

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25430057

研究課題名(和文) 神経突起に始まる最早期病態の違いを反映した臨床診断法の開発

研究課題名(英文) Clinical detection of the earliest pathology in neurite for early specific diagnosis

研究代表者

内原 俊記 (UCHIHARA, Toshiki)

公益財団法人東京都医学総合研究所・認知症・高次脳機能研究分野・副参事研究員

研究者番号：10223570

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：神経突起病変に着目し、1)レヴィー小体病では、軸索が豊富に分岐した系に病変が好発し、軸索末端のシヌクレイン沈着が軸索脱落に先行。2)心臓交感神経は最早期に障害され、MIBGの取り込み低下として臨床的にとらえられる。3)これらはさまざまな組み合わせと順序でおこり“Multifocal Lewy body disease”と名付けた。タウ蛋白には3リピートタウ(3R)と4回の4リピートタウ(4R)があり、アルツハイマー病では両者が混在する。神経原線維変化の進行に伴う4から3Rへの遷移は、樹状突起から細胞体へ進展することを示した。両者がどのように病変に関与するか二重免疫電顕で検討中。

研究成果の概要(英文)：Lewy pathology occurs preferentially in systems with hyperbranching axon, where alpha-synuclein deposition occurs in distal axons. Because cardiac sympathetic nerve is affected early in Lewy body disorders, corresponding reduction in myocardial uptake of MIBG suggests the presence of Lewy body. Because Lewy pathology and corresponding clinical manifestations occur in whatever combination and sequence, we propose “Multifocal Lewy body disease” to account for their clinicopathological diversities. Neurofibrillary tangles of AD contain three-repeat and four-repeat tau. 4R tau deposition features early phase followed by replacement with 3R tau. This profile shift is initiated at dendrites and spreads towards neuronal soma. How 3R and 4R tau are related may be fundamental, which we are challenging by performing double-labelling immunoelectron microscopy with a novel technique. Preferential involvement of distal axons in Lewy body is in sharp contrast with dendritic involvement of AD-NFT.

研究分野：臨床神経学

キーワード：MIBG 3 リピートタウ

1. 研究開始当初の背景

神経変性疾患に関連する脳病変を構成する蛋白が同定され、それが神経細胞体を中心に変性を起こし、細胞死に繋がるという proteinopathy-cell death paradigm が提唱されている。ところが神経細胞は神経細胞体に連続して比較的長い軸索と細胞体周囲の樹状突起を持ち、これらの構造こそが神経機能を担う実態である。実際これらの突起部分は神経細胞体に比して遥かに大きな体積を占めているが、突起部分の観察手法は未熟で、検索されないままの部分が多い。

我々はパーキンソン病の心臓交感神経の観察から、早期にシヌクレイン(α S)が軸索先端に蓄積したのち、軸索が脱落することを見いだした。この早期変化は心筋への MIBG の取り込み低下として臨床的にとらえることができるが、この段階では神経細胞体の変化は軽微に留まり、細胞体中心の proteinopathy-cell death paradigm では病態をとらえきれていない。こうした早期突起病変を剖検脳でとらえて、臨床像と対応させれば早期、特異的診断につながるとの着想のもとに本研究を計画した。

2. 研究の目的

神経変性の初期病変は神経突起で先行することを剖検例で明らかにし、臨床診断の精度向上に反映させる。パーキンソン病やレヴィ小体病の神経細胞でのレヴィ小体形成以前に α S が軸索に沈着するという我々の先行研究から、神経突起の最早期病変と進展は疾患特徴的な時空パターンを示すと想定する。一方アルツハイマー病(AD)では樹状突起病変がみられる点対象的で、これらの違いを検出して、臨床所見と対応させる。これらに基づき、どうすれば臨床診断の感度・特異度を向上させられるかを検討する。

3. 研究の方法

本研究はヒト神経疾患の臨床像と病理所見を比較して、その病態の疾患による違いを明らかにすることを基本とする。病理診断が確定できた例を対象に、病理所見とその疾患による違いがどのような臨床所見(検査を含む)の違いとして反映されるかに注目する。両者の比較を通して、臨床診断の感度・特異度を向上させるが、剖検例を参照して臨床所見を吟味できる点、通常の臨床研究にはない強みを発揮できる。

技術的には、標本全体を高解像度で俯瞰できる virtual slide を利用した神経軸索の追跡法を導入した。さらに光学顕微鏡でとらえた病変を電子顕微鏡標本に作製して、直接比較する画期的な免疫電顕技術も開発した。これまでにない視点から病態に迫ることを試みた。

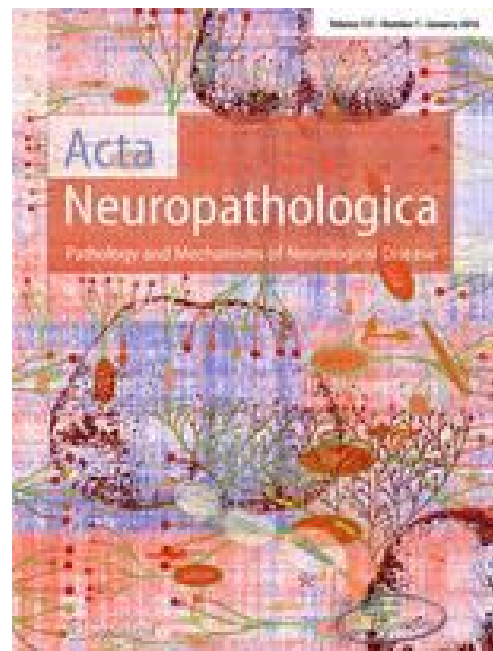
4. 研究成果

MIBG 取り込み低下の程度と心臓交感神経脱落の程度は定量的に相関することを剖検例で実証

心筋への MIBG 取り込みが生前に検査された剖検例 30 例を日本全国から集積し、心臓交感神経脱落の程度と定量的に相関することを世界で初めて示した(J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86:939-44 平成 26 年日本神経学会学術総会で最優秀ポスター賞)。これらの研究成果を背景に、MIBG 心筋シンチグラフィはパーキンソン病の国際臨床診断基準として採用された。

Multifocal Lewy body disease の提唱: ヒト脳の α S 病変は軸索分岐の豊富な系に好発し、神経細胞内を軸索末端から細胞体へ向かって進展する点で一貫していることを明らかにした。こうした構造を背景に、レヴィ病変は単巢性(focal)にも多巢性(multifocal)にもおこるが、そのはじまる部位や進展方向は一定しないことを示した。これを Multifocal Lewy body disease という新たな概念として提唱し国際誌に総説として発表した。(Acta Neuropathol 2016:131:49-73)

変性病変の疾患特異的ひろがりを区別: 神経変性病変のヒト脳、実験動物脳での変性病変の広がりの異同を上記の α S、タウ、ベータ蛋白について総説集として編集し国際誌で発刊した(Acta Neuropathol 2016:131:1-3)。これらをすべて prion になぞらえて一様に説明する考え方があるが、ひろがりのパターンは疾患やタンパク毎に異なり、それこそが疾患の特徴を形作る "propagon" としてとらえなおす方が誤解が少なく、疾患の鑑別にも役立つことを提唱した。これらの総説集は Acta Neuropathologica 誌 2016 年 1 月号の表紙を飾った。

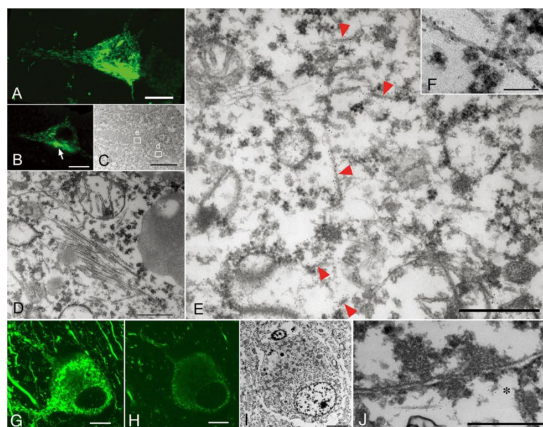


心筋内交感神経軸索最末端の検索: 心筋内 α S や neurofilament の局在を高感度に網羅するために、厚切りパラフィン切片全体を virtual slide でデジタル化した。Neurofilament 陽性の軸索は心筋内を一部追跡で

きたが、この中に α S 陽性構造は乏しかった。そこで、より詳細な検討を行うために、高齢カニクイザルの心臓神経を検討した。 α S の沈着はとらえ難いが、より高感度に レヴィー病変をとらえる Campbell-Switzer 鍍銀法で軸索内の封入体を確認できた。今後年齢の影響等を定量的に測定していく。

MIBG 取込み低下の PSP 剖検例の同定:心筋の MIBG とりこみが低下した進行性核上性麻痺例で、心臓交感神経は保たれ、Lewy 病理が見当たらない4例を見いだした。軸索最末端の軸索病変が、機能的変化により MIBG 取込み低下が起こりえる場合があることを初めて明らかにした。2017 年世界神経学会(京都)にて発表予定。

光顕像と電顕像を直接比較できる画期的な免疫電顕技術を開発し、タウ沈着早期像の疾患による違いを世界で初めて解明:光顕では区別し難いタウ沈着最早期像 pretangle の超微形態が、Alzheimer 病では paired helical filament を含む束形成が早期から顕著であるのに対し、corticobasal degeneration では進行期でも束形成傾向に乏しい straight filament に留まることを世界ではじめて明らかにした。(Acta Neuropathol Comm 2, 161, 2014 2015 年日本神経病理学会ポスター賞)



高齢サル脳のタウは PSP に類似することを初めて同定:高齢カニクイザルの脳を検索し、25 歳以上で 蛋白が、30 歳以上でタウが沈着することを見いだした。そのタウは 4R 選択的で海馬よりも前頭葉や基底核に豊富で免疫電顕でもくびれのない straight fibril で PSP に類似することを示した。従来加齢に伴うサル脳には 蛋白が沈着することから、タウも AD 様と考えられてきたが、今回の検討は PSP により近いことを示した。

AD 特異的抗 4R 抗体の精製:AD の 4R タウには反応するが PSP の 4R タウには反応しない抗体分画を取り出すことに成功した。(特許出願準備中)

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計20件)

*Uchihara T, An order in Lewy body disorders-Retrograde degeneration in hyperbranching axons as a fundamental structural template accounting for focal/multifocal Lewy body disease, *Neuropathology*, 37(2), 129-149, 2017 DOI:10.1111/neup.12348 (査読あり)

*Uchihara T, *Giasson BI, Paulus W, Propagation of Abeta, tau and alpha-synuclein pathology between experimental models and human reality: prions, propagons and propaganda, *Acta neuropathologica*, 131(1), 1-3, 2016, DOI:10.1007/s00401-015-1517-x(査読あり)

*Uchihara T, *Giasson BI, Propagation of alpha-synuclein pathology: hypotheses, discoveries, and yet unresolved questions from experimental and human brain studies, *Acta neuropathologica*, 131(1), 49-73, 2016 DOI: 10.1007/s00401-015-1485-1(査読あり)

*Duyckaerts C, 他 9 名 Uchihara T, PART is part of Alzheimer disease, *Acta neuropathologica*, 129(5), 749-56, 2015, DOI: 10.1007/s00401-015-1390-7(査読あり)

*Toru S, Uchihara T, 他 8 名, Kobayashi T, An autopsy case of dementia with Lewy bodies with vocal cord abductor paralysis, *European neurology*, 74(3-4), 186-7, 2015, DOI:10.1159/000441448(査読あり)

*Takeda T, Iijima M, Uchihara T, Ohashi T, Seilhean D, Duyckaerts C, Uchiyama S, TDP-43 Pathology Progression along the olfactory pathway as a possible substrate for olfactory impairment in amyotrophic lateral sclerosis, *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 74(6), 547-56, 2015, DOI:10.1097/NEN.000000000000198(査読あり)

Takahashi M, Ikemura M, Oka T, Uchihara T, 他 8 名, Quantitative correlation between cardiac MIBG uptake and remaining axons in the cardiac sympathetic nerve in Lewy body disease, *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 86(9), 939-44, 2015, DOI: 10.1136/jnnp-2015-310686 (査読あり) (第 55 回日本神経学会学術大会最優秀ポスター賞受賞)

Tatsumi S, *Uchihara T, 他 5 名, Ultrastructural differences in pretangles between Alzheimer disease and corticobasal degeneration revealed by comparative light and EM, *Acta Neuropathol Comm*, 2, 161, 2014, <http://www.actaneurocomms.org/content/2/1/161> (査読あり)(第 56 回日本神経病理学会総会学

術研究会優秀ポスター賞受賞)

Takeda T, *Uchihara T, 他 7 名, Dendritic retraction, but not atrophy, is consistent in amyotrophic lateral sclerosis-comparison between Onuf's neurons and other sacral motor neurons, *Acta Neuropathol Commun*, 2(1), 11, 2014, DOI: 10.1186/2051-5960-2-11(査読あり)

*Takeda T, Uchihara T, Kawamura S, Ohashi T, Olfactory dysfunction related to TDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis, *Clin Neuropathol*, 33(1), 65-7, 2014, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24131749>(査読あり)

*Uchihara T, Yoshida M, Definition and differentials -How to distinguish disease-specific changes on microscopy-, *Neuropathology*, 34(6), 554, 2014, doi:10.1111/neup.12110(査読あり)

*Uchihara T, Pretangles and neurofibrillary changes: Similarities and differences between AD and CBD based on molecular and morphological evolution, *Neuropathology*, 34(6), 571-7, 2014, DOI:10.1111/neup.12108(査読あり)

*Shishido-Hara Y, 他 7 名 Uchihara T, JC virus inclusions in progressive multifocal leukoencephalopathy: scaffolding PML nuclear bodies grow with cell cycle transition through an S-to-G2-like state in enlarging oligodendrocyte nuclei, *J Neuropathol Exp Neurol*, 73(5), 442-53, 2014, DOI:10.1097/NEN.000000000000066(査読あり)

*Kasahata N, Hagiwara M, Kato H, Nakamura A, Uchihara T, An 85-year old male with revodpa-responsive Parkinsonism followed by dementia and supranuclear ophthalmoplegia caused by Alzheimer pathology without Lewy bodies, *J Alzheimers Dis*, 39(3), 471-6, 2014, DOI:10.3233/JAD-131508(査読あり)

*Kasahata N, 他 5 名, Uchihara T, How Progressive Supranuclear Palsy (PSP) is Mimicked and What is Mimicking PSP? PSP-like Features without PSP Cytopathology in Three Cases of Alzheimer's Disease/Parkinson's Disease, *J Alzheimer Dis*, <http://www.j-alz.com/node/348>, 2014, (査読あり)

*Homma T, 他 8 名, Uchihara T, Lateralized cortical involvement and contralateral parkinsonism without basal ganglia involvement in two autopsy cases of corticobasal syndrome-Alzheimer's disease, *J Alzheimers Dis*, 40(1), 51-5, 2014, DOI:10.3233/JAD-131676(査読あり)

遠藤堅太郎, 他 5 名, *内原俊記, 3D-oriented immunoelectron microscopy- Qdot を用いた蛍光顕微鏡像と分子局在の超微形態の直接比較, *病理と臨床*, 32(1), 97-102, 2014, <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2014107905>(査読あり)

*Takeda T, 他 6 名, Uchihara T, Four-repeat tau-selective deposition in subthalamic nucleus and motor cortex in Alzheimer disease, *Clinical neurology and neurosurgery*, 115, 641-3, 2013, DOI:10.1016/j.clineuro.2012.06.030(査読あり)

*Nomoto N, Orimo S, Uchihara T, Takahashi K, Fujioka T, Lewy pathology in an autopsy case of FTLN-MND with reduced cardiac MIBG uptake and depletion of cardiac sympathetic fibers, *Parkinsonism Relat Disord*, 19, 472-3, 2013, DOI:0.1016/j.parkreldis.2012.10.011(査読あり)

Hara M, Hirokawa K, Kamei S, *Uchihara T, Isoform transition from four-repeat to three-repeat tau underlies dendrosomatic and regional progression of neurofibrillary pathology. , *Acta neuropathologica*, 125(4), 565-79, 2013, DOI: 10.1007/s00401-013-1097-6(査読あり)

〔学会発表〕(計 27 件)

融衆太, 江橋桃子, 木脇祐子, 北川昌伸, 廣川勝昱, 内原俊記 (2016) 認知症の進行が緩徐で、特徴的精神症状に乏しかったレヴィー小体型認知症の 94 歳女性例 P2-C-09. 第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会, 「ホテルニューキャッスル・(青森県・弘前市)」, June 3, 2016

笠畑尚喜, 萩原万里子, 加藤弘之, 内原俊記 (2016) l-dopa, dopamine agonist に反応性が乏しく、経過 4 年で死亡した Parkinson 病の 78 歳男性例 P-2-C06. 第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会, 「ホテルニューキャッスル・(青森県・弘前市)」, June 3, 2016

新宅洋, 内原俊記, 佐野達彦, 西田陽一郎, 曾我一将, 入岡隆, 坂上史佳, 大久保卓哉, 中村綾子, 遠山怜, 伊藤栄作, 明石巧, 石川欽也, 江石義信, 横田隆徳 (2016) 中心前回、基底核、黒質、青斑核に 3 リピートタウの蓄積を認めた大脳皮質基底核変性症の剖検例 P-1-E11. 第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会, 「ホテルニューキャッスル・(青森県・弘前市)」, June 2, 2016

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 (2016) 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 P1-E-02. 第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会, 「ホテルニューキャッスル・(青森県・弘前市)」, June 2, 2016

江橋桃子, 伊藤嘉憲, 中村綾子, 亀井聡, 廣川勝彦, 内原俊記 (2016) How to distinguish cytopathological origin of Alzheimer disease from progressive supranuclear palsy. 第 57 回日本神経学会学術研究会, 「神戸国際会議場, (兵庫県・神戸市)」 May 21, 2016

融衆太, 内原俊記, 齋藤和幸, 笹栗弘貴, 小林高義, 廣川勝彦, 北川昌伸, 横田隆徳 (2016) 当院における神経病理解剖 133 例の検討. 第 57 回日本神経学会学術研究会, 「神戸国際会議場, (兵庫県・神戸市)」 May 19, 2016

植松未帆, 中村綾子, 廣川勝彦, 高橋良輔, 内原俊記 (2016) Isoform shift from 4R to 3R tau is shared in brainstem neurofibrillary pathology O-16-4. 第 57 回日本神経学会学術研究会, 「神戸国際会議場, (兵庫県・神戸市)」 May 19, 2016

高橋 真, 内原俊記, 吉田真理, 若林孝一, 柿田明美, 高橋 均, 融衆太, 小林高義, 織茂智之 (2016) 病理学的に確定されたレビー小体型認知症での心臓交感神経変性に影響する因子の検討. 第 57 回日本神経学会学術研究会, 「神戸国際会議場, (兵庫県・神戸市)」, May 18, 2016

Orimo S, Takahashi M, Uchihara T, Wakabayashi K, Kakita A, Yoshida M, et al. Quantitative correlation between cardiac meta-iodobenzylguanidine uptake and remaining axons of the cardiac sympathetic nerve in Lewy body disease. International Dementia with Lewy Bodies Conference; 2015 年 12 月 1-4 日; 「Fort Lauderdale (フロリダ州、アメリカ合衆国)」 Am J Neurodegener Dis; 2015. p. 29.

辰己新水, 内原俊記, 饗場郁子, 岩崎靖, 三室マヤ, 高橋良輔, 吉田真理. Pretangle の超微形態は AD と CBD で異なる-EDX mapping による Quantum dot 免疫電顕法の改良. 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会; 2015 年 6 月 4 日; 「九州大学百年講堂(福岡県・福岡市)」 (優秀ポスター受賞)

植松未帆, 中村綾子, 高橋良輔, 廣川勝彦, 内原俊記. AD 脳幹の神経原線維変化でもタウは 4R から 3R へ移行する. 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会; 2015 年 6 月 4 日; 「九州大学百年講堂(福岡県・福岡市)」

江橋桃子, 伊藤嘉憲, 廣川勝彦, 内原俊記.

混在するアルツハイマー病変と進行性核上性麻痺病変の区別. 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会; 2015 年 6 月 4 日 「九州大学百年講堂(福岡県・福岡市)」

笠畑尚喜, 萩原万里子, 加藤弘之, 内原俊記. 1C2 陽性の Purkinje 細胞病変に PSP 病変を合併した 83 歳男性例. 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会; 2015 年 6 月 4 日 「九州大学百年講堂(福岡県・福岡市)」

網野猛志, 文村優一, 渡辺有希子, 横手裕明, 瀧和博, 櫻井うらら, 内原俊記, 鎌田智幸. 進行性核上性麻痺様症状で発症したびまん性レビー小体病の 1 剖検例. 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会; 2015 年 6 月 4 日 「九州大学百年講堂(福岡県・福岡市)」

融衆太, 内原俊記, 大西威一郎, 北川昌伸, 廣川勝彦, 小林高義. Probable DLB の臨床診断基準を満たした PSP の 1 剖検例. 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会; 2015 年 6 月 4 日 「九州大学百年講堂(福岡県・福岡市)」

野本信篤, 黒田忠英, 中村綾子, 廣川勝彦, 内原俊記. DLB における皮質型レビー小体と老人斑に含まれるレビー小体の 3 次元構造. 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会; 2015 年 6 月 4 日 「九州大学百年講堂(福岡県・福岡市)」

Nomoto. N, Kuroda T, Nakamura A, Hirokawa K, Uchihara T. Three-dimensional study of cortical Lewy bodies and senile plaques. 第 56 回日本神経学会学術大会; 2015 年 5 月 22 日, 「朱鷺メッセ (新潟県・新潟市)」

18 内原俊記, 植松未帆, 金澤俊郎, 中村綾子, 遠藤堅太郎, 市川眞澄, 土谷邦秋, 安達栄治郎. 3D-oriented immuno EM 法で直接比較したピック小体とレビー突起の光顕と電顕像. 第 33 回日本認知症学会, Dec 1, 2014, 「パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)」

Fumimura Y, Ichikawa M, Toru S, Kobayashi T, Hirokawa K, Orimo S, Mizusawa H, *Uchihara T. Immunohistochemical study of the most distal axons of the cardiac sympathetic nerve. the XVIII th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorder, June 8-12, 2014, 「Stockholm・Sweden」

20 内原俊記, 近藤ひろみ, 市川眞澄, 岡林佐知, 小野文子, 木村展之. 高齢サル脳にみられた PSP/CBD に類似するタウ陽性病変. 第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会, June 5-7, 2014, 「学術総合センター・一橋講堂 (東京都・千代田区)」

21 文村優一, 市川忠, 融衆太, 小林高義, 廣

川勝 暎, 織茂 智之, 水澤 英洋, *内原俊記. 心筋内軸索末端に想定される α シヌクレイン最早期病変の追跡. 第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会, June 5-7, 2014, 「学術総合センター・一橋講堂 (東京都・千代田区)」

22 山田 哲夫, 内原俊記, 融 衆太, 竹本 暁, 平井 ゆり, 小林 高義, 廣川 勝 暎, 北川 昌伸. Lewy 病理が心臓交感神経のみに潜在していた筋緊張性ジストロフィの 1 剖検例. 第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会, June 5-7, 2014, 「学術総合センター・一橋講堂 (東京都・千代田区)」

23 文村 優一, 市川 忠, 融 衆太, 小林 高義, 廣川 勝 暎, 織茂 智之, 水澤 英洋, *内原俊記. 心筋内軸索末端に想定される α シヌクレイン最早期病変の追跡 第 2 報. 第 55 回日本神経学会学術大会, May 24, 2014, 「福岡国際センター(福岡県・福岡市)」

24 融 衆太, 新宅 洋, 齋藤 和幸, 原 誠, 内原俊記, 小林 高義 (2014) パーキンソン病および関連疾患における声帯外転障害について. 第 55 回日本神経学会学術大会, May 24, 2014, 「福岡国際センター(福岡県・福岡市)」

25 高橋 真, 大塚 十里, 吾妻 玲欧, 北園 久雄, 稲葉 彰, *織茂 智之, 池村 雅子, 岡 輝明, 内原俊記, 若林 孝一, 柿田 明, 高橋 均, 吉田 眞理, 融 衆太, 小林 高義. 病理診断されたレヴィ小体病の心臓交感神経変性の程度と MIBG の集積の程度は相関する. 第 55 回日本神経学会学術大会, May 22, 2014, 「福岡国際センター(福岡県・福岡市)」(最優秀ポスター賞受賞)

26 内原俊記, 近藤 ひろみ, 市川 眞澄, 岡林 佐知, 小野 文子, 木村 展之. 高齢サル脳に沈着するプレタングルとグリアとグリア病変 PSP/CBD に類似する. 第 55 回日本神経学会学術大会, May 22, 2014「福岡国際センター(福岡県・福岡市)」

27 新宅 洋, *内原俊記, 融 衆太, 齋藤 和幸, 中村 綾子, 廣川 勝 暎, 小林 高義. 進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症における脳幹 3 リピートタウの検討. 第 55 回日本神経学会学術大会, May 22, 2014, 「福岡国際センター(福岡県・福岡市)」

〔図書〕(計 1 件)

Uchihara T. Histochemical staining of CNS tissue. Where, what and how is it? In: Cohen M, editor. Encyclopedia of the Neurological Sciences. 2. 2nd ed. ed. Oxford: Academic Press; 2014. p. 574-9.

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

内原俊記 (UCHIHARA, Toshiki)