されている点で Perry 症候群にみられる TDP-43 の変性機序には運動ニューロン疾患と共通する軸索輸送を障害する基盤があることも推測される。

(8) FTLD の亜型分類

FTLD は現在 TDP-43 封入体の形態から 4 型に亜型分類され、ALS と FTLD with MND は typeB が多く、少数の FTLD with MND は typeA を示す。FTLD without MND は typeA と typeC を示す。免疫染色でみる封入体の形態は容易に亜型分類し難い場合がある。特に NCI と少数の短い DN を伴う例で、分類困難になる場合がある。これは検索の問題によるのか、あるいはこの亜型分類自体に限界があるのか、病理像とウェスタンブロットなどの手法も加味した、多角的解析の蓄積が必要である。

(9) ALS、FTLD 以外の TDP-43 proteinopathy

アルツハイマー病、レヴィー小体型認知症、進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核変性症、嗜銀顆粒性認知症などでは、免疫染色で海馬、海馬傍回、扁桃核を主体に、二次性の TDP-43 凝集による陽性像を認めた。これらは主としてタウの凝集に TDP-43 が重なった可能性が示唆されたが、FTLD が合併したと診断できる例は、この 3 年間の検索ではなかった。

(10) ALS と FTLD のスペクトラムについて

ALS と FTLD 40 例の神経病理学的検討の結果、これらの病態には変性分布が運動ニューロンに強い ALS と前頭側頭葉を主座とする FTLD という相違はあるが、各症例ではその両方の領域が様々な組み合わせで障害されている。また ALS と FTLD の封入体の形態は、運動ニューロン系と前頭側頭葉で免疫染色上も識別は困難である。従って、ALS と FTLD は臨床病理像の多様性をもつ TDP-43 の細胞変性を共通基盤にもつ疾患群として包括可能であると考えられた。

表は ALS と FTLD の TDP 陽性封入体の分布と程度を表した模式図であるが、変性領域に TDP 陽性封入体が出現して、その分布と程度には明瞭な境界を見いだすことは困難である。

表 ALS と FTLD の TDP 陽性封入体の分布

	TDP-43 陽性封入体			タイプ
	LMN	UMN	FT	
ALS	濃紺	濃紺	濃紺	TypeB
FTLD with MND	濃紺	濃紺	濃紺	TypeB、TypeA
FTLD without MND	淡青	濃紺	濃紺	TypeC、TypeA

LMN 下位運動ニューロン、UMN 上位運動ニューロン、FT 前頭側頭葉、濃紺 多数の封入体、淡青 少数の封入体

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

1. Fujita K, Yoshida M, Sako W, et al (2/9). Brainstem and spinal cord motor neuron involvement with optineurin inclusions in proximal-dominant hereditary motor and sensory neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 査読有 2011; 82:1402-1403 DOI:10.1136/jnnp-2011-300783
2. Iwasaki Y, Mori K, Ito M, et al (5/5). An autopsied case of senile onset frontotemporal lobar degeneration. Rinsho Shinkeigaku 査読有 2011;51: 426-429 http://www.neurology-jp.org/Journal/public_pdf/051060426.pdf
3. Hasegawa M, Nonaka T, Tsuji H, et al (7/9). Molecular Dissection of TDP-43 Proteinopathies. J Mol Neurosci 査読有 2011;45(3):480-5. DOI:10.1007/s12031-011-9571-x
4. Kobayashi Z, Tsuchiya K, Arai T, (5/13). Clinicopathological characteristics of FTLD-TDP showing corticospinal tract degeneration but lacking lower motor neuron loss. J Neurol Sci 査読有 2010; 298:70-77 doi:10.1016/j.jns.2010.08.013
5. Arai T, Hasegawa M, Nonaka T, et al (11/14). Phosphorylated and cleaved TDP-43 in ALS/FTLD

- and other neurodegenerative disorders and in cellular models of TDP-43 proteinopathy. *Neuropathology* 査読有 2010;30:170-181 DOI: 10.1111/j.1440-1789.2009.01089.x
6. Yamamoto R, Iseki E, Higashi S, et al (14/16). Neuropathological investigation of regions responsible for semantic aphasia in frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 査読有 2009; 27: 214-223 DOI: 10.1159/000203345
 7. 吉田眞理. FTL-DU の病理. *BRAIN NERVE* 査読無 2009; 61: 1308-1318 <http://ej.islib.jp/ejournal/1416100592.html> ?
- [学会発表] (計 13 件)
1. 横川ゆき他. TDP-43G348C 変異を認めた家族性筋萎縮性側索硬化症 (FALS) の 1 剖検例. 第 52 回日本神経病理学会総会が買う術研究会 2011 年 6 月 2 日-4 日 京都市
 2. 池田昇平他. 前頭側頭型認知症および家族性パーキンソン病を呈した大脳皮質基底核変性症の 1 剖検例. 第 52 回日本神経病理学会総会が買う術研究会 2011 年 6 月 2 日-4 日 京都市
 3. Yoshida M et al. Neuropathological diversity of corticobasal degeneration (CBD) in 27 autopsied cases. The 2nd congress of Asian Society of neuropathology. 2011. November 5-6, Beijing
 4. Yoshida M et al. Multiple system atrophy: glial and neuronal synucleinopathy. The 2nd congress of Asian Society of neuropathology. 2011. November. 5-6, Beijing
 5. Yoshida M et al. Neuropathological diversity of corticobasal degeneration (CBD) in 27 autopsied cases. XXth World Congress of Neurology Marrakesh, Morocco, November 12-17, 2011
 6. 陸雄一他. 長期生存した筋萎縮性側索硬化症の 1 剖検例: 全経過 31 年、人工呼吸器管理 25 年 第 51 回日本神経病理学会総会学術研究会 2010 年 4 月 23 日-25 日 東京都
 7. 今井和憲他. Anarthria で発症した前頭弁蓋部萎縮を伴う FTL-DU の剖検例。第 51 回日本神経病理学会総会学術研究会 2010 年 4 月 23 日-25 日 東京都
 8. 横井風児他. TDP-43 proteinopathy と関連するパーキンソン症候群の 1 剖検例。第 51 回日本神経病理学会総会学術研究会 2010 年 4 月 23 日-25 日 東京都
 9. 吉田眞理他. 進行性核上性麻痺 (PSP) の病理学的スペクトラムの特徴 第 50 回日本神経学会総会 2009. 5. 20-22 仙台
 10. 吉田眞理. TDP-43 と ALS: 病理学的側面 第 50 回日本神経病理学会総会学術研究会 2009. 6. 4-6 高松
 11. 吉田眞理他. TDP-43 G2985 変異示す認知症を伴う家族性 ALS 第 50 回日本神経病理学会総会学術研究会 2009. 6. 4-6 高松
 12. 吉田眞理他. TDP-43 陽性 FTL-DU とアルツハイマー病の共存と考えられた semantic dementia の 1 剖検例 第 50 回日本神経病理学会総会学術研究会 2009. 6. 4-6 高松
 13. 渡邊はづき他. 自律神経障害と著明な中枢性低換気を認めた Perry 症候群の 1 剖検例 第 50 回日本神経病理学会総会学術研究会 2009. 6. 4-6 高松
6. 研究組織
(1) 研究代表者
吉田 眞理 (YOSHIDA MARI)
愛知医科大学・加齢医科学研究所・教授
研究者番号: 60288545