

留学報告

2023 年度日本神経学会海外派遣プログラム帰国者報告会抄録集

日 時：2023 年 6 月 3 日（土）8:00～10:00

会 場：東京ベイ幕張ホール（第 64 回日本神経学会学術大会 第 14 会場）

日本神経学会は、2017 年より、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支援制度、「日本神経学会海外派遣プログラム」の募集を行っている。2023 年 6 月 3 日、第 64 回日本神経学会学術大会の会場にて、「海外派遣プログラム帰国者報告会」が行われた。会場では、6 名のフェローから、留学の成果や現地生活についての講演をいただき、参加者との質疑応答、個別相談の時間も設けられ、留学、キャリアを考える有意義な時間となった。ここでは、フェロー 6 名の講演について、簡潔な抄録を紹介する。

1. 米国ペンシルバニア大学神経内科学多発性硬化症部門 留学報告 2017 年度フェロー

篠田 紘司
飯塚病院脳神経内科

留学先：ペンシルバニア大学神経内科学（多発性硬化症部門）
留学期間：2018 年 4 月～2021 年 3 月

多発性硬化症（multiple sclerosis, 以下 MS と略記）はヒト中枢神経の自己免疫性、炎症性脱髄性疾患であり、古くから T リンパ球がその病態の中心であると考えられてきたが、近年では B リンパ球の MS 病態への関与が当初考えられていたよりもはるかに大きく、抗 CD20 モノクローナル抗体治療が MS 疾患活動性抑制に高い効果を発揮することが示されている。本邦においても抗 CD20 モノクローナルの Ofatumumab が認可され、日常診療においても幅広く用いられるようになってきた。日本神経学会海外派遣プログラム 2017 年フェローである演者は、派遣先研究機関の米国ペンシルバニア大学神経内科 Amit Bar-Or 教授の研究室において、MS における抗 CD20 抗体治療の作用機序に関する研究などを行った。抗 CD20 抗体治療を受けた MS 患者を対象として 2 つの独立したコホートにおける末梢血の解析から、抗 CD20 抗体治療が B 細胞のみならず T 細胞にも大きな影響を与えること、その影響は CD20 を発現する T 細胞（CD20^{dim} T 細胞）の除去に依存すること、治療前の CD20^{dim} T 細胞パラメーターが抗 CD20 抗体治療開始後の疾患活動性を予測しうることを示し、その結果は the 37th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS 2021) など複数の国際学会で口頭発表し、Proceedings of the National Academy of Sciences 誌に発表した（Shinoda K, et al.,

Proc Natl Acad Sci 2023; 120: e2207291120）。日本神経学会からの支援に深謝し、第 64 回日本神経学会学術集会において、その留学経験を報告した。

2. 留学報告 Cerebrovascular Center, Neurological Institute, Cleveland Clinic

下山 隆
日本医科大学脳神経内科

留学先：Cerebrovascular Center, Neurological Institute
Cleveland Clinic
留学期間：2019 年 1 月 1 日～2020 年 3 月 30 日

2019 年 1 月～2020 年 3 月まで米国オハイオ州クリーブランド市の Cleveland Clinic Cerebrovascular Center に留学させて頂きました。Cleveland Clinic は US best hospital で 2022～23 年度は全米第 4 位の評価を受けています。私の所属する Cerebrovascular Center は Neurological Institute の一部門であり、他にも Epilepsy Center, Neuromuscular Center, Multiple Sclerosis Center, Brain tumor Center, Spine Center などの様々な専門領域に細分化されています。それぞれの center で神経内科医・脳神経外科医・神経放射線科医が協力しながら日々の診療・研究に従事しています。

私の指導医である Dr. Uchino は幼少期より海外に在住し米国の medical school を卒業されています。2009 年に Cleveland Clinic に赴任され、現在は Cerebrovascular Center の director として臨床・研究・教育・管理職の業務と多忙な毎日を送っており、時間を見つけてはレジデントやフェローとリサーチや診療の相談にのってコミュニケーションを積極的にとられています。

Cleveland Clinic Cerebrovascular Center では Telemedicine,

Mobile stroke unit を用いた新しい脳卒中救急診療システムを導入し、comprehensive stroke center への搬送前に診断を行い、t-PA 静注療法や血管内治療の早期治療介入を試みていました。今回、私は別のプロジェクトに携わることになり一つ目は Rheumatology との共同研究である Cleveland Clinic CNS vasculopathy registry に登録された CNS vasculitis の画像解析を行ないました (Clin Exp Rheumatol. 2023;41:800-811, Clin Exp Rheumatol. 2022;40:811-818.)。二つ目は脳梗塞患者の頸部血管の石灰化体積を deep-learning U-net model という AI system を用いて automatic に定量化し臨床的意義について検討しました (J Neurol Sci. 2023 Jun 15;449:120667.)。

留学中は研究だけでなく、車でカナダまで旅行をしたり、1~2週間おきにホームパーティーを行ったり日本では楽しめないことも経験出来て非常に有意義な留学期間を送ることが出来ました。最後に、今回の留学に際してサポートいただきました日本神経学会の皆様にご挨拶申し上げます。

3. 独・シャリテ医科大学神経病理学 筋病理分野 留学報告

漆葉 章典

東京都立神経病院脳神経内科

留学先：シャリテ医科大学（ドイツ）

留学期間：2019年7月～2020年10月

ドイツ・ベルリンにあるシャリテ医科大学神経病理学内の筋・末梢神経病理チームに所属した。そこでは連日1~2時間の診断業務があり、それ以外の時間を研究活動に充てた。

診断業務に関しては、学内のみならずベルリンを中心に他施設からも診断依頼を受け、多くの検体を観察する機会を得た。また2週に1回、学内の神経内科、リウマチ内科との合同症例検討会があり、ときに患者の回診に参加する機会もあり大変有意義であった。尚、小生が検討会に参加する際には全員が英語で議論し、医師の語学力の高さが印象的だった。

研究に関しては、ミトコンドリア異常を伴う多発筋炎 (PM-Mito) と封入体筋炎 (IBM) の共通点、相違点を明らかにし、PM-Mito を IBM の前駆病態と捉え、両者を一連のものとする IBM-spectrum disease という疾患概念を提唱した [Neurology. 2022 Nov 15;99(20):e2212-e2222]。また全身性硬化症に伴う筋病変が、筋線維の構造変化や炎症細胞浸潤は軽微ながら、毛細血管の異常（基底膜の重層化、内皮細胞・周皮細胞の活性化など）で特徴づけられることを見出し、その筋病理学的特徴を minimal myositis with capillary pathology (MMCP) と名づけた [Acta Neuropathol. 2021 Jun;141(6):917-927]。その他を含め本報告会時点で原著論文5稿、総説2稿、症例報告4稿の論文業績を得ている。

4. School of Psychology, Brain and Mind Centre, University of Sydney 留学報告

東山 雄一

横浜市立大学神経内科学・脳卒中医学

留学先：School of Psychology, Brain and Mind Centre, University of Sydney

留学期間：2019年3月～2020年3月

2019年4月から約一年間、シドニー大学の Brain and Mind Centre へ海外留学をさせていただきましたので、その際の生活や研究活動について報告いたします。

シドニーは広大なオーストラリア大陸の南東岸に位置し、オペラハウスやハーバーブリッジなど、オーストラリアのシンボルとも言える名所が数多く存在する南半球最大の都市です。私が留学していたのは、シドニーの中心街から電車で数駅離れたところにあるシドニー大学の Brain and Mind Centre という施設です (Fig. 1)。ここでは、小児から高齢者まであらゆる神経・精神疾患を対象とした臨床研究が行われており、私はその一部門である認知症疾患の研究拠点である FRONTIER Research Group の脳画像解析チームに所属していました。ここには、豪州全土から前頭側頭型認知症 (fronto-temporal dementia: FTD) を始めとした多くの認知症・神経変性疾患患者が通院しており、1,500症例以上の臨床データからなる世界でも有数の認知症疾患コホートを有しているのが特徴です。こうしたビッグデータを用い、神経心理学的検査や MRI を中心とした脳画像解析の他、遺伝子検査や生化学・病理解析手法を応用した多角的かつ統合的な臨床研究が行われています。認知症研究の世界的権威である Olivier Piguet 教授の元へは世界中から多くの研究者が集まっており、研究室は常に活気に溢れていました。そんな環境の中、私は Dr. Ramon Landin-Romero 指導の元、シドニー大学が有するスーパーコンピューター “Artemis” を使い、脳 MRI のデータ解析、特に線形混合モデルを用いた脳萎縮領域の縦断データ解析や、fixel-based analysis を用いた白質構造解析などの手法を用い、認知症の早期診断や病勢評価のためのバイオマーカー開発を行っていました。朝からパソコンに向かいプログラミングや画像統計解析を学ぶという、これまで大学病院での診療業務とは大きく異なるライフスタイルに最初は戸惑いましたが、様々な国の多様な領域の研究者達と交流を行いながら新しい分野へ挑戦するという、刺激的かつ充実した日々を家族とともに送ることができました。本留学で学んだ疾患データベースの構築・管理法や画像解析手法を応用し、本邦での新たな研究へ展開していきたいと考えています。



Fig. 1 シドニー大学と、その一角にある Brain & Mind Centre.

5. 米国 ハーバード大学マサチューセッツ総合病院研究所 留学報告

石川 英洋
三重大学脳神経内科

留学先：マサチューセッツ総合病院
留学期間：2020年10月1日～2022年8月31日

2020年度日本神経学会海外派遣プログラムに採用いただき、2020年10月から2022年8月まで、ハーバード大学・マサチューセッツ総合病院(Massachusetts General Hospital: MGH) 研究所(米国)に留学したため、報告する。

2019年に留学を希望してMGHのNeuroprotection Research Laboratories (NPRL)に連絡し、準備を開始した。12月に申請した神経学会海外派遣プログラムに採用いただいたが、新型コロナウイルスの流行を受けて米国にて2020年3月に米国で国家非常事態が宣言され、4月には日本国内でも全都道府県に緊急事態宣言が発出されたため、留学断念を覚悟した。6月末にMGHから同年中の受け入れが可能と連絡があり、急ぎ留学に向けて調整し、妻と子供3人(8歳、4歳、生後8か月)同伴で9月に渡米した。密を避けるため同じ時間に複数の研究員が実験できないなどの制約はあったが、研究室のメンバーの配慮があり、必要な実験を行うことができた(Fig. 2)。

NPRLは脳卒中後の神経保護を中心とした研究を行っており、Eng Lo教授のもと、いくつかのチームで構成されている。筆者が所属したのはKen Arai准教授をPrincipal Investigator (PI)とするWhite matter teamで、大脳白質について、オリゴデンドロサイト前駆細胞を中心としたグリア細胞の研究、トランスジェニックマウスを用いた血管障害リスク因子の研

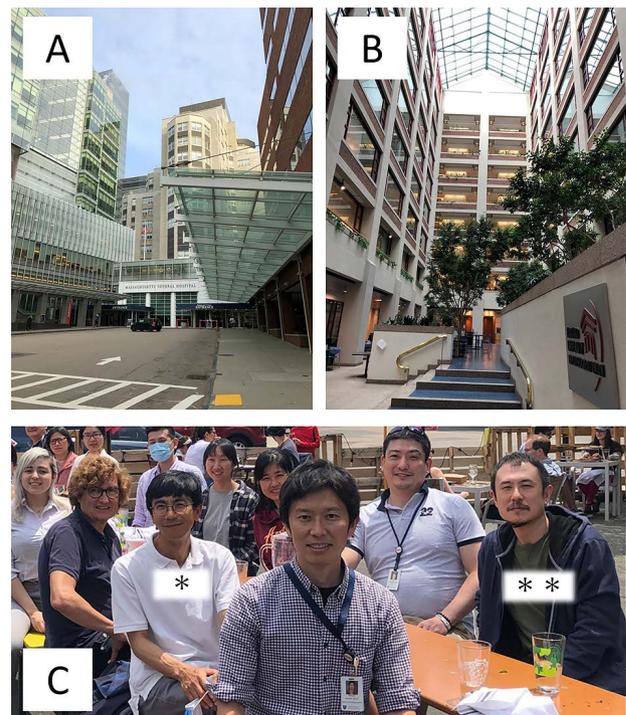


Fig. 2 (A) Massachusetts General Hospital- Main campus and (B) Building 149 in Charles Town Navy Yard in which Neuroprotection research laboratories (NPRL) are located. (C) NPRL members (* : Professor. Eng Lo. ** : Associate Professor. Ken Arai)

究、認知行動変化、遺伝子発現変化についての研究に参加させていただいた。同研究室では2020年に概日リズムと神経保護についての報告をしており、プロジェクトの1つとしてマウスの脳梁における遺伝子発現の概日リズムの調査に参加し

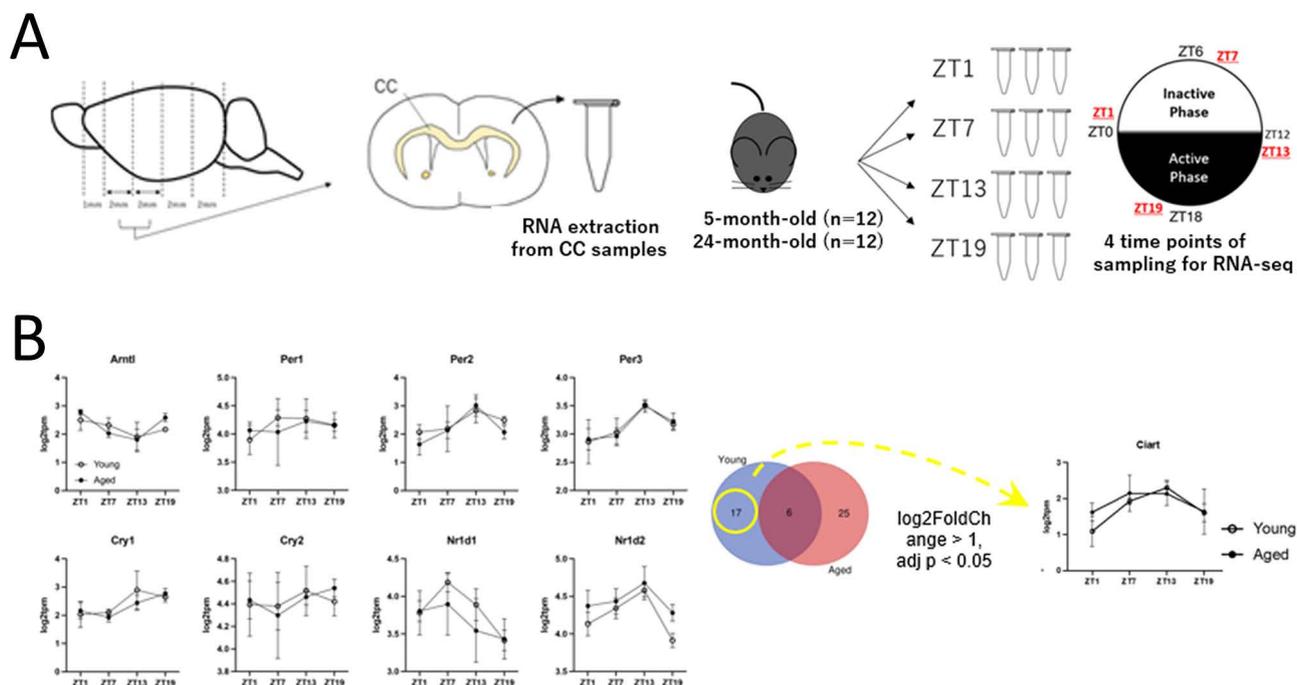


Fig. 3 (A) We aimed to map transcriptome profiles of mouse corpus callosum using young and aged mice. Mice were sacrificed at either ZT1, ZT7, ZT13, or ZT19 to obtain corpus callosum samples. Then, bulk RNA sequencing was conducted. (B) Our study revealed white matter-specific age-related and circadian-related gene expression changes. Core clock genes (*Arntl*, *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1*, *Cry2*, *Nr1d1* and *Nr1d2*) were not significantly affected by aging. However, the amplitude of the circadian expression change of *Ciart* was reduced in aged mice, indicating a relationship between aging and circadian disruption.

た。RNA sequenceでマウスの脳梁における遺伝子発現を調査したところ、概日リズム関連遺伝子の多くは加齢による発現変動の減弱を認めなかったが、*Ciart*は若年マウスのみで遺伝子発現の概日リズム変化を示し、高齢マウスでは有意な変化を認めなかったことから、加齢に伴う概日リズム障害に関与する可能性が示唆された (Fig. 3)。

コロナ渦での海外渡航準備と渡航後の生活整備に難渋したが、第一線で活躍する研究者達の実際の研究姿勢や環境を目にしたこと、日本を含む他国からの優秀な博士研究員達との交流は、今後のキャリアを考える上で大きな刺激となった。ご支援いただいた神経学会関係者の方々に、深謝する。

6. 米国 Mayo clinic 神経病理学研究室 留学報告

村上 綾
関西医科大学

留学先：Mayo clinic 神経病理学研究室
留学期間：2021年5月11日～2022年5月13日

私は日本神経学会海外派遣プログラムに御支援をいただき2021年5月から2022年5月まで、米国フロリダ州ジャクソンビルにある Mayo Clinic の神経病理学研究室 (主宰:Dennis



Fig. 4 Dennis W. Dickson 教授と。

Dickson) へ、research fellow として留学する機会を得ました (Fig. 4)。

Mayo Clinic の神経病理学研究室は全米有数のブレインバンクを有し、毎週興味深い症例の CPC と 10 例前後のブレインカッティングが行われます。渡米直後の CPC では、大脳皮質基底核症候群 (CBS) を呈した病理診断 TDP-43 病理を伴う上位運動ニューロン優位運動ニューロン病 (Upper-motor-

neuron-predominant NMD) を経験しました。TDP-43 病理を伴う Upper-motor-neuron-predominant NMD は一般的には筋萎縮性側索硬化症や原発性側索硬化症を来することが知られていますが、これまで臨床病理学的特徴に関する報告はあまりありません。そこで我々は、Mayo Clinic のブレインバンクにおける TDP-43 病理を伴う Upper-motor-neuron-predominant NMD を検討し、多くの症例の臨床診断が非定型パーキンソニズム (CBS 11 例、進行性核上性麻痺 8 例) であることを見出しました。

留学先では研究だけでなく、多くのかけがえのない出会いがありました。また様々な価値観に触れることのできる異文化での生活は当たり前だと思っていた日本の良い点に気づく

ことができ、自身のこれからの人生を豊かなものにしてくれるのではないかと思います。

今回の留学は未就学児二人を連れての渡米でしたが、研究留学は子育て中の女性医師にも働きやすい環境であり、今後多くの子育て中の女性医師が留学を志すようになればと思います。

最後になりましたが、今回の留学においては、薬師寺教授を始め医局の先生方、家族など周りの方々にご支援、ご理解いただき実現いたしました。また、日本神経学会よりご支援いただきましたこと、この場を借りまして改めて感謝を申し上げます。

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。