

UCLA での研究留学の経験

橋本 哲也

小倉記念病院脳神経内科

日本神経学会海外派遣プログラム 2018 年度フェロー

留学先：米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校

留学期間：2019 年 3 月 25 日～2021 年 3 月 31 日

3. 留学生活と留学先

住居や車などの生活必需品の整備と生活環境のセットアップはすべて渡米後に行ったので、留学生活の最初はとても忙しく大変であった。ロサンゼルスはとにかく広大で公共交通機関もあまりない車社会なので、まず最初に車の購入が必要であった。その後、数か所賃貸物件を見学させてもらい、UCLA から徒歩 30 分くらいの場所に家を借りた。近年、米国の家賃は高騰しており、月 2,950 ドルの家賃には驚いたが、duplex で隣には白人のおばあさんが一人で住んでおり、よく相談に乗ってくれたので住みやすい環境であった。留学先 (Neurovascular Imaging Research Core) は David S. Liebeskind 教授の研究室で、主に脳卒中領域の画像解析の研究を行う研究室であり、脳梗塞の中でも特に急性脳主幹動脈閉塞症と急性再開通療法に関連した研究が盛んで、世界中の脳卒中センターから画像データを収集して閉塞血栓の解析や血管閉塞後の側副血行路の解析等を行っていた。また、コンピュータサイエンスの専門家も在籍し、machine learning や deep learning といった人工知能 (AI) 研究とのコラボレーションも盛んに行われていた。UCLA には世界中からたくさんの留学生が来ており、研究室にいると日々いろいろな言語に囲まれながら生活し、多国籍で多種多様な人たちと知り合い交流する機会がありとても楽しく過ごした。また、ロサンゼルスは温暖で雨がほとんど降らず、とても住みやすい場所であり、休日には西海岸のビーチやハリウッド周辺のスタジオ巡りをしたりして、休日も家族とともに楽しく過ごせた。

1. はじめに

私は 2019 年 3 月 25 日から 2021 年 3 月 31 日まで、米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) ディヴィッド・ゲフィン医科大学神経内科学教室の Neurovascular Imaging Research Core に留学し、脳卒中領域の臨床研究に従事する機会を得た。大変貴重な体験であったため、留学の経緯・留学先の紹介・研究内容等について報告する。留学を考えておられる方々の参考になれば幸いである。

2. 留学の経緯

私はこれまで臨床研究として脳梗塞に対する血栓回収療法で回収された血栓の病理解析研究を行ってきた。国際学会に参加し世界中の研究者と交流すると、自分がいままで考えもつかなかった視点に気づかされることが多く、海外での研究に憧れを抱くようになった。特に脳卒中領域において多くのエビデンスを生み出すアメリカの医療・研究環境を見てみたいと思い、また世界的な指導者とコミュニケーションをとったり指導を受けたりしてみたいと思うようになった。私の所属していた九州大学神経内科学教室の吉良潤一教授に私の留学の希望をご快諾いただき、留学先を探していた。2018 年 1 月に国際学会で渡米した際に、脳卒中の画像解析研究・血栓病理研究で高名な UCLA の David S. Liebeskind 教授にメールで連絡をとり研究室に訪問する機会を得た。そこで私のこれまでの研究内容と UCLA に留学して知見を深め研究を進展させたい旨を伝え、受け入れてもらえることとなった。ただ、研究留学のビザ (J1 ビザ) 取得のために UCLA より留学の受け入れを証明する書類 (DS-2019) の発行が必要だが、その発行のために外部資金の獲得が必要だと伝えられた。帰国後多くの留学助成金に申請し、日本神経学会の 2018 年度海外派遣プログラムをはじめ、3 つの助成金を獲得することができ、留学の夢が叶った。

4. 研究内容

留学当初は、急性期脳梗塞に対する血栓回収療法で回収された血栓を用い分子病理学的解析による効果的な急性期脳梗塞治療法の開発研究を主に行う予定で、回収血栓の病理標本の集積と臨床情報・画像データの収集を進めていった。それと同時に病理解析を行うための準備として、急性脳主幹動脈閉塞症の CT 画像を用いた閉塞血栓の成因解析を行った。単純 CT 画像の Hounsfield Unit (HU) 値は血栓内の赤血球濃度と関連すると報告されており閉塞血栓の組成特徴を知る手がか

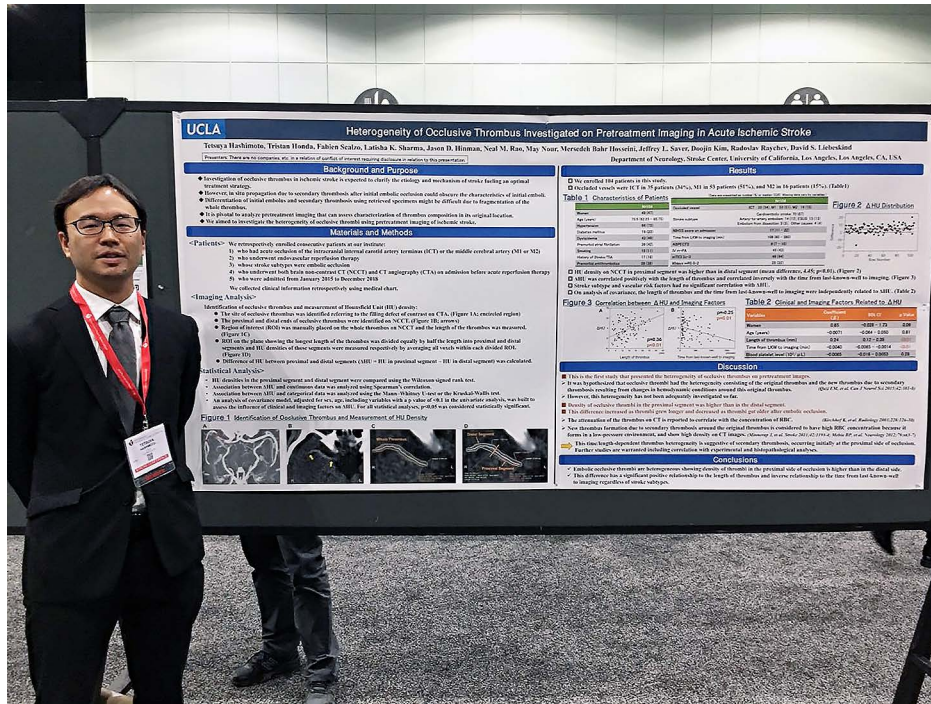


Fig. 1 International Stroke Conference 2020 での学会発表の様子。

りとなる¹⁾。この研究では、単純CT画像から閉塞血栓の信号情報を取り出し、まず閉塞血栓の長さを計測し、続いて閉塞血栓を近位成分・遠位成分に分けてそのHU値を計測し、血栓内のheterogeneityを解析することとした。研究対象の104例について塞栓性機序による閉塞血栓の解析を行った結果、閉塞血栓のHU値は血栓の近位成分の方が遠位成分よりも高値であった(mean difference 4.45 [95% CI 3.47-5.43]・ $p < 0.001$)。この差($\Delta HU =$ 近位成分のHU値 - 遠位成分のHU値)は、脳梗塞の病型との関連はなく、閉塞血栓の長さとの正の相関関係を示し血栓が閉塞してから画像を撮影するまでの時間と負の相関関係を示すことを明らかにした。二次血栓として元々の塞栓子の周りに新たに形成された血栓は、低圧環境下に形成されるものであるため赤血球成分を多く含み、CT画像でのHU値が高いと報告されており²⁾、この差(ΔHU)は局所での二次血栓に基づくものであろうと推察した。この推察を証明するために近位・遠位のベクトルがわかる状態での血栓病理標本が必要であり、ステントレトリバーで血栓全体が回収された場合にはこのことを検証する病理標本の作製が可能で、この場合には近位・遠位のベクトルがわかる状態で病理標本の収集を進めた。そして、血栓病理解析から脳梗塞の病因・病態を解明するためには、閉塞血栓全体から二次血栓を除去した一次血栓のみの解析が必要であると結論し、今後の血栓病理解析につなげていきたいと考えた。この研究成果は2020年2月に開催されたAmerican Stroke AssociationのInternational Stroke Conference 2020で発表し(Fig. 1)、帰国後、論文として発表した³⁾。また、回収血栓の病理解析に関する共同研究の

依頼があり、メタアナリシスのデータ解析にチームとして加えてもらい、共同研究を行った。血栓病理所見が治療や予後の指標となることを明らかにした⁴⁾。

この結果を踏まえて、収集した回収血栓の病理解析を進めていく予定であったが、2020年3月以降、ロサンゼルスでもCOVID-19の感染拡大を認め、外出禁止令が発令されて研究室が閉鎖されるという事態に陥った。研究環境の変化により研究内容の変更を余儀なくされた。このため、リモートワーク下でも解析可能であった急性期脳梗塞の画像解析をさらに進展させることとした。造影CTA画像を用い、脳梗塞発症初期の血管閉塞領域の側副血行の状態を評価し、臨床情報・画像情報・閉塞血栓の性状との関連について解析した。研究対象の108例の塞栓性脳主幹動脈閉塞症例について側副血行の状態を解析した結果、側副血行不良には、大脳白質病変が進展していること・動脈原性よりは心原性塞栓であること・閉塞血栓の長さが長いこと、の各因子が関連していることを明らかにした(Fig. 2)。このことから、塞栓性脳主幹動脈閉塞の初期においては、慢性最小血管障害の状態があることと、大血管の慢性低灌流の状態がないところに突然大血管閉塞を発症すること、の各因子が側副血管の発達を阻害し、側副血行がなく血流の停滞した状態があることで閉塞血栓の伸長につながる可能性がある、と考察した。この研究成果は2021年3月にオンラインで開催されたInternational Stroke Conference 2021で発表し、帰国後、論文として発表した⁵⁾。今後も閉塞血栓の病理解析を続け、本研究結果の因果関係を検証する必要があると考えている。

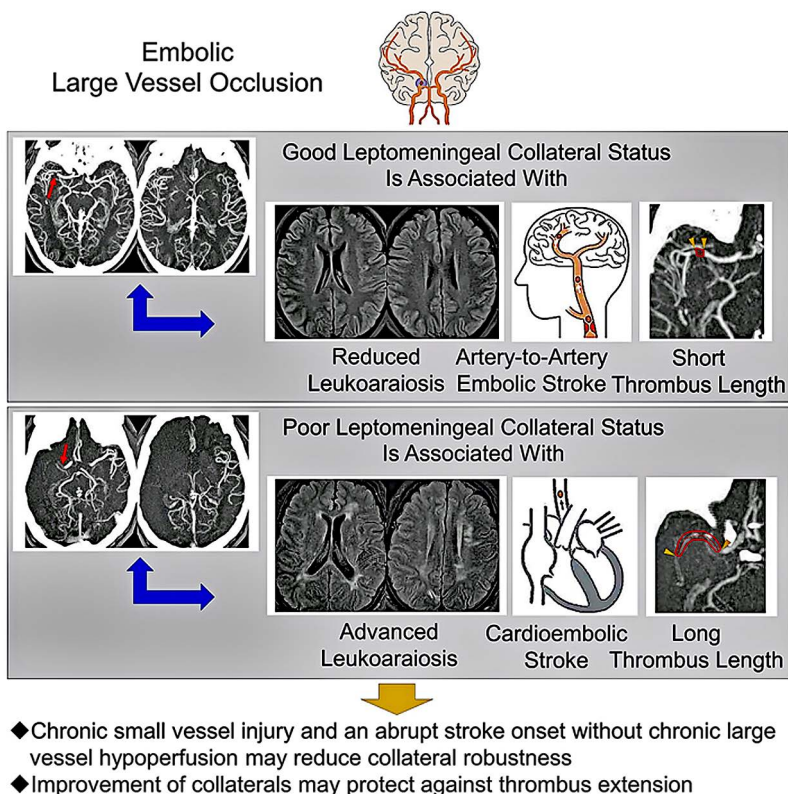


Fig. 2 International Stroke Conference 2021 での学会発表内容.

5. おわりに

留学の後半はコロナ禍のために困難が多く、満足のいく研究成果とはいかなかった2年間だったが、それも含めて学び・成長の場を提供してくれる留学の醍醐味だと、帰国した今になると思い返される。日本では得られない経験や実際に来てみないと分からないことが多く、また国籍やバックグラウンドの異なる多種多様な人たちと知り合う機会があり、とても貴重な時間だったと思う。この経験を糧に、少しでも患者さんの診療に還元できるように、これからの臨床も研究も精一杯精進していきたいと思う。

文 献

- 1) Kirchhof K, Welzel T, Mecke C, et al. Differentiation of white, mixed, and red thrombi: value of CT in estimation of the prognosis of thrombolysis phantom study. *Radiology* 2003;228:126–130.
- 2) Brogan GX Jr. Bench to bedside: pathophysiology of acute coro-

nary syndromes and implications for therapy. *Acad Emerg Med* 2002;9:1029–1044.

- 3) Hashimoto T, Kunieda T, Honda T, et al. Heterogeneity between proximal and distal aspects of occlusive thrombi on pretreatment imaging in acute ischemic stroke. *Neuroradiol J* 2022;35:378–387.
- 4) Bhamri A, Adapa AR, Liu Y, et al. Thrombus histology as it relates to mechanical thrombectomy: a meta-analysis and systematic review. *Neurosurgery* 2021;89:1122–1131.
- 5) Hashimoto T, Kunieda T, Honda T, et al. Reduced leukoaraiosis, noncardiac embolic stroke etiology, and shorter thrombus length indicate good leptomeningeal collateral flow in embolic large-vessel occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2022;43:63–69.

日本神経学会では40歳以下の学会員を対象に、神経領域の基礎研究または臨床研究を目的とした海外留学研修を推進するため、毎年11月より「日本神経学会海外派遣プログラム」の募集を行っています。支援の決定者には旅費・滞在費として100万円が給付されます。