

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：12602

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2019

課題番号：16K14572

研究課題名(和文) 二重標識光顕・電顕法の開発と神経変性病変への応用

研究課題名(英文) Double-labeling correlative light and electron microscopy and its application to neurodegeneration

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) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：神経疾患脳病変を構成する線維の構成分子の局在を免疫電顕で観察するために、Quantum dot (QDs)を免疫標識に用いその蛍光像と電顕像を直接比較した。標識の視認性を高める金増感を行ったが、異なるQDの形態は金増感後でも区別でき、ヒト脳免疫電顕で二重標識を初めて実現した。これをアルツハイマー病脳に応用し、神経原線維変化を構成する3リピートタウと4リピートタウが構成する線維の特徴が異なることを世界ではじめて示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー病(AD)脳で認知障害の程度に関連する病変は、タウ蛋白からなる神経原線維変化(NFT)とされるが実態は3リピート(3R)、4リピート(4R)の2種類のタウが関与している。3R、4RTauはNFTの異なる線維成分を構成していることを、今回開発した二重免疫電顕法をヒト剖検脳に応用して、世界で初めて示した。タウ蛋白と一括してきた従来の診断、治療戦略ではこうした複数のタウ分子が関与する病態をとらえて診断・治療することはできず、診断・治療戦略を根本的に見直す必要を本研究は示唆する。

研究成果の概要(英文)：Brain lesions in neurodegenerative disorders are composed of fibrillary structures, which are composed of different molecules. Quantum dots are electron dense nanocrystals that emit fluorescence, hence permit dual detection (fluorescence and electron microscopy) of the same target, when used in immunolabeling. Even after gold enhancement, it was possible to distinguish different QDs, each labeling respective epitopes. This is the first successful application of double-labelling correlative light and electron microscopy to autopsied human brain samples. Double labeling of neurofibrillary tangles for three-repeat (3R) and four-repeat (4R) tau demonstrated that ultrastructure of 4R-positive fibers is distinct from that of 3R-positive-fibers.

研究分野：神経病理学

キーワード：電子顕微鏡 二重免疫染色 タウ アルツハイマー病 神経原線維変化

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病(AD)の神経原線維変化(NFT)はタウ蛋白が凝集した Paired helical filament からなり、早期の pretangle が次第に NFT を形成し ghost tangle へと経時的に進行するとされる。タウ蛋白には微小管結合部位があり、その繰り返しの数により異なる 2 種類の 3 リピート(3R)および 4 リピート(4R)isoform に分類される。早期の pretangle は 4R のみ陽性、成熟した NFT は 3 および 4R 共に陽性、さらに進行した ghost tangle は 3R のみ陽性であり、4R から 3R への profile shift が AD の特徴であることを光学顕微鏡レベルでの免疫染色を定量して我々は明らかにした(Acta Neuropathol 2013:125:565-79, Acta Neuropathol Comm 2018:6:1)。しかし 3R, 4R タウはアミノ酸配列を異にする別の分子であり、分子が相互に移行することはありえない。それを解明するには 3R, 4R と PHF の関係をヒト脳病変の免疫電顕で観察することが不可欠である。ところが 3R, 4R タウの二重染色は光学顕微鏡レベルでも困難で、電子顕微鏡で多重免疫染色を実現した報告はヒト脳ではほとんどない。さらに AD 脳では pretangle-NFT-ghost tangle 等の異なる段階の病変が近接して混在しており、光学顕微鏡で同定した病変の免疫電顕に移さなければ、所見の解釈は困難である。我々は蛍光を発する nanocrystal Quantum Dot を免疫標識に用いて、蛍光シグナルで同定した同一病変を直接免疫電顕像として観察できる新たな Correlative Light and Electron Microscopy (CLEM)を既に開発した(Am J Pathol 2012:180:1394-7, Acta Neuropathol Comm 2014:2:161)。二重染色による double-labeling CLEM はヒト脳の報告がないが、AD 脳の NFT 形成過程を解明するには、技術的にこの壁を乗り越えることが不可欠であると考えて、本研究を企画した。

2. 研究の目的

ヒト剖検脳で通常に採取されたホルマリン固定標本から異なる段階にあるタウ病変を光学顕微鏡で同定し、同一病変を二重免疫標識による電子顕微鏡観察を実現する技術 double-labeling CLEM を確立する。

多重免疫の標識として大きさや蛍光波長の異なる複数の QD を用いる。

ヒト AD 脳ホルマリン固定標本から double-labeling CLEM を用いて 3R, 4R tau とそれらが形成する PHF との空間的關係と病変の進行に伴いそれらがどのように変化するかを明らかにし、その形成過程を解明する。

3. 研究の方法

病理解剖で最も普通に用いられるホルマリン固定標本から作製した海馬浮遊切片を用いて、AD 脳の NFT を解析する。多重免疫標識にはサイズ、蛍光波長の異なる QD を用い、蛍光顕微鏡で pretangle, NFT, ghost tangle を区別した上でデジタル画像で記録した上で、免疫電顕標本として再包埋した。蛍光染色で同定した病変を見失わないために、標本全体の蛍光像を virtual slide でデジタル画像化して電顕標本切り出し部位を同定した。QD 自体は電子密度がそれほど高くなく電顕上の視認性は良好とはいえない。そこで金溶液により電顕上の視認性を高めることを試みた。QD の大きさと形態は一樣に作られているが、たとえば QD565 は小さな球状、QD655 はやや細長い rod 状と異なる。驚いたことに金溶液による増感後も QD565 と QD655 の形態は明瞭に区別できることがわかった。さらに、蛍光像で狙いをつけた対象病変は金増感後明視野顕微鏡で用意で同定できることがわかり、同一病変を電子顕微鏡標本としてトリミングするステップが各段に容易かつ正確になった。

4. 研究成果

金増感による double CLEM を用いて AD 脳の NFT を観察した。3R, 4R タウの免疫組織化学的な可視化には蟻酸、autoclaving による熱処理、過マンガン酸カリ等による前処理が不可欠で、我々が CLEM に用いてきた浮遊切片では両エピトープは可視化できなかった。そこでパラフィン包埋切片を 0.5%過マンガン酸と 2%砒酸処理後オートクレーブ処理(0.05% クエン酸バッファー、120度 20分)で処理して、蟻酸処理を省く前処理で 3R, 4R 両 isoform が染色可能なことを確認した。パラフィン切片を上記に従って前処理し、3R(RD3 mouse monoclonal)/QD655 と 4R (4R tau rabbit polyclonal/QD565 で二重染色し、二種の蛍光シグナルを virtual slide を用いて標本全体から画像化し、4R+pretangle, 3R&4R+NFT, 3R+ghost tangle を区別・同定した後金増感した。それぞれの病変は増感後は明視野で確認可能で、再度明視野モードの virtual slide で標本全体をデジタル化して蛍光像と比較した。その後切片をエポキシ包埋し、対象病変を区別して、薄切死電顕観察用グリッドに載せ観察し、蛍光像と直接比較できた。Pretangle は 4R のみ陽性で不規則な配列の短い線維からなるのに対し、ghost tangle は 3R のみ陽性の線維束からなる点異なる。3R と 4R 共に陽性の NFT では 4R と 3R 陽性の線維束に加え、4R のみ陽性の短い線維が側枝のように伸びている様子が初めて観察された。PHF にこれまでこうした側枝の記載はないが、パラフィン包埋をはじめとする前処理が PHF の構造を部分的に破壊して 3R, 4R エピトープが露出したとすれば説明できる。パラフィン包埋や前処理の前には PHF の構造が保たれ、3R, 4R エピトープは表面に露出していないが、これらの処理を経て初めて露出した可能性がある。パラフィン包埋切片からの電顕は形態の保持が悪く、PHF の詳細な形態は同定できないが、パラフィン包埋を経なければ 3R, 4R tau を可視化できないとすれば、より感度の高い 3R, 4R

タウ抗体が開発されたとしても PHF 構造が保たれている間は標識できない可能性がある。4R のみ陽性の pretangle が 3R タウを組み込みながら PHF を形成していくとしても、強い前処理を経なければ 3R, 4R エピトープが可視化できない理由は不明である。線維形成の過程で 3R, 4R epitope は内側に隠されながら互いに相互作用している可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Momoko Ebashi, Yoshinori Ito, Miho Uematsu, Ayako Nakamura, Katsui Hirokawa, Satoshi Kamei and Toshiki 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 Neuropathologica Communications	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) https://doi.org/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 Ebashi Momoko, Toru Shuta, Nakamura Ayako, Kamei Satoshi, Yokota Takanori, Hirokawa Katsui, Uchihara Toshiki	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 Neuropathologica	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) https://doi.org/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 Diederich Nico J., James Surmeier D., Uchihara Toshiki, Grillner Sten, Goetz Christopher G.	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 Movement Disorders	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) DOI: 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 該当する
1. 著者名 Tamune Hidetaka, Kuki Takaie, Kashiyama Tetsuya, Uchihara Toshiki	4. 巻 58
2. 論文標題 Does This Adult Patient With Jolt Accentuation of Headache Have Acute Meningitis?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Headache: The Journal of Head and Face Pain	6. 最初と最後の頁 1503 ~ 1510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/head.13376	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 吉村 菜穂子、福田 隆浩、藤ヶ崎 純子、星野 晴彦、本間 琢、内原 俊記、田久保 秀樹、河村 満、井口 保之、織茂 智之、後藤 淳、鈴木 正彦	4. 巻 70
2. 論文標題 Neurological CPC MIBG心筋シンチグラフィ集積低下を示し、臨床的には進行性核上性麻痺が疑われた64歳女性例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 929 ~ 936
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.11477/mf.1416201101	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, Hirokawa K, Hirao K, Shimizu S, Hashimoto T, Terasi H, Hanyu H.	4. 巻 33
2. 論文標題 Time-dependent and lesion-dependent HMGB1-selective localization in brains of patients with cerebrovascular diseases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Histol Histopathol	6. 最初と最後の頁 215-222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) :10.14670/HH-11-914	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 122
2. 論文標題 風邪のなかにひそむ髄膜炎を見抜くためにー髄膜刺激徴候とjolt accentuationの限界と応用	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 1173-1176
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 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 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 α -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 beta	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 Saito Mari, Hara Makoto, Ebashi Momoko, Morita Akihiko, Okada Kyoko, Homma Taku, Sugitani Masahiko, Endo Kentaro, Uchihara Toshiki, Kamei Satoshi	4. 巻 37
2. 論文標題 Perirhinal accumulation of neuronal alpha-synuclein in a multiple system atrophy patient with dementia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 431 ~ 440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12381	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 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 印刷中
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 Uchihara T, Endo K, Kondo H, Okabayashi S, Shimozawa N, Yasutomi Y, Adachi E, Kimura N.	4. 巻 4
2. 論文標題 Tau pathology in aged cynomolgus monkeys is progressive supranuclear palsy/corticobasal degeneration- but not Alzheimer disease-like.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Acta Neuropathol Comm	6. 最初と最後の頁 118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1186/s40478-016-0385-5	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 Umahara T, Uchihara T, Shibata N, Nakamura A, Hanyu H	4. 巻 1646
2. 論文標題 14-3-3 eta isoform colocalizes TDP-43 on the coarse granules in the anterior horn cells of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Brain Res	6. 最初と最後の頁 132-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2016.05.051	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 Kasahata N, Sato T, Onishi I, Kitagawa M, Uchihara T, Hirokawa K	4. 巻 53
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 J Alzheimer Dis	6. 最初と最後の頁 印刷中
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 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 Saito M, Hara M, Ebashi M, Morita A, Okada K, Homma T, Sugitani M, Endo K, Uchihara T, Kamei S	4. 巻 未定
2. 論文標題 Perirhinal accumulation of neuronal alpha-synuclein in a multiple system atrophy patient with dementia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/neup.12381	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 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) doi: 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 穴戸-原由紀子, 内原俊記, 三條伸夫	4. 巻 68
2. 論文標題 炎症反応を伴った進行性多巣性白質脳症 ~ 免疫不全の原因の多様性と、病理所見 ~	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩	6. 最初と最後の頁 479-488
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 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 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 内原 俊記(1,2,3), 融 衆太, 本間 琢, 宍戸-原由紀子, 植松 未帆, 廣川 勝昱
2. 発表標題 部分をみながら半球標本全体も俯瞰する デジタル画像新技術extended CENSUS
3. 学会等名 第37回日本認知症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Uchihara, M., Uematsu, S., Tatsumi, R., Takahashi, M., Yoshida
2. 発表標題 Quantum dot immunolabeling for exact correlative light and electron microscopy: ultrastructural visualization of the targets selected by fluorescent microscopy
3. 学会等名 The 14th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's diseases (国際学会)
4. 発表年 2019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 The 14th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's diseases (国際学会)
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 electron microscopy- ultrastructural visualization of the 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 K, Nakamura A, Adachi E, Hirokawa K, Takahasi R, Uchihara T
2. 発表標題 Virtual slide assisted trageting of neurofibrillary tangle for correlative light and preembedding immunoelectron microscopy using quantum 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の週末病理像
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

1. 発表者名 内原俊記
2. 発表標題 混沌のなかの秩序－突起からひろがる神経変性－
3. 学会等名 京都府立医科大学特別講義（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 内原俊記
2. 発表標題 混沌のなかの秩序 レヴィー病変は分岐の豊富な軸索先端から逆行性に進展する
3. 学会等名 第57回日本神経病理学会総会学術研究会 シンポジウム2 典型像と非典型像 隠れた本質を見抜く（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 内原俊記
2. 発表標題 Corticobasal syndromeの病理と臨床の乖離を攻略する
3. 学会等名 第 35回日本認知症学会学術集会シンポジウム 21「Corticobasal syndrome; 基礎と臨床」（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 織茂智之、内原俊記
2. 発表標題 レヴィー小体型認知症の病理と臨床 画像所見と病理的背景
3. 学会等名 第 35回日本認知症学会学術集会シンポジウム 7「レヴィー小体型認知症の病理と臨床」（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 内原俊記
2. 発表標題 突起病変からとらえなおす神経変性—Neuromorphomicsの新展開
3. 学会等名 2016年度 東京医科歯科大学病理学教室同窓会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 内原俊記
2. 発表標題 Probable DLBの臨床診断基準を満たしたPSPの1剖検例
3. 学会等名 第1回パーキンソン症候群・認知症の臨床・病理フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 融衆太、内原俊記
2. 発表標題 診療のスキルアップを考える—この症例をどう診るか—プレナリーセッション1 症例提示
3. 学会等名 アルツハイマー病研究会 第18回学術シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 16.内原俊記, 遠藤堅太郎, 近藤ひろみ, 岡林佐知, 下澤律浩, 保富康宏, 安達栄治郎, 木村展之
2. 発表標題 カニクイザル脳oligodendrocyteにみられたタウ陽性線維 DAB-Ni標識をEDX mappingで描出した免疫電顕による検討
3. 学会等名 第57回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----