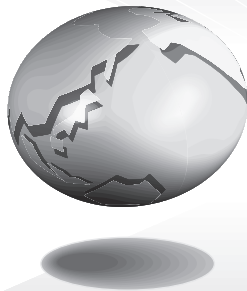


海外短期留学報告



2024年度 海外短期留学報告書

研究留学で得られた学び

留学先：ドイツ・ユリウス・マクシミリアン大学ヴェルツブルク
留学期間：2024年10月9日～2025年9月30日

派遣員 山尾天翔 福島県立医科大学

私は2024年10月9日から2025年9月30日までの1年間、ドイツ・ユリウス・マクシミリアン大学ヴェルツブルクに留学し、Takahiro Higuchi教授のもとで研究に従事した。所属先は、ヴェルツブルク大学総合心不全センター(Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz: DZHI)内の分子イメージング部門である。DZHIは、基礎研究から臨床研究までを一体的に推進する統合型研究拠点であり、医学、物理、化学、生物学、心理学などの基礎分野から、心臓外科、内分泌学、腎臓学、精神医学、神経学に至る臨床分野まで、幅広い研究者が集まる環境である。分子イメージング部門では、新規トレーサ開発、前臨床実験、画像解析、臨床応用までを一つの研究体制のなかで進めており、核医学研究の流れを俯瞰しながら、自身の専門性をどのように位置づけるべきかを考える貴重な機会となった。本稿が、海外留学を志す本学会員の方々に、わずかでも参考となれば幸いである。

留学の経緯・準備

本留学のきっかけは、2023年にHiguchi教授が福島県立医科大学で行った講演である。講演では、ドイツにおける核医学治療の発展状況、ヴェルツブルクという学術都市の特色、そして分子イメージングを中心とした研究体制について紹介があった。講演後の意見交換の場で直接話をする機会を得たことに加え、福島県立医科大学とヴェルツブルク大学が大学間協定を締結していたこと、さらに学内の先生方とHiguchi教授との交流が以前からあったことが重なり、留学の相談を

具体的に進めることができた。私は大学院修士課程の頃から漠然と海外留学を志向しており、博士課程修了後に国外で研究経験を積みたいと考えていたが、実際に留学の機会が具体化したのは、こうした人的・組織的なつながりによるところが大きかった。2024年3月に博士号を取得した後、日程調整と学内手続きを進め、同年10月から1年間の留学に赴くこととなった。

留学準備では、滞在基盤を整えるための事務手続きが、研究計画の調整と同程度に重要であった。大学での業務引き継ぎ、各種契約書の作成、収入証明や健康保険関連書類の整備、受入先で必要となる証明書類の確認など、多くの手続きを並行して進める必要があった。とくにドイツで有効な健康保険、ワクチン接種証明書、学位証明書、資金証明書などは、現地での研究員登録や滞在手続きにも関わるため、出発前の準備において優先度が高かった。幸い、Higuchi教授のラボには日本からの留学生が在籍していたため、必要書類や現地手続きに関する情報を事前に共有していただけたことは大きな助けとなった。留学開始直後に、研究活動を円滑に開始できたのは、このような支援によるところが大きかったと感じている。

住居の確保も重要な準備の一つであった。ヴェルツブルク大学には留学生向け住居の制度も存在するが、希望者が多く、空き状況によっては利用できない。私も大学側の住居は利用できなかったが、ラボスタッフの協力により研究所近隣のアパートを紹介していただき、契約手続きも比較的円滑に進んだ。研究所から徒

歩5分程度という立地は、研究生活を進めるうえで大きな利点であった。現地では、通勤時間の短さがそのまま作業時間や体力的余裕につながるため、住居環境も留学生活の重要な一要素であることを実感した。

現地での生活

ヴェルツブルクはドイツ南部バイエルン州に位置する人口約13万5千人の都市であり、約3万人の学生を擁する学術都市である。日本からはフランクフルト空港、あるいはミュンヘン空港を経由し、高速鉄道で約2時間の距離にある。都市規模は大きすぎず、公共交通機関も整備されているため生活しやすい一方、ドイツらしく交通機関のストライキや運休がしばしば発生し、日本とは異なる社会システムを日常的に実感した。研究所は街の中心部からバスで15分程度の位置にあり、周辺には大学・研究施設が集まる、落ち着いた環境であった。

現地到着後は、住民登録、銀行口座開設、研究員登録、大学病院での面談など、研究開始前に済ませるべき手続きが続いた。ドイツでは渡航後2週間以内に住民登録を行う必要があり、その際には住居の入居証明書が必要となる。私の場合、大家の長期休暇のため入居証明書の受け取りがぎりぎりとなったが、予約システムを利用して早朝に市役所の枠を確保し、何とか期限内に手続きを終えることができた。市役所では全ての箇所に英語での案内があるとは限らず、翻訳ツールを併用しながら対応した。銀行口座開設についても、現地在住の日本人研究者から銀行担当者を紹介いただき、比較的円滑に進めることができた。留学では研究計画や語学力が注目されがちであるが、実際には、このような生活の初期設定をいかに迅速に終えるかが、その後の研究の進捗にも少なからず影響すると感じた。研究員登録では、麻疹ワクチン接種証明書の提出が必要であった。日本で準備した英文証明書だけでは受理されず、ドイツ国内の医師による確認と署名を得た書式が求められたため、現地病院で追加の手続きを行った。登録完了後、大学病院核医学科のAndreas Buck教授と面談し、ゲストリサーチャーとして正式に研究活動を開始した。この過程を通じ、研究を始めるためには研究能力のみならず、各制度に即した事務対応を適切に行うことも必要であると認識した。

研究室での勤務形態は、日本と比べてかなり自由度が高かった。出退勤時刻は厳密に管理されておらず、各研究者が自身の研究内容や実験予定に応じて行動していた。私は教授室の隣にある解析室の机を一つ借り、主として画像解析・ソフトウェア開発を進めた。同室

には他に二人のメンバーがいたが、実験に従事していることが多く、オフィスに常時いるわけではなかった。そのため、比較的静かな環境で解析作業を進めることができ、必要なときにはすぐ隣のHiguchi教授と議論できるという、恵まれた研究環境であった。ラボの特徴は、各自の専門性が明確であり、それぞれが責任を持って役割を担っている点である。放射化学、放射線生物学、前臨床イメージング、臨床核医学などの専門家が在籍し、新規トレーサの開発から小動物実験、さらに臨床応用までを一貫して進めていた。一方で、画像解析やコンピュータサイエンスを専門とする研究者は必ずしも多くなく、私はこれまで培ってきた画像解析技術、データ処理技術、ソフトウェア実装能力を活かし、研究室の活動の一端を担う機会を得た。単に学ぶ立場にとどまらず、自身の専門性が一定程度役立つ場面があったことは、今回の留学を通じて得られた一つの収穫である。また、私は診療放射線技師としてのバックグラウンドを有しているため、画像解析だけでなく、SPECT/CTの撮像、画像再構成、データ抽出などにも携わる機会を得た。

また、留学中にはエアランゲンにあるSIEMENS Healthineers本社および工場を見学する機会を得た。MRIの組み立て工程やCT検出器関連設備を見学し、日常的に扱っている画像装置が、いかなる技術的蓄積と設計思想のもとに成り立っているのかを知ることが



Photo 1 DZHIセンターの外観



Photo 2 大学病院に掲示されたレントゲン展示

できた。さらに、福島県立医科大学や神戸常磐大学からの訪問者に対し、研究所、大学病院、核医学治療施設を案内する機会もあった。現地で得た知見を他者に伝えることは、自身の留学経験を客観的に整理し直す機会にもなった。ヴェルツブルクは、ヴィルヘルム・レントゲン博士がX線の研究を行った地でもあり、記念館を訪れたことは、診療放射線科学に携わる者として印象深い経験であった。加えて、大学病院内にはレントゲン博士や歴代の著名な研究者たちの写真や展示が掲げられており、現在の高度な分子イメージング研究が、こうした放射線科学の歴史的蓄積の上に築かれていることをあらためて認識した。

研究内容の概要

本留学における主たる研究テーマは二つである。第一は、前立腺がんにおける prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET 画像を対象とした人工知能 (artificial intelligence: AI) ベースのコンピュータ支援診断 (computer-aided diagnosis: CAD) システムの開発であり、第二は、 ^{18}F -fluorodeoxyborbitol (^{18}F -FDS) を用いたダイナミック PET 画像から腎機能を自動評価するシステムの開発である。いずれも、核医学画像の定量性を活かしつつ、読影や機能評価の再現性・効率性を高めることを目的としたテーマである。

第一のテーマである PSMA PET の AI 支援診断は、前立腺がん診療における核医学の進展を背景としている。前立腺がんは世界的に患者数の多いがん種であり、PSMA を標的とした PET イメージングは、原発巣評価、再発診断、転移検索、治療適応判定において重要な位

置を占めるようになった。さらに、PSMA を標的とした放射性リガンド治療も普及しつつあり、日本でも ^{177}Lu 標識 PSMA 治療薬が承認され、診断と治療をあわせて考える機会が増えている。このような状況では、PSMA PET/CT の画像読影件数は今後さらに増加し、読影医の負担も大きくなることが予想される。PSMA PET の読影は、一見すると集積部位を見つければよいように思われるが、実際にはそれほど単純ではない。前立腺局所、リンパ節、骨、内臓など、病変が分布しうる領域は全身に及び、しかも PSMA は一部の正常組織や良性病変にも生理的・非特異的に集積するため、判断が難しい場面が少なくない。さらに、核医学治療との連携を考えると、単なる病変の有無だけでなく、全身腫瘍負荷や病変ごとの定量値を安定して評価することも求められる。こうした背景から、近年、PSMA PET/CT に対する AI 応用が国際的に進展している。先行研究では、原発巣の検出、局所再発の評価、リンパ節・骨転移の抽出、病変分類、腫瘍量定量、治療反応予測など、幅広い目的で AI が用いられている。とくに、近年の深層学習研究では、全身 PSMA PET/CT から自動的に病変を抽出・分類し、腫瘍負荷を定量するモデルが提案されており、読影補助だけでなく定量支援としての有用性が示されつつある。このような潮流の中で、医師の判断を代替する AI ではなく、医師の読影を支援し、見落とし低減や定量の標準化に寄与しうる AI-CAD システムが求められていると考えられた。ヴェルツブルク大学では、前立腺がんに対する PSMA PET 撮像例が継続的に蓄積されており、治療との連動も含めた臨床データが存在していた。こうしたデータ環境は、AI モデル開発において有用であると考

えられる。AIは、大量データさえあれば自動的に高性能になるわけではなく、病変サイズ、病期、撮像条件、治療歴、生理的集積パターンなどの多様性を含んだデータセットが必要である。とくにPSMA PETでは、微小病変と強い生理的集積が混在するため、実臨床に近い多様な症例群で学習・評価することが重要である。このため、まず臨床PSMA PETデータベースの整備を行い、解析に適した匿名化・形式統一・メタデータ整理を進めた。そのうえで、病変候補抽出、教師データ作成、判定ロジックの設計、評価指標の検討を進めた。CADの性能は感度だけでなく、偽陽性の抑制、定量値の安定性、臨床ワークフローへの組み込みやすさなど、複数の観点から評価する必要がある。実臨床では、一つの誤検出がそのまま余計な確認作業につながるため、単に病変を多く拾えばよいというものではない。また、核医学治療の適応判定や経過観察に用いるのであれば、病変数や腫瘍量指標が再現性よく算出されることも重要である。そのため、画像処理・機械学習・臨床実装の接点を意識しながら、実用化を見据えたCADの要件整理に取り組んだ。現在もデータ収集と検証を継続しており、今後は症例数の拡大や外部検証を通じて、より汎用性のあるシステムへ発展させていくことが課題であると考えている。

第二のテーマである ^{18}F -FDSダイナミックPETを用いた腎機能評価は、従来法の限界を補う新しい定量画像法の確立を目指すものである。腎機能評価において、糸球体濾過量 (glomerular filtration rate: GFR) は最も基本的な指標の一つであり、腎臓内科、泌尿器科、移植医療、薬物療法、画像診断など、多くの場面で参照される。しかし、従来の血漿クリアランス法や $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPAなどを用いたシンチグラフィは、空間分解能や時間分解能に限界があり、左右腎機能差や局所機能異常の把握には制約がある。また、関心領域 (ROI) 設定が手動に依存する場合、解析者間差が大きくなり、再現性にも課題が生じる。これに対し、PETはシンチグラフィより高い空間分解能と時間分解能を有し、三次元的な動態情報を取得できる。 ^{18}F -FDSはソルビトールのアナログであり、糸球体で自由に濾過され、尿細管で再吸収・分泌されにくいことから、腎濾過機能評価に適したトレーサとして注目されている。さらに、 ^{18}F -FDGから比較的簡便に合成可能であり、理論上は既存のPET施設で導入しやすいという利点がある。先行研究では、前臨床レベルで高い腎排泄性と良好な安定性が示され、ヒトにおいても腎動態を高精細に捉えられる可能性が報告されている。PETによって得られる時間活性曲線は、腎皮質、髓質、腎盂、尿管などの領域ごとに抽出可能であり、腎全体の平均機能だけでなく、局在性をもった機能評価への展開も期待される。

しかし、ダイナミックPETの臨床応用における障壁の一つとして、解析の煩雑さがある。高解像度の3D動態画像から有意なパラメータを得るには、適切なROI設定、時間活性曲線抽出、そして動態Fモデル適用が必要であるが、この過程が手作業中心であれば、臨床ではなかなか利用が進まない。そこで本研究では、ボクセル単位の時間活性曲線に基づく教師なしクラスタリングを用いて、腎内の機能的に異なる領域を自動分離し、その後Patlakグラフィカル解析を適用することで、GFRを自動定量するパイプラインの構築を目指した。Patlak法は、時間経過に伴うトレーサ取り込みを比較的頑健に評価できるグラフィカル解析法であり、適切な入力関数と組み合わせることで、腎濾過を反映した定量指標の算出が可能となる。本研究では、単に手作業を減らすだけでなく、解析の再現性向上にもつながる可能性があると考えた。なぜなら、自動化により操作者依存性を低減し、症例間比較や施設間比較のばらつきを抑えられる可能性があるためである。さらに、ボクセルレベルの情報を保持したまま解析することで、腎全体の一指標にとどまらず、解剖学的あるいは機能的に区分された局所領域ごとの機能評価が可能となる可能性がある。これは、片腎障害、局所虚血、移植腎評価、部分腎切除後評価、閉塞性腎症など、局在性病変を伴う病態に対して有用であると考えられる。私はこのテーマにおいて、画像前処理、時間活性曲線抽出、クラスタリング法の実装、定量パラメータ算出、可視化インターフェースの整備などを進めた。研究成果の一部は論文化を進めており、今後は症例数拡大と他法との比較検証を通じて、より信頼性の高い自動評価法へと発展させる必要があると考えている。この二つの研究テーマには、核医学画像から得られる情報を、より再現性高く扱おうとする共通の視点があると考えている。PSMA PETのAICADは読影支援を目的とした自動化であり、 ^{18}F -FDS腎PETの自動解析は機能定量の標準化を志向するものである。いずれも、単なる省力化にとどまらず、診断や評価の質を安定させる方向へつながる可能性がある。このような研究において、画像解析を専門とする自分の経験が一定程度役立つ場面があったことは、今後の研究活動を考えるうえでも有益であった。

留学を通じて得た学び

研究面以外で印象的であったのは、ドイツにおける研究と生活の距離感である。多くの研究者は、仕事と私生活を明確に切り分けており、夕方以降や休日は家族との時間を優先する文化であった。研究室に長く残ることよりも、勤務時間のなかで仕事を進めることが自然であり、そのような働き方が研究現場にも定着し



Photo 3 ラボメンバーとの送別会

ていた。春や夏の長期休暇中には、休暇中の研究者と連絡がほとんどつかなくなることも珍しくなかったが、そのこと自体が問題になることはなく、休暇前に必要な準備や引き継ぎを済ませておくことが前提となっていた。このような環境に触れたことで、研究の進め方は研究内容だけでなく、日々の働き方や時間の使い方とも深く関わっていることを実感した。

留学の実現には、日頃からの準備と、機会が来たときに挑戦する姿勢が必要であることもあらためて認識した。自身の英語力や研究者としての力量に不安がなかったわけではないが、すべてが十分に整うのを待っているのは機会を逃してしまう可能性もある。今回の留学は、多くの先生方や関係者の支援、そして偶然の出会いによって実現したが、その機会を具体的な形にするためには、事前に少しずつ準備を重ねておくことが重要であったと感じている。若手研究者にとって海外留学は、研究能力を高めるだけでなく、自分の専門の位置づけを見直し、将来の研究の方向性を考える契機にもなりうるのではないかと考える。

また、今回の留学を通じて強く感じたのは、自身の専門性を国際的な研究環境のなかで見つめ直すことの重要性である。日本にいと、自分が日常的に行っている研究手法や考え方が標準であるかのように感じてしまうことがある。しかし、実際に異なる文化圏・研究体制のなか身に置くと、研究テーマの立て方、議論の進め方、責任分担、成果のまとめ方、時間の使い方など、多くの点で前提が異なることに気づかされる。インターネットやオンライン会議の普及によって、海外の情報は容易に

入手できる時代となったが、研究者がどのような考え方で研究に向き合っているか、どのような優先順位でプロジェクトを進めているかといった点は、現地で日常を共にすることで理解が深まる部分も多いと感じた。

今後は、本留学で得た知識、技術、視点を診療放射線科学分野における教育・研究活動に少しでも還元できるよう努めたい。具体的には、核医学画像解析の高度化、AIを活用した画像診断支援、機能画像の自動定量化といったテーマについて、今後も地道に取り組んでいきたいと考えている。また、国際共同研究に継続的に参画し、異分野・異文化の研究者と協働するなかで、自身の研究をさらに見直していきたい。本留学は、そのような今後の研究活動を考えるうえで、きわめて貴重な経験であった。

謝 辞

最後に、本留学中の業務を支えてくださった福島県立医科大学保健科学部診療放射線科学科の教員の皆様に深く感謝申し上げます。とりわけ、留学実現にあたりご推薦とご支援を賜った伊藤浩教授、三輪建太教授、長谷川功紀教授に厚く御礼申し上げます。また、受入先として快くご指導くださり、研究・生活の両面で多大なるご配慮をいただいたユリウス・マクシミリアン大学ヴェルツブルクの Takahiro Higuchi 教授、Andreas Buck 教授ならびにラボメンバーの皆様に心より感謝申し上げます。さらに、短期海外留学の機会をご支援くださった日本放射線技術学会の石田隆行代表理事をはじめとする関係各位および学会員の皆様に深謝申し上げます。