

コロナ禍におけるサウサンプトン大学留学報告

齊藤 聡

国立研究開発法人国立循環器病研究センター脳神経内科
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：Faculty of Medicine, University of Southampton, UK
留学期間：2019 年 3 月～2021 年 3 月

はじめに

University of Southampton は、アルツハイマー型認知症患者に対する β -amyloid 免疫療法を世界で最初に行った施設の一つであり、現在も認知症に対して多彩な視点からの研究が行われている。本報告書では、まず経動脈壁内排出 (Intramural periarterial drainage 以下、IPAD と略記) を中心に、留学先での研究成果を概説し、後半では私が経験したコロナ禍における留学の実際について記述する。

脳アミロイド血管症と IPAD

脳血管に β -amyloid が蓄積する脳アミロイド血管症 (cerebral amyloid angiopathy 以下、CAA と略記) は、微小出血や微小梗塞などの脳血管障害の原因となる一方、アルツハイマー型認知症患者で認められる代表的な病理変化でもある。CAA に起因する脳血管障害は認知症の一因ともなるため、認知症に対する先制医療の実現のため、CAA への治療介入が求められている。そして筆者は、IPAD を標的とした CAA や認知症の治療法の開発を目指している。

IPAD とは、 β -amyloid などの神経細胞由来の老廃物を溶解する溶液が、脳内の毛細血管から小動脈の平滑筋の間を縫って (平滑筋を取り巻く基底膜に沿って)、脳外へと除去される経路である (Fig. 1A)。そして IPAD の障害は、CAA の主要な病因であると考えられている (Fig. 1B)。筆者が留学した Prof. Roxana Carare 研究室は、先代教授である Prof. Roy Weller らと共に、数十年以上継続して IPAD の実態解明とその促進を追求してきた研究チームである。

筆者は留学中に、灰白質と白質の IPAD の差異について報告した¹⁾。CAA でみられる脳血管の β -amyloid の沈着は、髄膜血管など脳の表層に多く、脳の深部白質で CAA が認められることは稀である。その一方で、近年 CAA 患者の白質障害が注目されている。例えば CAA 患者では、深部白質で血管周囲腔の

拡大が認められることが多く、また CAA 患者では後頭葉を中心に、MRI-T2 強調画像で高信号が高頻度に認められる。しかし CAA 患者で、なぜ白質障害が生じるかについては未だ明らかにはなっていない。筆者らはまず、マウスの脳梁に蛍光 β -amyloid トレーサーを注入し、白質における IPAD の存在を明らかにした¹⁾。興味深いことに、白質は皮質に比して、蛍光 β -amyloid の毛細血管の沈着が顕著であった。また筆者らは、ヒト剖検脳を用いた解析において、白質障害を有する患者における matrisome の異常を報告した¹⁾²⁾。基底膜を構成する laminin や fibronectin などは、core matrisome に分類されるが、IPAD の異常との関連が以前から指摘されている³⁾。CAA は IPAD の障害の原因となるが、そもそも加齢に伴う matrisome の変化自体が IPAD の障害の原因となりうる。つまり、CAA と IPAD の関連は双方向的であり、IPAD の障害を予防することが CAA の先制医療になると考えられる。ではどのようにすれば IPAD の障害を予防できるのか？その点を今まさに筆者らは検討している。

コロナ禍における留学

留学して約一年が経過した頃、COVID-19 の流行が欧州で本格化し、筆者らは医療崩壊とロックダウンを体験した。当時はまだワクチンも開発されておらず、筆者は妻と 4 人の幼い子供と共に渡英していたため、今思い出しても大変な時期であった。

2020 年 3 月 23 日、“All colleagues who do not have an essential reason to be on campuses should now stay at home.”の指示が大学から通達された。この通達が出た後、筆者らは約半年間、自宅から一歩も外に出なかった。食品の注文はすべてスーパーのネット宅配を利用した。スーパーの宅配は大人気となり、ロットの予約がとれなくなったため、深夜 1 時のロットオープンの時間に 2 週間後のロットを予約するという、プラチナチケット争奪戦に週 2 回参戦した。食品の受け取りはもちろん置き配。3 月末は生活が大混乱したため、研究室の同僚と、入手した食品の物々交換も行った。ロックダウン期間中にボイラーが故障しても自分達で直し、足を捻挫しても病院受診すらできなかった。帰国を勧めてくれる人も大勢いたが、未

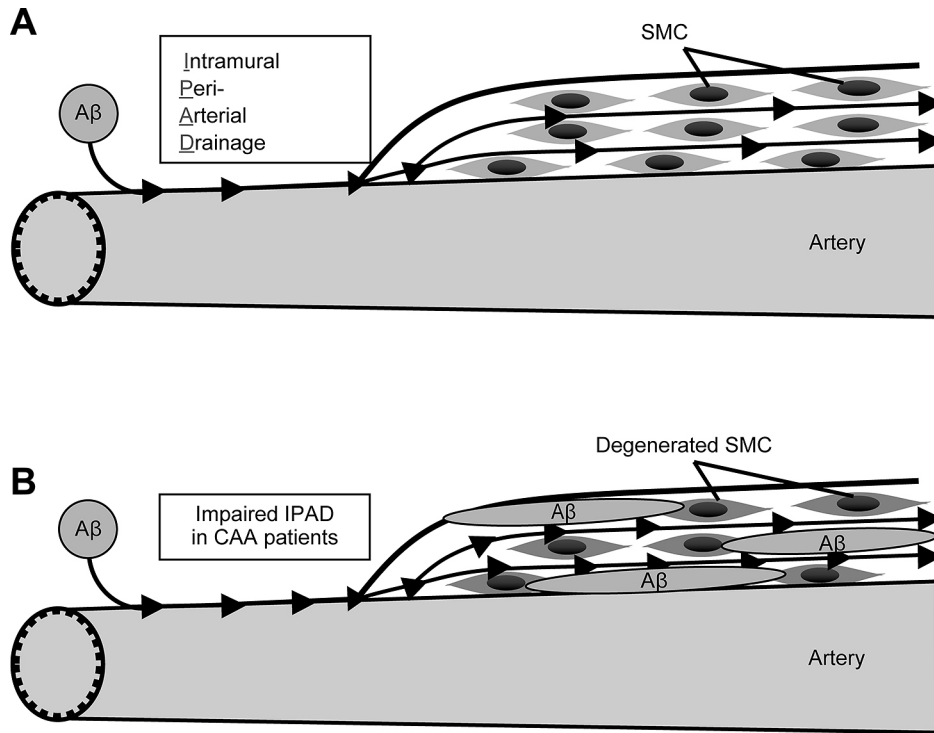


Fig. 1 β -amyloid clearance through the intramural periarterial drainage pathway.

Soluble β -amyloid ($A\beta$) passes into basement membranes surrounding smooth muscle cells (SMC) in the tunica media of cerebral arteries (A). Changes occur in the walls of arteries as they age and intramural periarterial drainage (IPAD) is impaired resulting in the deposition of fibrillar $A\beta$ and degenerated SMC in the IPAD pathways as cerebral amyloid angiopathy (CAA) (B).

だ留学中の研究成果をまとめていなかったこと、帰国自体が非常に危険であったこと、幼い子供を引き連れての帰国を行える状況では全くなかったことなどから滞在継続を選択。以後自宅でドライ研究を行うと共に、ロックダウンまでの研究成果を論文にまとめ投稿した。国際学会にも自宅からオンラインで参加した。SNS等を用いて研究室のメンバーと連絡を取り合い、お互い励まし合いながら、この難局を乗り越えた。Clap for Carers（毎週木曜日の20時にベランダに出て、医療従事者等に拍手をする習慣）は、地域コミュニティのつながりを体感できて、筆者らには大変ありがたかった。

2020年3月の時点で帰国すべきであったか今改めて考えてみた。確かにウェット研究はできなくなり、研究計画を大幅に変更せざるを得なくなり、日本に帰国した方がより多くの研究成果が出たのかもしれない。またUKにとどまったことで日本の方々に大きな迷惑をかけてしまった点もお詫びしなければならない。ただそのような大変な状況においてもなおUKに留まったからこそ見えたUKの実情もあり、それが筆者らに日本の強みと弱みを浮き彫りにしたという側面もある。UK留学は私にとって、人生最大の経験であった。このような貴重な体験を支援して下さった恩師の先生方と、日本神経学会海外派遣プログラムには、心から感謝している。この場を借りて改めて深謝の意を伝えたい。ありがとうございました。

文 献

- 1) MacGregor Sharp M, Saito S, Keable A, et al. Demonstrating a reduced capacity for removal of fluid from cerebral white matter and hypoxia in areas of white matter hyperintensity associated with age and dementia. *Acta Neuropathol Commun* 2020;8:131.
- 2) Manousopoulou A, Yuen HM, MacGregor Sharp M, et al. Quantitative proteomic profiling of white matter in cases of cerebral amyloid angiopathy reveals upregulation of extracellular matrix proteins and clusterin. *Free Neuropathol* 2020;1:28.
- 3) Keable A, O'Neill R, MacGregor Sharp M, et al. ApoE4 astrocytes secrete basement membranes rich in fibronectin and poor in laminin compared to ApoE3 astrocytes. *Int J Mol Sci* 2020; 21:4371.

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。