

〈海外留学だより〉

カロライナブルーの空のもと

UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center
Department of Pathology and Laboratory Medicine
(京都府立医科大学大学院医学研究科小児発達医学)

棄 原 康 通

2007年9月からアメリカ、ノースカロライナ州にあります University of North Carolina at Chapel Hill 校, UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center の Bernard E. Weissman 博士の研究室に留学する機会を得ることができ、研究生生活を送っています。ノースカロライナ州チャペルヒルという町は周囲がどこまで行っても林で大学以外に何もありません。隣町のダラムには Duke 大学が州都ラーレイ方面に米国環境健康科学研究所 (the National Institute of Environmental Health Sciences: NIEHS), NC state University が車で 30 分ほどのエリアにありこれらを総じて、リサーチトライアングルと呼ばれています。製薬会社など企業もたくさんの研究所を展開しており研究の盛んな地域です。一部を除きこのあたりは治安もよく、幸い身の危険を感じたことは一度もありません。ただ、娯楽といえば大学バスケットなどのスポーツ観戦くらいです。UNC バスケットボールチームは過去 5 回全米チャンピオンになった強豪チームで、マイケルジョーダンが在籍していたことでも有名です。ライバル Duke とは同じ ACC カンファレンスで毎年しのぎをけずっています。昨年は UNC がカンファレンスを制し、全米ファイナル 4 となりました。今年は Duke の監督が全米オリンピックチームの監督として金メダルを取った勢いもあり、侮れません。こうして、カロライナブルーと呼ばれる澄み切った空のもと、のびのびとした研究生生活を送ることができています。

私は研修医時代、大学病院小児科で神経芽腫

などの悪性腫瘍の患児を診療することが多く、また患児とその家族と真正面から向き合い臨床、研究に打ち込まれていた故松村隆文先生の姿を思いながら、悪性腫瘍の研究をする目的で大学院へ入りました。大学院では杉本 徹先生、細井 創先生、多くの先輩方に指導を受け神経芽腫、悪性横紋筋肉腫様腫瘍 (malignant rhabdoid tumor: MRT) に関する研究に従事することができ、MRT に対する gefitinib の *in vitro* と *in vivo* での抗腫瘍効果を報告することができました。

この MRT は乳幼児に発症するきわめて予後の悪い小児固形腫瘍のひとつです。MRT は治療法が進歩した現在であっても 4 年生存率は非進行例で 41.8%、特に 6 ヶ月未満発症例では 8.8% 以下と悲劇的なものです。私たちは MRT における EGFR を標的とした分子標的療法の可能性を報告したわけですが、その発生機序など病態は依然として解明されていません。私は MRT 発症の病態解明の過程でさらに有効な治療法確立への手がかりが見つかるものと考えています。MRT は *SNF5* 遺伝子に欠失、変異など異常をほぼ 100% の腫瘍に認め、SWI/SNF 複合体を構成する *SNF5* が欠損し腫瘍化したと考えられています。つまり、病態解明のひとつの鍵は *SNF5* 遺伝子にあるということです。

遺伝子の発現の調節にはクロマチンの構造変化が重要で、クロマチンリモデリング複合体はクロマチン構造を転写に適した構造に変化させ、細胞周期、細胞分化といった現象を制御しています。こちらの研究室は *SNF5* をヒト MRT 細胞に発現させると細胞周期の G₁ 停止がおこることから、ヒトのクロマチンリモデリング複

合体である SWI/SNF 複合体が細胞周期制御に重要であることを示してきました。G₁ 停止には CDK4 インヒビターである p16^{INK4a} の発現増加が関与していると考えられていますが、十分解明されたわけではありません。そこで、SNF5 遺伝子をウイルスベクターで導入することで SNF5 の新規ターゲット遺伝子を同定し、候補遺伝子をリアルタイム PCR 法、クロマチン免疫沈降アッセイ法などで評価し、さらに shRNA 法でターゲット遺伝子の stable knock-down MRT 細胞株を作成することで、SNF5 再発現による細胞周期停止の機序を検証しています。また SNF5^{-/-} マウスは致死的ですが、SNF5^{+/-} マウスでは rhabdoid 腫瘍を発生します。ところが T₁₂₁ を導入することで pRb, p107, p130 を同時に不活化した TgT₁₂₁;SNF^{+/-} マウスでは脊髄に rhabdoid 腫瘍を 24% と多発することから、pRb の不活化が MRT の発生を増加させ、T₁₂₁ 陽性の神経前駆細胞が発生母地である可能性をしめしました。そこで、神経系の発生に関与する遺伝子に CRE リコンビナーゼを導入したマウスと SNF5 flox マウスを交配させ、神経の発生への影響と MRT 発生を評価しています。このように、*in vitro* と *in vivo* 両方のアプローチによって MRT 発症に関与する遺伝子とその経路を解明しようとしています。

なぜ、海外留学なのか？ MRT を material にして SNF5 遺伝子を *in vitro* と *in vivo* で解析している研究室は日本ではおそらくほとんどなく、海外に 5~6 ヶ所程度のみでした。したがって、私の場合はこれら海外の研究室に留学を考えるしかありませんでした。自力で見つけなさいという杉本 徹先生のお考えでしたので、私は論文の corresponding author をたよりに、すべての研究室へ email をだしてポジションがないかどうかたずねました。1 件はポストがないと返事をいただきましたが、その他からは音沙汰なし。そして、今のポストから Timing is best! という返事をいただき、電話での面談をへて採用となったのでした。

Lineberger Comprehensive Cancer Center は

University of North Carolina at Chapel Hill とその医学校での癌領域に関する基礎研究を統合する施設で 1975 年に設立されました。多数のスタッフが癌に関する基礎研究を行っています。ウイルスベクター、DNA、プライマーの作成、フローサイトメーター、遺伝子組み換えなど動物実験に関する多数の施設があり、それぞれの専門スタッフが実験の実施、補助など研究をサポートする体制が十分機能しています。特徴的なことは各研究室間の協力体制が構築されており、各研究室の機材や実験プロトコルなどはお互いに共有し、お互いの不十分な点をお互いが補填し、研究協力できる環境があります。さらに、頻繁に研究会、セミナーが開催され、全米各地からの研究者の話聞く機会も多くあり勉強になります。ポスドクにも研究成果を発表する機会が与えられ、それが情報交換の場となり、研究に対するモチベーションを高め、自己研鑽が可能な環境です。

研究室はボスとマネージャー (P.hD) と私に大学院生のみでの小規模のラボです。パートの学生が基本的な溶液などを作ってくれ、器具の洗浄、滅菌などは施設に専門の部署がありすべてしてくれます。ですので、私は研究をやっているだけでいいという仕組みで機能的であると感じます。会話はもちろん英語ですが、私の英会話はまったくだめで、電話インタビューのときは、言いたいことを紙に書いて並べ、ボスには英語が苦手なのでゆっくりしゃべってくれとたのんだ挙句、それでもわからないのもっとゆっくり話せと要求したのでした。こっちへ来てボスもさぞびっくりしたことでしょう。いろいろ失敗を重ね、いまでは言われたことはほぼわかるようになりました。しかし、言いたいことがすぐに返せないのも、とりあえずしゃべりますが、あとでメールなどにて追加しています。ただ、単語の順番が無茶苦茶でも理解してくれるので、ダイジョウブです。ボスが寛大なだけかもしれませんが、こここのアメリカ人はおおむね何か話すと真剣に聞いてくれます。そんな私にも、研究会での発表や学会発表の機会が与えられ、いい経験をさせていただいております。下

手な英語でしゃべることに恥もなくなってしまう、なれてしまったようで、これ以上は上達しないような気がしていますが、研究会などで積極的に話しかけ、海外の研究者の知り合いをさらに増やしたいと考えています。

この1月20日にオバマ大統領が誕生しましたが、その前日は黒人の公民権運動のなか暗殺されたキング牧師をたたえた祝日であり、たった40年間で、アメリカは過去の常識を覆してしまいました。この経緯を目の当たりにし、この国の底力をひしひしと感じております。また、文化の違いからアメリカでの生活は日本人にとって想像以上に不便ではありますが、何とかやっていけるのも周囲の日本人家族に助けていただいているからであろうと思います。現在はチャペルヒル・ダラム日本人会の役員と日本クラブの餅つき部に所属しており、これから来られる

方や地域のコミュニティーに何か貢献できればと思っています。このような、研究室のボスやいろいろな研究者、日本人たちとの出会い、違った文化と触れ感じることは、今後の人生をより豊かなものにしてくれるのではないかと確信しています。

日本では小児科医の絶対的不足を含め医療の崩壊という問題が大きくなっていますが、そんなご時勢にもかかわらず海外で研究させていただいているのも、京都府立医大の先輩、同級生、後輩たちのおかげであります。本当にありがとうございます。最後になりますが、留学の機会を与えていただきました、京都府立医科大学名誉教授、現済生会滋賀県病院院長 杉本 徹先生、京都府立医科大学小児発達医学教授 細井 創先生に深謝いたします。