

MD研究者育成プログラム参加学生に対する支援

番号	氏名	渡航先	国・地域	期間
1	A. J	Colorado Convention Center 「SNMMI」	アメリカ	H29/6/10-H29/6/15
2	H. Y	Heinrich Heine University Düsseldorf 「10th International Symposium Advances in Legal Medicine」	ドイツ	H29/9/11-H29/9/15
3	A. O	カリフォルニア州ロングビーチ 「Neural Information Processing System 2017 workshops」	アメリカ	H29/12/7-H29/12/11

平成 29 年度岸本国際交流奨学金による海外活動実施報告書

医学部医学科 4 年 A. J

<目的>

- 1 : 国際学会でオーラルでの発表を行い、自分の行った研究について知ってもらう
- 2 : オーラルでの発表を通じ、プレゼン能力及び質疑応答の能力を磨く
- 3 : 学会で色々な方と交流することで人とのつながりを作る

<活動内容>

今回の活動のメインは、基礎配属で行った研究についての国際学会(SNMMI Annual meeting)での発表だった。発表はオーラルで行い、発表時間 8 分、質疑応答 2 分という形式であった。発表に関していうと、それなりに準備をしていたこともあり、堂々と発表できたと思う。しかし、質疑応答が曲者で、2 つ質問をされたのだが、どちらに対しても満足のいく回答ができず悔しい思いをした。1 つ目の質問に関していうと、まず、質問者の英語が何を言っているのかははじめ分からなかった。”Could you repeat it again?”といったフレーズで 3 度ほど説明してもらい、ようやく「相関係数を求める際の外れ値を確認したか」ということを問題にしていることが推察されたが、実際にはそこまでの確認は行っていなかったもので、どう答えようか答えに窮してしまい、とりあえず”Yes, I checked”と答えたが、あまり納得してもらえた感じがなかった。後から考えると、”Could you repeat it again?”を連呼すると、質問者にひたすらしゃべらせる形になってしまい、回答者が答えられていない感じになってしまうので、うまい感じに、「あなたの言いたいことはこういうことですか？」というような言い換えをするべきだったと思われる。また、確認していないものは”Good question”とでも言って、確認していませんでした、といった方が印象が良かったかもしれない。2 つ目の質問に関しては、英語は理解できたのだが、これまた、僕には困る内容で、「resting state の状況を本当に実現できていたのか」という質問であった。僕は今回の研究では、実験ではなく、解析のみを行っていて、実験条件に関しては、論文をザーッと眺めただけなので、アイマスクをしているとか、余計なことを考えないように指示しているとか、その程度のことしか出てこず、これまた、質問者を完全には納得させられなかった。実際発表が終わったのちに、実験に直接関わられていた S 先生に話を伺ったところ、注射をしたりしているので、完全に resting を実現できているかは怪しいところもあるとのことであった。ただ、今回の解析での比較では条件は同じなので、比較という意味では問題ないと返せばよかったのでは、といわれなるほどと思った。今回の質疑応答は想定外の質問あり、英語のリスニングで困ることありと、かなりつらかったが、その分学ぶところのあるものだったと思う。今回の経験を活かし、リスニングをもう少し鍛えたり、学会発表での困ったときの英語のフレーズを覚えたり、また、そもそも突っ込みどころが出

ないように研究を詰める、あるいは、想定質問についてもっと考えておこうと思った。

他の活動内容としては、SNMMIにて展示されている、企業ブース、ポスターを見たり、色々な先生方の発表を聞いたり、また、核医学関係の方々とは会食し、色々興味深い話を聞かせてもらった。

<成果>

国際学会での発表を堂々とこなせたのは、成果だと思う。ただ、質疑応答に難があったので、その点を改善していく必要があると思った。また、学会で色々な方と交流を深め、知見を深めることもできたと思う。

<抱負>

国際学会での発表に終わらず今回の研究内容を論文にできればと考えている。

<最後に>

今回の国際学会での発表において、経済的援助をしてくださった岸本先生及び岸本国際交流奨学基金関係者の方々に感謝の言葉を述べたいと思います。今回の国際学会で学んだことを活かし、良い医療人、研究者となれればと考えています。

<活動スケジュール>

6/10 土曜日 大阪からデンバーへの移動日

18:00 SNMMI レジストレーション

19:00-20:00

指導してくださった W 先生との食事

6/11 日曜日

12:00-14:00 Brain Imaging Council Young investigator Award symposium

ここで oral での発表を行いました。

6/12 月曜日

14:00-15:00 Young investigator Awards ceremony

優秀発表賞の発表がありました。残念ながら賞は取れませんでした。

19:00-22:00

核医学の先生方との会食

6/13 火曜日 SNMMI の色々な発表を聞いたり、デンバーの街を歩いたりしました。

6/14 水曜日~6/15 木曜日 デンバーから大阪への移動日

平成 29 年度岸本国際交流奨学金による活動実施報告書

— MD 研究者育成支援事業 —

医学部医学科 6 年 H. Y

【概要】

学会名: 10th International Symposium Advances in Legal Medicine

日程: 平成 29 年 9 月 11 日～平成 29 年 9 月 15 日

発表演題名: Heat stress changes Cx43 disposition, leading to develop arrhythmia

活動内容: ポスター発表、およびスライドによる 2 分間の口頭発表にて以下の研究成果の報告を報告すると共に、他研究室の発表の見学及び情報収集を行った。

【発表内容】

<背景・目的>

熱中症で亡くなった方の法医学解剖において、器質的病変の認められないことがあり、こういった事例は”Negative autopsy”と呼ばれている。”Negative autopsy”であることはその死因が機能的なもの、特に不整脈原性突然死であることを示している。今回我々は、熱中症の死亡機序について、心筋細胞に対する熱負荷がその電気伝導性に影響を与え、不整脈を引き起こしていると仮説を立て、心筋細胞や成体ラットへの熱負荷の影響について検討を行った。

<方法>

in vitro

新生仔ラットより心臓を摘出し、トリプシン処理、コラゲナーゼ処理を行い、心筋細胞を単離した。5 日間の培養の後、37°C(コントロール群)、42°C(熱負荷群)の環境下に 6 時間置き、mRNA、タンパク質、上清を得た。mRNA は real-time RT-PCR にて、タンパク質の発現は western blot、免疫染色にて検討を行った。また、上清中の LDH 値を測定し、細胞障害度についても検討を行った。さらに、心筋細胞の培養は MED64 システム(アルファメッドサイエンティフィック社)の 64 個の電極がついたプローブ上でも行い、その電氣的活動性の変化についても検討を行った。

in vivo

オスの Wister ラット(8 週齢)を高温環境下(37°C、42°C)で 60 分間飼育し、即座に直腸温を測定した後、麻酔下で心臓を摘出した。摘出した心臓はビーズ式ホモジナイザーで溶解し、抽出したタンパク質を western blot にて検討を行った。また、摘出した心臓をホルマリン固定、OCT 包埋を行った後に薄切し、免疫染色を行った。

有意差検定、統計解析には two-tailed Student's t-tests (unpaired)、Tukey's post-hoc test

を用い、また $P < 0.05$ のものを有意差ありとした。なお、以上の実験は動物倫理に法って行われた。

<結果・考察>

in vitro

各培養液の LDH 濃度は 42°C 、3 時間ないし 6 時間の熱負荷で有意な増加を認めず、したがって本実験系の熱負荷では組織傷害が発生していないことが示された。

42°C の熱負荷環境下においた心筋細胞の心拍数を計測したところ、熱負荷開始 30 分より心拍数の有意な上昇が認められ、以降 6 時間経過まで増加傾向が認められた。この頻脈性変化は MED64 システムによる細胞外電位パターン計測でも認められ、3 時間の熱負荷で頻脈が、6 時間の熱負荷では頻脈に加えてしばしば心停止しているのが確認された。

さらに、MED64 システムを用いて心筋細胞の電氣的ペースングを行い、その波形の伝搬について検討した。波形の伝搬する様子を、波形がペースング部より伝わるのにかかる時間についての当時線図を描いて表したところ、3 時間の熱負荷によりやや伝搬が遅れが生じていることが示唆された。しかし、その伝搬速度については有意な変化は認められなかった。

real-time PCR の結果、6 時間の熱負荷により心筋細胞間の gap junction を形成する Connexin43(Cx43) の mRNA の発現上昇が有意に認められ、western blot にてタンパク質発現の有意な上昇も認められた。この Cx43 タンパク質発現の上昇は心筋細胞における Cx43 の免疫染色においても確認された。

また、心筋細胞に発現する熱受容体の一つ、TRPM4 をその選択的阻害剤、9-Phenanthrol にて阻害することで、熱負荷による Cx43 の mRNA 発現上昇は有意に抑制されることが示された。

in vivo

心臓の組織標本に対する Connexin43(Cx43) の免疫染色にて、熱負荷で左心室周囲に発現上昇が認められた。また、western blot にて Cx43 タンパク質の有意な増加も認められた。

<考察・今後の展望>

本研究において、熱負荷により、心拍数は上昇し、頻脈が引き起こされることが確認された。熱負荷はまた、心筋細胞の細胞外電位の伝搬パターンの変化を引き起こすことが確認されたが、波形の伝搬速度には変化が認められなかった。

さらに、心筋細胞への熱負荷において、ギャップジャンクションを形成し、細胞間の電気伝導において重要な役割を果たすタンパク質である Cx43 の mRNA、タンパク質発現の有意な上昇が認められた。また、こうした変化は TRPM4 阻害剤で抑制されることも示された。

成体ラットに対する *in vivo* の実験においても、Connexin43(Cx43) の免疫染色にて、熱負荷で左心室周囲に発現上昇が認められた。また、western blot にて Cx43 タンパク質の有

意な増加も認められた。

以上の結果より、心筋細胞への熱負荷は TRPM4 を介して Cx43 の発現を上昇させ、頻脈を引き起こすことが示唆された。この結果は熱中症による死亡の機序の 1 つを示すものと考えられ、熱中症下での不整脈発生を防ぐことが、熱中症による死亡を回避する手立てとなるのではと考えられる。

さらには、未だ解析中であるが、心筋細胞への熱負荷により、その自発拍動による細胞外電位のパターンにおいて、QT 時間の短縮という特徴的な変化も認められており、これについても検討を続けていくことを予定している。

【謝辞】

本学会は私の初めての国際学会での発表となり、英語での発表や他国の先生方とのディスカッションなど、今までにない経験をすることができました。学部生でこのような貴重な経験ができたことを大変嬉しく思います。現在、今回の学会で得た知見をもとに、本研究の論文化を鋭意進めております。

最後になりましたが、岸本忠三先生、また岸本国際奨学金関係者の方々に多大なるご支援を賜りましたこと、厚く御礼申し上げます。

実施報告書

医学部医学科4年 A.O

アメリカ合衆国カリフォルニア州ロングビーチ、ロングビーチコンベンションセンターにて行われた Neural Information Processing Systems 2017 Workshops に参加した。

スケジュールは以下のとおりである。

12月8日

Workshop: Machine Learning for Creativity and Design

8:30 開会

～ 口頭発表聴講

16:15 **ポスター発表** (“ASCII Art Synthesis with Convolutional Networks”)

17:00 閉会

12月9日

Workshop: BigNeuro 2017: Analyzing brain data from nano to macroscale

8:40 開会

～ 口頭発表聴講

12:20 午前の部終了

Workshop: Medical Imaging meets NIPS

13:30 午後の部開始

～ 口頭発表聴講

17:00 閉会

私自身の活動は12月8日16:15よりのポスター発表であった。

私は本学会の Workshop: Machine Learning for Creativity and Design に自身の論文を投稿し、論文が採択されたため今回ポスター発表を行う機会を得た。投稿論文数は50本強で採択論文は32本であった。本研究は直接には医学に関係するものではないが、北澤茂研究室で行っているディープラーニング技術を用いた脳機能シミュレーション研究において用いている技術ノウハウをアートの分野に応用したものである。私にとって今回が初めての論文投稿であった。独自に始めた研究テーマを北澤教授のサポートをいただいて論文の形にまとめて採択までたどり着くことが出来、自身にとって非常に重要な経験と実績となった。本学会は人工知能分野のトップカンファレンスであり参加できることは非常に名誉であり貴重な体験であった。今後、医学と人工知能分野の融合はますます進むことが予想され、本学会への参加はその最先端を学ぶ貴重な機会であった。

Workshop は12月8日からであったが、前日の7日に受付を行ったところ企業出展エリアに入場することが出来た。Google AI、DeepMind、Facebook、Microsoft、など人工知能に力を入れる大手企業が多く出展していた。その中でも百度社、Recursion Pharmaceuticals 社について

ではブースにて社員の方としっかりお話を伺うことが出来た。百度社は検索エンジンを提供する中国企業であるが近年 AI に力を入れている。お話を伺った社員の方は中国人だが日本に住んでいた経験があり日本語が堪能であった。アメリカの大学を卒業後、Google に勤めていたがより自由な研究ができる百度のアメリカ支社に転職したとのことだった。最近では医療についての研究も同支社で始まっているとのことだった。AI 分野における中国企業の勢いを実感した。Recursion Pharmaceuticals 社は医療、バイオ技術と AI の融合を行っている会社であった。自社内で細胞培養等のバイオ実験とディープラーニング等の AI 研究を両方行い、それらを融合させて薬物の培養細胞への影響を大規模解析する等の研究を行っているということで非常に興味深かった。

12月8日は論文が採択された Workshop: Machine Learning for Creativity and Design に終日参加した。本 Workshop は Generative Adversarial Networks (GAN) に代表される機械学習による創造・アートについての Workshop であり、Google Brain, DeepMind といった人工知能分野のトップグループによって主催された。アートは一見医学とは関係ないように思えるが、アートを研究するは人が世界をどのように世界を認識するかを研究することであり、非常に脳科学と深く関わりあった内容のトークを聞くことが出来、勉強になった。話者には LSTM 考案者の Juegen Shumidhuber や GAN 考案者の Ian Goodfellow といったビッグネームも名を連ねており、非常に興味深い内容であった。一つ取り上げると Emily Denton 氏の”Unsupervised Learning of Disentangled Representations from Video”が興味深かった。これは動画の未来予測を試みた研究であるが、より精度の高い予測を行うために動画の中に含まれるもつれあった姿勢・視点といった要素を分離するという手法である。このような要素分離は脳が行っているとされるプロセスであり、脳とディープラーニングとの相似を考えると非常に興味深かった。

ポスター発表はスケジュール上では 16:15 より 45 分間であるが実際には合間の休憩時間ごとに多くの方がポスターを訪れてくださり、また 17 時を超えて 18 時過ぎまで続けられた。今回は私にとって初めての海外学会参加であり、単身で参加することもあり非常にチャレンジングな体験であった。幸い多くの方がポスターに関心を持って下さり、多くの回数の研究内容を説明させていただいた。Google 社、DeepMind 社、Facebook 社等の研究者等もポスターを見てくださり非常に嬉しかった。主催者の Google AI Resident の David Ha 氏からは「論文採択はギリギリだった。ベースラインとの比較が採択の決め手だった」と厳しいながら、最後まで比較検証をした甲斐があったと思える好評をいただいた。同じく取捨医者の Luba Elliot 氏からは「このポスター好き」とのコメントをいただいた。その他にもディスカッションの中で自身が見落としていた研究の弱み、強みに気づかされ、ためになった。また本 Workshop に同じく論文の採択された落合陽一研究室の学生の方々、復旦大学の学生の方々と親睦を深めることが出来た。英語力の面では、ヒアリング、リスニングともにまだまだ未熟であることを非常に痛感した。この経験をバネに英語力の向上を図り、まずは IELTS の高スコアを目指したいと今後の目標を立てる機会となった。

12月9日の午前は Workshop: BigNeuro 2017: Analyzing brain data from nano to macroscale を聴講した。本 Workshop はディープラーニングを用いた脳解析についての Workshop である。James J DiCarlo 氏のトークは脳とディープラーニングとの相似性をいかに解析するかについてのトークで興味深かった。Yoshua Bengio 氏のトークはディープラーニングをいかにより脳神経に近いものに改良するかについてのトークであり、自身の研究と関係する内容でも興味深かった。Bingni Brunton 氏のトークはディープラーニングを用いた ECoG から運動情報へのデコーディングについてのトークであった。この内容は私が脳神経外科の柳澤琢史講師の下で技術補佐員として行っている研究内容と非常に酷似したものであった。自身の研究の方針を考え直す非常に重要な機会となった。

12月9日の午後は Workshop: Medical Imaging meets NIPS を聴講した。本 Workshop は医療画像解析についての Workshop であり、ディープラーニングを用いた研究が多く発表されていた。Nilearn という脳画像解析用ツールが紹介されており今後の研究の参考になりそうだった。Yaroslav Nikulin 氏のトークはマンモグラフィー画像の悪性腫瘍自動判定コンペティション優勝手法についてであった。近年医療画像解析の AI による自動化は重要なトピックである。私自身も kaggle などのデータ解析コンペティションへの参加、AI メディカル研究会の活動等を通して医療データ解析の学習を行っており、刺激を受けた。話者が AI ベンチャーで働いており、その活動の一環としてコンペティションに参加しているとの話もキャリアを考える上での参考となった。ポスター発表の中では”Uncertainty quantification for ischemic stroke lesion segmentation using Bayesian neural networks”が興味深かった。ベイジアンニューラルネットワークは今年のディープラーニング分野の潮流の一つであるが早くも医療画像に応用されていることが驚きであった。ベイジアンニューラルネットワークは判定と同時に判定の確からしさも出力することが出来、医療分野との親和性は確かに高いのかもしれない。今後勉強したい分野として非常に参考になった。ディスカッションセッションでは GAN の医療画像学習データとしての応用について議論されており興味深かった。

本学会は私にとって初めての海外学会参加であり、かつ単身での参加ということもあり発表が始まるまで非常にナーバスになっていたが、いざ始まると非常に楽しく刺激的で実りある体験となった。普段は医学を学んでいる私にとって、人工知能分野の最前線の研究者と情報交換、ディスカッションを行える機会は非常に得難い貴重な体験であった。是非とも来年も研究室での研究を成果にまとめて参加したい、と研究に対する意欲を大いに得ることが出来た。

最後になりますが今回この学会参加にあたり、ご支援をいただいた MD 研究者育成プログラム関係者の方々、岸本国際交流奨学金関係者の方々に改めて感謝いたします。