

令和元年6月12日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2018

課題番号：26290017

研究課題名(和文) 認知症病理の数理形態学的解析と危険因子の同定

研究課題名(英文) Identification of risk factors for the pathological changes of the demented brains through morphometric assessments

研究代表者

岩城 徹 (Iwaki, Toru)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：40221098

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：久山町研究においてアルツハイマー病(AD)の有病率がこの20年間で著明に増加している。海馬のタウ蛋白蓄積について数理形態学的解析を行った結果、80歳以上で、タウ病理の増加傾向を認めた。その増加は、一部 アミロイド病理から独立していた。ついで大脳基底核(被殻)におけるタウ蛋白蓄積を解析した。被殻におけるタウ蛋白沈着はADで最も多くみられた。被殻病変がADにおけるパーキンソン病様症状の責任病変となり得ることが示唆された。その他にAD脳での発現変動が大きい分子(MET, EBP1, CRYM, ANXA1)について脳病理所見との関連を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は生活習慣病関連因子が認知症、特にアルツハイマー病(AD)にどのような影響を及ぼしているかについて、病理疫学研究を長期的に継続している。本研究ではADの特徴的な脳病理変化である老人斑と神経原線維変化などについて、より定量的なデータベースを構築し、日本人における認知症のトレンドを明らかにした。さらにADの脳内での発現変動が大きい分子(MET, AEBP1, CRYM, ANXA1)について脳病理所見との関連を明らかにした。日本人一般住民の連続剖検によって得られた脳病理データベースの構築はその健診データと合わせてADの増悪因子の解明に資するユニークで貴重な資料となる。

研究成果の概要(英文)：A significant increasing trend in the prevalence of Alzheimer's disease (AD) has been observed over the past 20 years in the Hisayama study. Morphometric analyses of the hippocampi revealed a recent trend of increased tauopathy in the older people, which is partly independent of amyloid-beta pathology. Next, we investigated putaminal AD pathology. Severe phosphorylated tau accumulation in the basal ganglia was closely related to the development of AD pathology. Tau deposition in the putamen may partly account for parkinsonism of AD.

研究分野：神経病理学

キーワード：脳神経疾患 認知症 アルツハイマー病 数理形態学 タウ蛋白 海馬 大脳基底核

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

福岡市郊外にある久山町は、日本の全国平均とほぼ同等の年齢分布、職業的地位、栄養摂取量を含む人口統計的特性を有する。久山町では、脳-心血管病の長期的な前向きコホート研究が1961年から行われている。この研究により、1985年から2005年の間に認知症とアルツハイマー病 (AD) の顕著な増加が明らかとなった。また、AD の発症リスクや脳内の老人斑形成がインスリン抵抗性などの生活習慣病と関連があることを報告した。

我々は久山町の住民に行われた連続剖検によって得られた標本を用いて、AD に関連した脳病理の定量的評価と高齢住民の病理学的な変化を調査している。老人斑や神経原線維変化などの病理所見をより定量的に評価するために病理組織標本のデジタル画像から病変を自動的に抽出し、定量化するコンピュータープログラムを開発した。客観的な評価基準を持たせる試みは数理解形態学の解析方法を組み合わせることによって初めて可能となる。これに適したコンピューター言語として汎用性が高い MATLAB を用いた。

2. 研究の目的

本研究は AD に関連した脳病理の定量的評価と高齢住民の病理学的な変化の調査を目的としている。久山町研究で得られた一般住民の連続剖検症例について老人斑、神経原線維変化 (NFT)、レビー小体などの病理形態学的解析結果をデータベース化し、検診によって得られた臨床データとの関連を統計学的に調べている。病理学と疫学を融合させたユニークな取組である。本研究の目標として、(1) 老人斑や神経原線維変化、嗜銀性顆粒 (グレイン) などの病理所見を現在、病理診断に用いられている段階的な評価ではなく、より定量的に評価する。病理組織標本のデジタル画像から病変を自動的に的確に抽出し、定量化するコンピュータープログラムを開発し、久山町連続剖検例の脳病理データベースを構築する。(2) 凍結脳サンプルから顕著な発現変動をみとめた分子について、その発現と局在を免疫組織化学染色にて調べ、アミロイド β 蛋白の蓄積やその他の認知症病理との関連を検討する。

3. 研究の方法

(1) 神経変性疾患における異常構造物の数理解形態学的解析

タウオパチーの程度を連続指数で半定量的に評価する。リン酸化タウ蛋白質に特異的な AT8 抗体による免疫染色によって異常構造物としてのタウ蛋白の蓄積を検出し、NFT とグレインなどの微細な構造物 (neuropil tau) に分けてその定量化を可能とする形態学的解析プログラムを開発する。デジタルカメラ (画素数 192 万画素 1600×1200 pixels) を用い、対物レンズ 20 倍で撮影し、JPEG 形式のデジタル画像として保存する。MATLAB[®] は、プログラミング、アルゴリズム開発、データの可視化等の目的のために開発された汎用の数値解析用ソフトウェアであり、プログラミング言語の一種である。データ解析のための関数や Toolbox と呼ばれるパッケージが充実しているため、短時間で独自の解析プログラムを開発することができる。本研究では MATLAB で色空間変換、K-means クラスタリングを組み合わせた画像解析アルゴリズムを作成した。タウ陽性物の定量化にあたり、各タウオパチー症例の病理写真からタウ陽性物の抽出を行うアルゴリズムを作成し、MATLAB を用いてプログラミングを行った。まず、病理写真を MATLAB に読み込ませ、写真の RGB 色空間を $L^*a^*b^*$ 色空間に変換した。これにより、視覚的な色の違いをデータ化することが可能となる。写真のすべての色情報は a^* 座標および b^* 座標に存在し、写真は a^* 値および b^* 値をもつことになる。この情報を K-means clustering により異常タウ蛋白蓄積、背景、そして疑わしいもしくはあいまいな染色を含む 3 つの群に分割した。4 pixel 以下の小さな構造物をノイズとして除去したのち、抽出した異常タウ蛋白蓄積の形態 (例: 円形度や偏心度) や大きさ (例: 面積や円相当半径、周辺長) に関して様々な指標を計算した。最後にタウ蛋白蓄積、NFT、neuropil tau 蓄積の総数と総面積 (μm^2) を算出し、総画像面積当たりのタウ蛋白陽性面積の割合を計算した。これらの指標は NFT や neuropil tau 蓄積の定量評価に利用可能である。

海馬 CA1 領域はタウオパチーに脆弱な領域であり、ヒト脳内での一連のタウ蛋白蓄積を解明するために適していると考えた。その時代的変遷を明らかにするために A 群 (1998-2003 年; 203 症例; 死亡時平均年齢: 78.8 ± 12.8 歳) と B 群 (2009-2014 年; 232 例; 死亡時平均年齢: 83.0 ± 10.8 歳) の 2 群を比較検討した。

次にパーキンソンニズムを呈した AD で大脳基底核 (被殻) に多数の老人斑やタウ病変を認めた症例を経験したことから、高齢者一般住民の被殻におけるタウ蛋白蓄積と β アミロイド蛋白蓄積の半定量的な解析を行った。2009 年からの連続剖検 291 例について免疫染色を行い、上記の方法に準拠して半定量的に評価した。

(2) AD 脳で発現変動が顕著な分子の病理学的解析

久山町研究の共同研究者である中別府教授らが連続剖検脳から抽出した mRNA のマイクロアレイ解析によって発現変動の大きな分子を同定した [12]。特に変動が大きかった分子のうち、肝細胞増殖因子受容体 MET、mu-crystallin (CRYM)、adipocyte enhancer-binding protein 1 (AEBP1)、annexin A1 (ANXA1) に注目し、ウエスタンブロッティングと免疫組織化学染色により解析し、脳病理所見との関連を明らかにした。

4. 研究成果

(1) 画像解析と認知症病理のトレンド

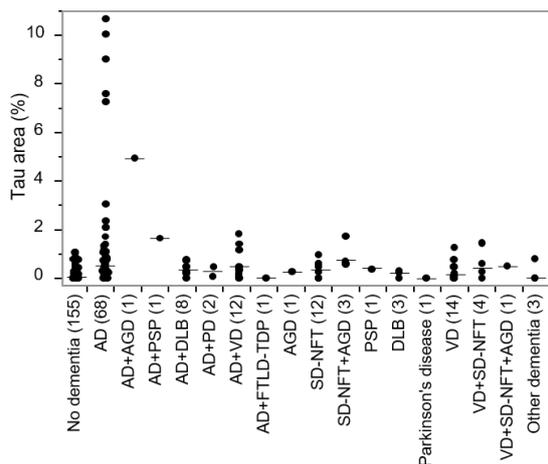
本研究で我々は異常タウ蛋白蓄積の定量的評価のために自動化された MATLAB 形態解析法を開発した。これにより NFT と他の neuropil tau 蓄積を分離することに成功した[10]。この手法を用いて、久山連続剖検症例の海馬におけるタウオパチーの程度を半定量解析した。総タウ蓄積、NFT、neuropil tau 蓄積は有意に近年の群(B群)で増加していた。日本人高齢者の海馬におけるタウオパチーが近年、顕著に増加していることを初めて明らかにした。

タウオパチーの総面積と年齢の関係を A 群(1998-2003)と B 群(2009-2014)で比較した結果、タウオパチーの総面積はともに 70 歳から徐々に増加していた。近年の B 群のタウオパチーの総面積は A 群と比して有意に高値を示した ($p < 0.001$)。NFT と neuropil tau 蓄積の面積も同様に、B 群が有意に高値を示した ($p < 0.001$)。全体として海馬のタウ蛋白蓄積の総面積は年齢とともに増加し、B 群の高齢者における増加は A 群よりも大幅な増加であった[10]。

この結果と合致して、久山町の剖検研究で AD と神経原線維変化型老年期認知症 (SD-NFT) が近年、著明に増加していることを明らかにした[13]。加齢はタウオパチーを加速させる最も重要な危険因子の一つであると考えられている。死亡時平均年齢は A 群よりも B 群が高く、総タウ蛋白蓄積の増加に関与していると考えられる。死亡時の年齢ごとに比較すると、タウオパチーの総面積は B 群の高齢者の脳で増加する傾向にあった。更に low、intermediate AD neuropathologic change の群において、B 群のタウオパチーの著明な増加にもかかわらず、A 群と B の死亡時の平均年齢の差は小さいものであった。これらの結果は、加齢以外の海馬タウオパチーの危険因子が近年、出現した可能性があることを示唆している。我々は男性の認知症の主因が血管性認知症 (2005 年付近) から 2016 年では AD に変化したことも報告した[13]。A 群と B 群のサンプリングの期間がこの転換期を挟んでおり、A 群は 2005 年より前で、B 群はそれよりも後である。母集団の認知症の種類の変化を反映している。性別で解析した際、A 群内の女性のタウオパチーの総面積、NFT、neuropil tau 蓄積は男性に比べ有意に高かった。B 群では女性のタウ蛋白蓄積の総面積は有意に高いが、一方で男女間の NFT 面積の差は有意ではなかった。これは男性のタウオパチーの水準が女性に近づきつつあることを示唆している。日本において増えつつある男性の高齢化はタウオパチーの著明な増加につながるかもしれない。社会の高齢化が進めば進むほど、多くの男性が AD を発症するようになるだろう。

次に 2009 年からの連続剖検 291 例の解析で被殻のタウ蛋白蓄積を評価した[1]。その結果、被殻におけるタウ蛋白沈着は AD で最も多くみられ(図 1)、Braak stage 5, 6 に集中していた。被殻におけるタウ蛋白沈着が高度なものが 22 例あり、そのうち 4 例が Parkinson 病様の錐体外路症状を示した。

(図 1) 疾患ごとの被殻タウ沈着面積



(2) AD 脳で発現変動が顕著な分子の病理学的解析

① 肝細胞増殖因子受容体 (MET)

MET は対照群では、免疫染色にて海馬錐体細胞の細胞質にほぼ均一な陽性所見が見られ、脳表や血管周囲の一部のアストロサイトにも発現を認めた。一方、AD では海馬錐体細胞では MET そのものの発現が著明に減少しており、シグナル伝達が低下している可能性が高い[16]。これに対し老人斑周囲のアストロサイトは強陽性を示し、MET の発現が反応性アストロサイトで亢進することを明らかにした。HGF/MET 経路の神経栄養効果を考慮すると、この MET の減少は AD における神経細胞の生存に悪影響を与えている可能性がある。一方、HGF も老人斑周囲で発現が亢進しているという報告があることから、 β -アミロイドタンパク質の蓄積は、HGF 経路を介したアストロサイトーシスと関連しているかもしれない。

② Adipocyte enhancer-binding protein 1 (AEBP1)

AEBP1 は正常脳では海馬錐体細胞の胞体に発現しており、AD 海馬ではその発現レベルが神経細胞とアストロサイトで亢進していた。神経原線維変化を有する神経細胞では AEBP1 がほぼ消失

していたが、プレタングルを有する神経細胞体や老人斑周囲の変性神経突起に強い発現が見られた。ADではAEBP1陽性神経細胞にNF- κ B核内移行が確認された。AEBP1の発現レベルと老人斑との間に正の相関が見られた。これらの所見はAEBP1がAD病理の進展に関与していることを示唆している[8]。

③ Mu-crystallin (CRYM)

CRYMはカンガルーの水晶体蛋白質として発見されたが、その後、甲状腺ホルモン輸送担体として組織の成長および発達に関わっていると考えられている他、ケチミンリダクターゼとしての酵素活性を有し、細胞のストレス耐性に関与している可能性が示されている多機能分子である。CRYMは海馬および大脳皮質の錐体細胞、大脳基底核の神経細胞で選択的に発現しており、ADの海馬でCRYMの発現低下がみられた。さらに筋萎縮性側索硬化症(ALS)では脊髄レベルの錐体路でCRYMの発現がほぼ消失しており、錐体路ニューロンの機能障害を鋭敏に検出できることを示した[5]。ネズミの脳と腎臓における発達に伴う発現変化も明らかにした[5]。

④ Annexin A1 (ANXA1)

AD脳の海馬で発現更新が認められた分子で、ANXA1の発現を老人斑の周囲アストロサイトに認めた。しかし、他にも反応性アストロサイトにおいて発現亢進が観察され、虚血病変の合併による影響がより大きいことが判明した。ヒト脳梗塞グリア癩痕のアストロサイトではANXA1の発現が顕著に亢進していた。梗塞内部マクロファージや血管内皮細胞でもANXA1発現亢進を認めた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計16件)

1. Hamasaki H, Honda H, Suzuki SO, Shijo M, Ohara T, Hatabe Y, Okamoto T, Ninomiya T, Iwaki T. Tauopathy in basal ganglia involvement is exacerbated in a subset of patients with Alzheimer's disease: The Hisayama study. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 査読有 (in press)
2. Shen C, Honda H, Suzuki SO, Maeda N, Shijo M, Hamasaki H, Sasagasako N, Fujii N, Iwaki T. Dynactin is involved in Lewy body pathology. *Neuropathology*. 査読有 2018;38(6):583-590. doi: 10.1111/neup.12512.
3. Maeda N, Honda H, Suzuki SO, Fujii N, Kira JI, Iwaki T. Mitochondrial dysfunction and altered ribostasis in hippocampal neurons with cytoplasmic inclusions of multiple system atrophy. *Neuropathology*. 査読有 2018;38(4):361-371. doi:10.1111/neup.12482
4. Mizuno Y, Maeda N, Hamasaki H, Arahata H, Sasagasako N, Honda H, Fujii N, Iwaki T. Four-repeat tau dominant pathology in a congenital myotonic dystrophy type 1 patient with mental retardation. *Brain Pathol*. 査読有 2018;28(3):431-433. doi: 10.1111/bpa.12603.
5. Hommyo R, Suzuki SO, Abolhassani N, Hamasaki H, Shijo M, Maeda N, Honda H, Nakabeppu Y, Iwaki T. Expression of CRYM in different rat organs during development and its decreased expression in degenerating pyramidal tracts in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology*. 査読有 2018;38(3):247-259. doi: 10.1111/neup.12466.
6. Honda H, Sasagasako N, Shen C, Shijo M, Hamasaki H, Suzuki SO, Tsuboi Y, Fujii N, Iwaki T. DCTN1 F52L mutation case of Perry syndrome with progressive supranuclear palsy-like tauopathy. *Parkinsonism Relat Disord*. 査読有 2018;51:105-110. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.038.
7. Ohara T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Iwaki T, Kitazono T, Kanba S, Kiyohara Y, Ninomiya T. Trends in dementia prevalence, incidence, and survival rate in a Japanese community. *Neurology*. 査読有 2017;88(20):1925-1932. doi: 10.1212/WNL.0000000000003932.
8. Shijo M, Honda H, Suzuki SO, Hamasaki H, Hokama M, Abolhassani N, Nakabeppu Y, Ninomiya T, Kitazono T, Iwaki T. Association of adipocyte enhancer-binding protein 1 with Alzheimer's disease pathology in human hippocampi. *Brain Pathol*. 査読有 2018;28(1):58-71. doi: 10.1111/bpa.12475.
9. Shijo M, Honda H, Koyama S, Ishitsuka K, Maeda K, Kuroda J, Tanii M, Kitazono T, Iwaki T. Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease with 30-year incubation period. *Neuropathology*. 査読有 2017;37(3):275-281. doi: 10.1111/neup.12359.
10. Hamasaki H, Honda H, Okamoto T, Koyama S, Suzuki SO, Ohara T, Ninomiya T, Kiyohara Y, Iwaki T. Recent Increases in Hippocampal Tau Pathology in the Aging Japanese Population: The Hisayama Study. *J Alzheimers Dis*. 査読有 2017;55(2):613-624. doi: 10.3233/JAD-160521.
11. Honda H, Matsuzono K, Fushimi S, Sato K, Suzuki SO, Abe K, Iwaki T. C-Terminal-Deleted Prion Protein Fragment Is a Major Accumulated Component of Systemic PrP Deposits in Hereditary Prion Disease With a 2-Bp (CT) Deletion in PRNP Codon 178. 査読有 *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016;75(11):1008-1019. doi.org/10.1093/jnen/nlw077
12. Abolhassani N, Leon J, Sheng Z, Oka S, Hamasaki H, Iwaki T, Nakabeppu Y. Molecular pathophysiology of impaired glucose metabolism, mitochondrial dysfunction, and

oxidative DNA damage in Alzheimer's disease brain. 査読有 Mech Ageing Dev. 2017;161(Pt A):95-104. doi: 10.1016/j.mad.2016.05.005.

13. Honda H, Sasaki K, Hamasaki H, Shijo M, Koyama S, Ohara T, Ninomiya T, Kiyohara Y, Suzuki SO, Iwaki T. Trends in autopsy-verified dementia prevalence over 29 years of the Hisayama study. Neuropathology. 査読有 2016;36(4):383-387. doi: 10.1111/neup.12298.

14. Ohara T, Ninomiya T, Hata J, Ozawa M, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Iwaki T, Kitazono T, Kanba S, Kiyohara Y. Midlife and Late-Life Smoking and Risk of Dementia in the Community: The Hisayama Study. J Am Geriatr Soc. 査読有 2015;63(11):2332-9. doi: 10.1111/jgs.13794.

15. Honda H, Hamasaki H, Wakamiya T, Koyama S, Suzuki SO, Fujii N, Iwaki T. Loss of hnRNPA1 in ALS spinal cord motor neurons with TDP-43-positive inclusions. Neuropathology. 査読有 2015;35(1):37-43. doi: 10.1111/neup.12153.

16. Hamasaki H, Honda H, Suzuki SO, Hokama M, Kiyohara Y, Nakabeppu Y, Iwaki T. Down-regulation of MET in hippocampal neurons of Alzheimer's disease brains. Neuropathology. 査読有 2014;34(3):284-90. doi: 10.1111/neup.12095.

〔学会発表〕(計 27 件)

1. 岩城徹, 認知症病理の解析ポイントと久山町研究で分かったトレンド、第9回日本神経病理学会中国・四国地方会、2018.11.04、高知県南国市
2. Hideomi Hamasaki, Putaminal Tau Pathology in the Aging Japanese Population: The Hisayama Study, The 19th International Congress of Neuropathology, 2018.09, Tokyo
3. Masahiro Shijo, Upregulation of annexin A1 in reactive astrocytes at the boundaries of human brain infarcts, The 19th International Congress of Neuropathology, 2018.09, Tokyo
4. Reiji Hommyo, Expression of CRYM in different rat organs during development and its decreased expression in degenerating pyramidal tracts in amyotrophic lateral sclerosis, The 19th International Congress of Neuropathology, 2018.09, Tokyo
5. Hiroyuki Honda, Dynactin is involved in Lewy body pathology, The 19th International Congress of Neuropathology, 2018.09, Tokyo
6. 笹ヶ迫直一, 進行性核上性麻痺と他のパーキンソン病関連疾患の重複病歴を示した3症例の臨床・病理学的検討, 第59回日本神経学会学術大会, 2018.05, 札幌市
7. 畑部暢三, 連続剖検例にて神経原線維変化型認知症と診断された認知症例の臨床的特徴:久山町研究, 第114回日本精神神経学会学術総会, 2018.06. 神戸市
8. 本名嶺治, ラット脳発生およびヒト筋萎縮性側索硬化症におけるCRYMの発現変化, 第40回日本分子生物学会年会, 2017.12, 神戸市
9. 岩城 徹, 認知症病理のトレンドと生活習慣病, 第36回日本認知症学会学術集会, 2017.11. 金沢市
10. 濱崎英臣, 高齢者住民における海馬の異常 tau 蛋白蓄積増加に影響を与える神経病理所見, 第58回日本神経病理学会, 2017.06. 東京
11. 本田 裕之, 進行性核上性麻痺に類似したタウオパチーを合併したPerry症候群(DCTN1, F52L)の1剖検例, 第58回日本神経病理学会, 2017.06. 東京
12. 前田教寿, 認知機能障害を有する多系統縮症の臨床病理学的検討, 第57回日本神経病理学会, 2016.06, 弘前市
13. 司城昌大, ヒト海馬におけるAlzheimer病理変化とAE-binding protein 1発現様式, 第57回日本神経病理学会, 2016.06, 弘前市
14. 濱崎英臣, 海馬の異常リン酸化タウタンパク蓄積の数理形態学的解析:久山町研究における近年の動向, 第57回日本神経病理学会, 2016.06, 弘前市
15. 本田 裕之, PrP systemic deposition disease (D178fs25)における免疫組織化学的・蛋白化学的検討, 第57回日本神経病理学会, 2016.06, 弘前市
16. 岩城 徹, 認知症の疫学病理 危険因子の探索と近年の動向, 佐賀県認知症疾患医療センター研修事業 平成27年度 佐賀県かかりつけ医認知症対応力向上研修会, 2015.12. 佐賀市
17. 本名嶺治, Cellular distribution of CRYM in human brains and its alterations in Alzheimer's disease, 第38回日本分子生物学会, 2015.12, 神戸市
18. 司城昌大, Correlation between neuropathologic changes of Alzheimer's disease and cellular distribution of AE-binding protein 1 (AEBP1) in human hippocampi, 第38回日本分子生物学会, 2015.12, 神戸市
19. Abolhassani Nona, Characterization of transcript variants expressed in Alzheimer's disease brains with human transcriptome array and deep RNA sequencing analyses: The Hisayama Study, 第38回日本神経科学大会, 2015.07. 神戸市
20. 岡 素雅子, Interspecies comparative gene expression profiling revealed impaired insulin production and insulin signaling in Alzheimer's disease brains: The Hisayama Study, The 2015 Alzheimer's Disease Congress, 2015.06, London, UK
21. 中別府 雄作, アルツハイマー病脳におけるミトコンドリア機能不全とインスリン抵抗性の

- 分子病態, 第 56 回日本神経病理学会, 2015.06, 福岡市
22. 岩城 徹, 疫学病理によるアルツハイマー病病理形成の危険因子, 第 56 回日本神経病理学会, 2015.06, 福岡市
23. 本田 裕之, 一般住民における認知症病理の時代的変遷. 久山町研究, 第 56 回日本神経病理学会, 2015.06, 福岡市
24. 濱崎英臣, Carnitine palmitoyl transferase 1C のヒト海馬における発現様式とアルツハイマー病脳における発現低下, 第 56 回日本神経病理学会, 2015.06, 福岡市
25. 岩城 徹, 認知症の病理疫学 病型分類と時代的变化, 第 25 回大牟田認知症研究会, 2015.03. 福岡県大牟田市
26. Hideomi Hamasaki, Distribution of carnitine palmitoyltransferase(CPT) 1C in the subdivisions of human hippocampi and the alterations in Alzheimer' s disease brains, 第 37 回日本分子生物学会, 2014.11, 横浜市
27. 濱崎英臣, アルツハイマー病脳における HGF 受容体の発現変化, 第 55 回日本神経病理学会, 2014.06, 東京

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<https://www.med.kyushu-u.ac.jp/neuropath/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

(2) 研究協力者

研究協力者氏名 : 本田 裕之

ローマ字氏名 : (HONDA, hiroyuki)

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。