

川崎祐宣記念特別奨学基金による海外研究レポート

平成13年度受賞

研究期間 平成13年4月1日～平成16年5月31日

川崎医科大学循環器内科 豊田英嗣

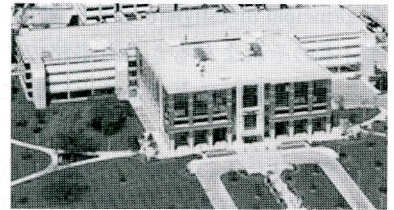


【研究施設の紹介】

この度の留学で William M. Chilian 教授のもと、post-doctoral fellow として三年間勉強させていただきました。これはたいへん名誉なことでした。Chilian 教授はアメリカ生理学会誌：American Journal of Physiology (AJP) の Heart & Circulation 部門のアソシエイトエディタを努めておられます。世界的に最もよく使われている生理学のテキスト：Guyton 教授のテキストにおいては、若くして冠循環の章を執筆担当されております。実際 Chilian 教授の業績は真に価値のあるものばかりです。特に80～90年代に冠微小循環の革新的な論文を次々と発表され、これが現在の冠微小循環生理学のコアとなっております。近年は研究のテーマを「冠血管新生」の分野（下記）へとシフトされ、安定したペースで貴重な研究成果を挙げておられます。私が最初に赴任した先は、Medical College of Wisconsin です。ここは David Harder 教授（AJP Heart & Circulation のチーフエディター）をはじめ著名な研究者がたくさん在籍する“ AJP の本丸”のような所です。留学2年目になって Chilian 教授が Louisiana State University の生理学部門のチェアマンに抜擢されたため、私もそちらにおともさせていただきました。

【海外研究の目的と成果】

私に与えられた仕事は、冠血管新生・冠側副血行路を発育させるラットモデルを作成することでした。そのモデルの必要性は以下の通りです。現在、虚血性心疾患患者の治療法としてバイパス術（CABG）や冠動脈インターベンション（PCI）が広く行われていますが、現実にはそれらの治療の適応からはずれる患者さんが多くおられます。すなわち、あまりに高度で多数かつ複雑な冠動脈狭窄病変を有する患者さんには、これら積極的な治療を“打つ手”がありません。その一方で、遷延する心筋虚血を有する患者さんの中には、自然発育した冠側副血行路によって心筋虚血が回避され心機能が温存されている場合があります。そこで次世代の治療戦略として「冠側副血行路をコントロールして発達させる」方法論の確立に期待が集まっています。この研究は盛んに行われていますが、臨床試験が進む中、いくつかの期待された血管増殖因子投与の大規模臨床試験がことごとく失敗に終わっています。したがって现阶段ではプロミシングな方法論とはいいい難い状況です。問題の本質は、自然発育する冠側副血行路の詳細なメカニズムがほとんど解明されていない点です。おそらく冠側副血行路の発達は様々な要因（血管増殖因子、増殖阻止因子、サイ



Medical College of Wisconsin



Louisiana State University

トカイン、ラジカル、血管内皮機能、幹細胞などが候補)が複雑かつ精緻なオーケストレーションを奏でて完結されるのでしょうか。単一の血管増殖因子だけを投与した大規模臨床試験がうまくいかなかったのは当然の結果，“見切り発車”であったという反省もなされています。

話をもどして、私の仕事は、できるだけ小さな哺乳類を用いて冠側副血行路を发育させるモデルを立ち上げる事でした。そのモデルの心筋サンプルを用いてプロテオミックのアプローチ、フィジオーム・ポストジェノムのコンセプトでグローバルに冠側副血行路の分子メカニズムに切り込んでいきたいという(抽象的ですが)将来的展望のもとに始めました。フィジオーム(生理学的学術知見の統合戦略)を組織的に展開してきた Medical College of Wisconsin で始めた仕事といえます。フィジオームの遂行にはより適切な動物モデルが要求されています。しかしこれでは構想が壮大すぎますから、私の短い留学期間では完結しません。そこでたちまち私の到達目標として、対象動物にラットを用い、側副血行路を发育させる段階で標的因子のモノクローナル抗体を全身投与してその働きを検証する方法論をとりました。マウスを使った場合、利点も多々ありますが、その小ささから冠動脈の手術は困難を極めます。標的因子をノックアウトしたマウスへ応用した場合には実験結果の解釈にある程度の問題も生じます。自然界には存在しない生き物として代償機能が働く可能性があるからです。イヌやブタなどの大動物は手術も行い易くデータもとり易いのですが、標的因子の抗体などを全身投与しようとするのと一匹あたり一千万円単位の費用がかかるため現実には遂行不可能となります。

三年間の留学期間を費やし、数えきれないトライ&エラーと家族の支えにより、ラットを用いた冠側副血行路发育モデルを立ち上げました。ラット左冠動脈に植え込み可能なカテーテル型オクルーダを開発し、それによる心筋虚血刺激を反復するラット独自のプロトコルを作成しました。意識下で反復する心筋虚血刺激を与えるという点は、臨床の状況により即した側副血行路の自然发育のモデルといえます。側副血行路は三次元冠微小循環造影(micro-CT)、冠側副血行流量(microsphere)により検証しました。さらに VEGF(大規模臨床試験では失敗とされた標的因子)のモノクローナル抗体を全身投与しておく、この側副血行路が发育しないことから、VEGFは側副血行路自然发育の重要なファクターである事を立証しました。この論文は現在投稿中です。

また、本研究の遂行にあたり American Heart Association の post-doctoral fellow grant(研究費)を principal investigator として獲得できたことも大きな励みとなりました。アメリカの研究費申請は日本のそれよりもかなり厳格ですが、応募された計画申請の中で、上位10%台にランクづけされたことは有難いことであると同時に、このモデルの必要性を物語っていると解釈しています。

【研究システムに取り入れるべき点、我々が学ぶべき点】

アメリカは契約社会です。私が経験した研究職の世界でもそれは同じです。雇う側と雇われる側の間に「適度な」緊張感をもたせ、効率よく全体のレベルを維持・向上させたいというコンセプトが基盤にあります。雇われる側に立てば「結果を出せればチャンスが与えられる」「つかえなければクビにされる」といった事が比較的是っきりしていますので、自分の運命も自分の責任で左右される、いう意識になり、おのずと「やる気」がわいてきます。一方、雇う側の立場では、例えば研究には資金がかかりますし、優秀な人材の確保も重要な要素ですので、環境設備やスタッフへの報酬などに対する健全な投資の感覚が要求されます。リーダーが適切な先見の目を持ち、目先の損失や短期的な回収率の低下にとらわれることなく、ハードでもソフトでも雇用者にチャンスを与えてくれると、とても合理的にまわりはじめます。

たった三年間とはいえ、私がこの世界に身を置けた事は、とてもよい経験だったと思います。実

は、私の最初の給料は私の研修医時代よりも安かったのですが、仕事を随分がんばったつもりなのでポストも認めてくれたのではないのでしょうか。毎年、「個人的に」賃上げ交渉をしました。もっとも賃上げ額は少しずつでしたが、個人単位で賃上げ交渉ができるのですから、これはもう個人の仕事への「やる気」に直結します。個人と雇用者の間での報酬の交渉など、日本ではシーズンオフのプロ野球ニュース以外、あまりなじみがありません。日本では逆に、懸命に働いても報酬を要求しないことが「美德」とされる精神論が優先する風潮があります。しかし明治維新以来の「ナセバナール」とか、猛烈上司の「もっとガンバリヤ、できるだろ」は、ストラテジー（策）ではありません。策を講じられないので「捨て身でやれ」と言っているだけです。非合理的な精神論を振りかざすだけではどうなるか、日本の歴史が教えてくれています。しかし、実際には、アメリカ内にも劣悪な環境の所も結構あると聞きます。例えば日本人や中国人の留学生をほぼ無給で雇う所もあるようです。我々のその美德(?)を利用されている気がして愉快的気持ちにはなれません。本音でいって、報酬をケチられては仕事が楽しいわけありません。楽しくなければ研究者の志気は低下し、組織全体の生産性も低下します。アメリカでもこういう劣悪環境の組織が増えれば(多分、思っていたより「ある」ように感じましたが)、そのうち日本も追いつき追い越せるかもしれません。しかし、変革がまごついている今の日本の状況をみるにつけ、まだまだその日は遠いようです。皆さんはどうお考えでしょうか。

私たち学術交換留学生はJ-1 VISAを保持してアメリカに入国しますが、毎年国税局に確定申告をする際に気づいた面白い点がありました。我々J-1 VISAの人間は渡米してきたスポーツ選手たちと同じ納税者のグループ枠で取り扱われていて、ある一定期間、控除の対象となります。このこと事態はとてもありがたい話ですが、要は、私たち研究者もスポーツ選手も、アメリカの国益の観点からは同様の利用価値があるのでしょうか。この国では学術研究活動が産業活動とうまく連携していますし、一方でスポーツ産業も国益につながる巨大なマーケットです。我々研究者に求められていた事はスポーツ選手の価値観と同じ「三振ばかりならクビ」「打率をあげればスタメン入りも報酬も」と同様です。渡米を目指す人材への投資(税金控除の優遇措置)とその投資の回収・上回る利潤(安い労働力で学術成果をかき集める)を得るという国家戦略です。しかし、ある程度結果を出したら「後はお帰りいただきたい」という構造になっています。なぜなら現実には給料が安過ぎて、生活が苦しく、滞在三年目からはドンと課税が始まるため、普通は手取りの収入がガクンと減るからです。かすみを喰っては生きられません。大多数の日本人留学生はアメリカにそのまま住み着きにくくなっていて、その中できわめて優秀で、すぐに昇進して給料がドンと増える少数の研究者は、生活も安定しますし、そのまま永住権まで…という現実性が与えられます。選りすぐられて、アメリカへ優秀な人材が集中するわけです(逆に日本からの流出にも拍車がかかります)。今日までアメリカという国が学術・産業を含め総合的に成功してきた国だと考えた時、この資本主義の大御所の根幹をなす世界戦略は、やはり「巧」です。

最後に、今回の留学が実現したのは、岡山大学システム循環生理学教授 梶谷文彦先生、川崎医大核医学 福永仁夫先生、川崎医大エムイー 小笠原康夫先生、川崎医大循環器内科 吉田清先生をはじめとする多くの方々のお力添えと、貴重な資金援助をいただきました川崎祐宣記念特別奨学基金のおかげであります。心より厚く御礼申し上げます。

平成14年度受賞

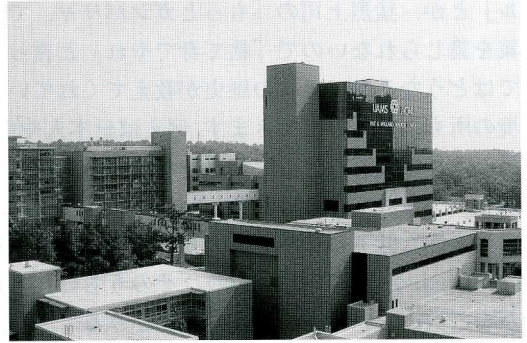
研究期間 平成14年1月16日～平成16年5月17日

川崎医科大学血液内科学 矢田 健一郎



1) 研究施設の紹介

米国 Arkansas, University of Arkansas for Medical Science の附属癌センターである Arkansas Cancer Research Center の中に Myeloma Institute for Research and Therapy (以下 MIRT) があります。MIRT の Director は多発性骨髄腫 (以下骨髄腫) の治療として VAD 療法, thalidomide や tandem-auto PBSCT の有用性を世界で最初に報告した Dr. Bart Barlogie です。彼のもとには世界中から骨髄腫の患者様が集まり、過去10年間の新患者数は3000名以上にもなります。



Arkansas Cancer Research Center

2) 海外研究の目的, 実際の研究内容, 成果の紹介

大学院在学中は衛生学の大槻剛巳先生の御指導のもと、主に本学樹立骨髄腫細胞株を使った *in vitro* の仕事をして参りました。しかし、骨髄腫はその増殖、進展機構に骨髄微小環境が大きく寄与しており、骨髄腫の病態解明には *in vivo* model を使用する必要性を感じておりました。幸運にも大学院在学中に MIRT に Post-doctoral fellow の position を得ることができたため、渡米した次第です。MIRT は SCID-hu (胎児骨移植 SCID マウス) を用いた骨髄腫の *in vivo* の実験を行っている唯一の施設であります。ラボのボスはイスラエル出身の Dr. Shmuel Yaccoby で仕事には非常に厳しい方でした。

主な研究内容としましては

- Adeno-endostatin や Thrombospondin-1 を用いた骨髄腫に対する抗血管新生療法
- 破骨細胞, 骨芽細胞と骨髄腫との相互関係
- SCID-hu に代わる新しい骨髄腫モデルの開発などに従事させて頂きました。

骨髄腫に対する抗血管新生療法に関しましては、SCID-hu モデルを用いた実験において、残念ながら positive な結果が得られませんでした。そこで、留学の後半は SCID-hu に代わるマウスモデルとして Yaccoby Model の作成に努めました。日本や欧州では未だに胎児組織の実験系への使用は倫理的問題を含んでおります。我々は胎児骨の代理として兔骨を用いたところ、検討した80%の患者骨髄腫細胞の生着を確認しました。この結果は、昨年アメリカ血液学会で口頭発表する機会 (Yata K et al: The Yaccoby Model Blood 2003; 102: 234-235a) を得ました。まだまだ開発途中ではありますが、骨髄腫の *in vivo* モデルとしても、また他の固形癌の骨転移モデルとしても画期的であると考えます。

3) 研究設備, システムに取り入れるべき点, 学ぶ点

田舎の大学であったためでしょうか, 研究施設や設備に関しましては, 日本と大差ないと感じました.むしろ, 本学の方が設備的に充実していることが多かったと思います. MIRTでは基本的にM.Dは実験や基礎研究には従事せず, 研究グループは主に外国人のPh.Dと外国人医師(主にインド人, 中国人)から成り立っていました. 日本とは比べ物にならないくらいの豊富なグラントと寄付金を持ち, 朝から晩まで実験に専念できる環境は羨ましい限りです. しかし, 彼等の多くは決してモチベーションが高いわけでもなく, ただ淡々と生活の糧としてボスから与えられた仕事をこなすのみといった印象でした.(殆どの人が実験の合間にUSMLEの受験勉強をしていました. 彼等にとって, Post-docやpaperはレジデンス募集の際の履歴書における箔付でした. ハーバード等の有名大学では状況は違うと思いますが….)

殆どの研究者がMIRTに来てから骨髄腫の研究を始めた方ばかりで, 彼等との会話には相当フラストレーションが募りました. 日本では臨床医の先生方が病棟の忙しい業務の合間に実験をされている場合が多いのですが, Bedsideで感じたことをLaboに還元できるという面で, 臨床医が実験を行う意義を私なりに再認識することが出来たと思います.

4) 研究成果以外に強く印象づけられた点(日常生活や文化的な面を含め)

渡米後, 諸事情のため1年でラボを移籍し, 残りの1年半を新しいボスのもとで我武者らに過ごしたこともあり, インターネットや雑誌に出てくるような「楽しい留学生活」の思い出はありません. 英語では終始苦勞の連続でした. 南部ということもあり, 有色人種に対する偏見や差別は現在も根強く残っておりますし, 文化面でも日本はもとより, アメリカの東, 西海岸とは比べ物にならないくらい遅れておりました. また, 私自身が患者として救命救急室や専門外来を受診する機会が幾度かありましたが, 果たして米国の医療が本当に世界一?なのか未だに疑問に思っております. また, 付き合いえば付き合い合う程, アメリカ人の傲慢さには徐々に嫌気がさしてきました. 改めて日本人であることと, 母国日本の良さを認識した次第です.

最後になりましたが, このような留学の機会を与えて下さいました血液内科学 杉原 尚教授, 衛生学 大槻剛巳教授及び川崎学園に深謝致します. 血液内科の後輩達には少ない医局員で臨床業務が多忙になることを承知で快く送り出して頂きました. この場を御借りしてお礼申し上げます.