

<海外だより>

## 自身への挑戦：米国大学医学部教員職

ピッツバーグ大学医学部微生物学・分子遺伝学  
ピッツバーグ大学大学院医学科分子ウイルス学・微生物学

中 井 浩 之

Hiroyuki Nakai, M.D., Ph.D.

Assistant Professor

Department of Microbiology and Molecular Genetics  
University of Pittsburgh School of Medicine  
W1244 BSTWR 200 Lothrop Street, Pittsburgh, PA 15261  
Phone: (412)648-8958 Fax: (412)624-1401  
Email: nakaih@pitt.edu

### はじめに

海外留学は魅力的な人生の一部の過ごし方だ、と考えておられる方は多いと思います。私は、卒後10年目にあたる1996年に研究留学のため渡米し、その後、PI (Principal Investigator) として独立、現在ピッツバーグ大学教員として

基礎および応用医学研究と、学生教育および大学の運営に携わっています。米国大学医学部で標準的な教員としてのアカデミックキャリアパスを歩むことに挑戦している私のこれまでの米国での様々な経験が、少しでも米国留学を考えておられる方、米国大学に就職したいと考えられておられる方のお役に立てればと思い、寄稿

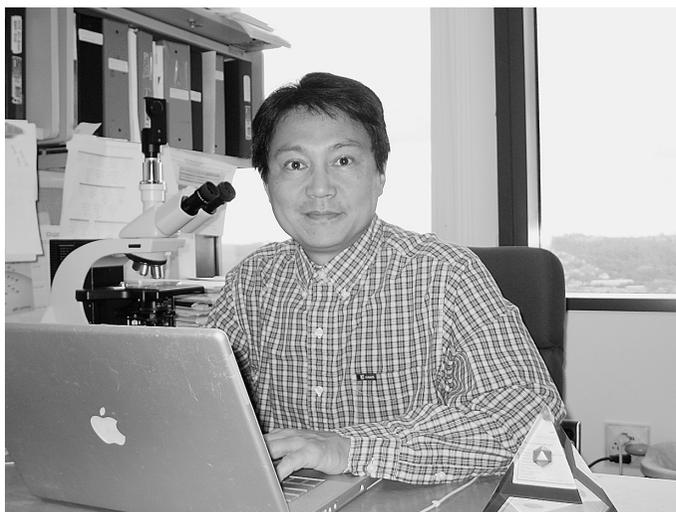


写真 ピッツバーグ大学研究室のオフィスにて

させていただきました。

## ピッツバーグ大学医学部 Nakai Lab

ピッツバーグはペンシルバニア州西部の地方都市で、かつては鉄鋼産業で栄える重工業都市でしたが、鉄鋼産業廃退後はハイテクの街として甦りました。ダウンタウンから少し離れたオークランドと呼ばれるエリアには、ピッツバーグ大学、カーネギーメロン大学、ピッツバーグ大学医療センターの各種病院が隣接し、学園都市を形成しています。私の所属しています微生物学・分子遺伝学部門は Full, Associate, Assistant Professor を含め 35 名の教員からなる基礎医学系で最も大きな部門で、AIDS や細菌感染症、発がん、老化、遺伝子・細胞治療など幅広い研究を行っています。私のラボは、ピッツバーグ市郊外を一望できるビル 12 階にあり、アデノ随伴ウイルス (adeno-associated virus, AAV) ベクターの基礎的研究と応用を主な研究課題としています (写真)。AAV ベクターは毒性がなく、細胞内に遺伝子を非常に効率よく導入しうることから、遺伝子導入ベクターとして近年非常に注目されており、現在では最も広く使用されているウイルスベクターのひとつとなっています。研究にご興味のある方は是非、<http://www.mmg.pitt.edu/personnel/view.asp?uid=nakaih> をご覧ください。

## 研究留学：企業（インダストリー）から 大学（アカデミア）へ

阿部達生衛生学教授（現名誉教授）の助言にて、1996 年に、米国ベンチャー企業（Avigen Inc.）へ留学しました。留学した企業では、R&D（Research and Development）グループの一員となり、血友病遺伝子治療ベクター開発プロジェクトに参加、血液凝固第 9 因子発現 AAV ベクターを作成、動物実験でその効果を実証することに成功しました。企業留学では、AAV ベクター技術の習得のみならず、米国におけるドキュメンテーションの重要性を知り、品質保証、品質管理、特許出願、機密管理、新薬開発と臨床研究における米国においての手続きなど

についても学ぶ機会を得ることができました。しかし、他の分野の研究者との交流機会が非常に少ないこと、論文発表が自由にできないこと、企業の成長に伴い自由な研究がしにくくなったこともあり、企業留学 3 年目にアカデミアへの移動を考え始めました。幸運にも、当時 AAV ベクターの研究で名をあげ始めていた共同研究者のワシントン大学 Mark A. Kay 教授が、スタンフォード大学に新しいラボを立ち上げることとなり、私をポスドクとして迎えてくれました。また、Kay ラボとの共同研究をさらに推進させるという条件で、企業から 1 年間の奨学金を得ました。

スタンフォード大学 Kay ラボは、ポスドクなど研究者 6 名、テクニシャン 2 名、秘書 1 名の中サイズのラボで、肝臓を標的とした遺伝子治療という大きなテーマがあるだけで、好きなことを自由に行える雰囲気でのラボでした。ボスは当時 40 歳、自らは全く実験は行わず、実験にはあまり干渉しないかわりに、いいアイデアがあれば色々と話してくれました。ラボのポスドクは、全員が非常にアクティブで、数ヶ月に 1 回の頻度で自分の研究発表の順番が回ってくるラボミーティング（毎週）では、みな、毎回膨大な量のデータを披露していました。その甲斐あってか、私と同期のポスドクのほとんどは、Nature 系雑誌に 1, 2 編論文を掲載することができ、現在、大学や企業で、そして 1 人は Nature Medicine の Senior Editor として活躍しています。

## ポスドクから

## PI（Principal Investigator）へ

ポスドクが米国で PI となるには、まず、自身に支給される研究費（グラントやラボ立ち上げのためのスタートアップファンド）を得なければなりません。グラントには、国立保健研究所（NIH）や国立科学財団（NSF）からの連邦政府グラントと、各種民間非営利財団グラントがあります。スタートアップファンドは、ポスドクが他大学に終身雇用トラック（tenure-track）Assistant Professor として採用されラボを立ち上げる時に支給されます。ポスドクがラ

ポを変わることなくPIとしてボスから独立することは一般にはできません。しかしながら、多くの大学で、ボスと同じラボ内でResearch Assistant Professorに昇進し、PIとしてグラントを申請することは可能です。ボスドクの身分ではグラントの申請は原則的にはできませんが、ボスドクでも申請できる、シニアボスドクを対象としたCareer Development Awardというグラントがあります。

私の場合、まず、学内での独立を目指しました。小児科学教室で遺伝子治療研究を専門とするResearch Assistant Professorを一般公募することとなり、ボスの勧めにてこのポジションに応募しました。学外からは応募者の中から対立候補2人が選考されましたが、審査の結果私が選ばれ、医学部長の承認を得ました。最終的な承認は、全学レベルの委員会での投票で決定されるのですが、最終的な投票にいたるまでの審査に1年以上かかるため、医学部長の承認が降りた時点で、ボスドクでありながら対外的にはAssistant Professorとしてグラントを申請することを許可されました。ボスが工面してくれた非営利財団からの40万ドルのラボスタートアップファンドに加え、血友病財団より21万ドルのCareer Development Award、NIHより20万ドルのR21グラントを獲得し、新たなボスドク1人とボスのテクニシャン1人を雇用、スタンフォード大学でPIとしてのスタートを切りました。

### 挫折と新たな出発：Job Hunting

スタンフォード大学Professor職に応募してから3年が経過した2004年、正式な承認はまだかまだかと待っていた頃、小児科の主任教授に呼び出されました。申し渡された結果は、「全学レベルの委員会での投票の結果承認されず、選考方法が問題視され、もう一度公募からやり直しの必要あり。」、愕然としました。この結果、新しいグラントをPIとして申請する権利は奪われました。結局、学内でのProfessor職への昇進を断念し、他大学への移動を決意しました。

ボスドク終了後、他大学の終身雇用トラック

Assistant Professorになる、これは最も標準的な米国でのアカデミックキャリアパスです。少し遠回りはしましたが、私もこのパスを目指すことにしました。そのために、まずしなければならないのがJob Huntingです。科学雑誌やインターネットの募集広告を探すのも手ですが、私の場合は、私と面識のある教授、私の仕事を知ってくれていそうな教授に片っ端から電話をかけ、“Nakai is on the market”であることを知ってもらいました。しばらくして、ボスを通して何人かの教授が私に興味をもっていると知らされました。そして、ピッツバーグ大学を含めた2大学から招待を受け、Job Interviewに行きました。Job Interviewは、夕方に空港に到着したところから始まります。まず、面識のある教授が車で私をピックアップし、ホテルまで連れて行ってくれます。また、招待側がハイヤーを用意してくれることもあります。ホテル到着後、数人の教授とレストランで夕食をとりながら面談します。翌日は、別の教授と面談しながら朝食をとります。その後は昼食まで、30分ごとに様々な教授と面接します。ボスドクや大学院生と面談しながらの昼食のあと、セミナー室で1時間程度の講演をします。その後も30分ごとの教授との面接が続き、夕食も数人の教授と食事をとりながら面談します。翌日も朝食から空港に到着するまで、何人もの教授と面接します。Job Interviewは2泊3日が多く、空港に到着してから再度空港に戻ってくるまで緊張が続きます。Job Interviewの結果オファーがあれば、2nd Interviewに招かれます。2nd Interviewでは、具体的な雇用契約とstart-up package（自分の給与や、ラボのセットアップに必要な費用、3年間の研究活動を維持する費用など）の交渉、不動産業者との面談、大学周辺の不動産見学をします。私はピッツバーグ大学からのオファーを受理し、3rd Interviewは住居探しのために家族で訪れ、住む家を購入しました。

### Assistant Professorの仕事：教育、サービス活動、そして研究

一般にAssistant Professorと呼ばれる職は、非

終身雇用トラックの Research Assistant Professor や Clinical Assistant Professor とは明確に区別され、終身雇用トラックの大学教員（教官）であり、研究や臨床のみでなく、教育とサービス活動でも大学に貢献することが義務づけられます。私のようなキャリアの場合、研究 90%、教育 10%の配分がなされることが多いようです。米国大学では、大学生、大学院生の授業を担当すると、授業を担当した教員の所属する部門（Department）に、授業時間の長さに応じて大学から報酬が渡され、部門運営の大きな財源となっています。どのような教育活動をするかは全く自主性にまかされており、積極的に自分で開拓することが要求されます。私の場合、医学部1年生の Cell&Tissue Physiology, Human Genetics, Fuel Metabolism の3つのコースの PBL (problem-based learning) と Workshop を担当しています。それぞれ、学生9名との90分から2時間の小クラスの授業で、多いときは週に4回授業があるため、準備にかなりの時間が取られます。PBLでは、コース内容に関連のある症例を提示し、学生とのディスカッションを通して学生を教育し、Workshopでは、様々な問題を提出し回答させたあと、その問題について小講義をします。学生はみな4年制大学を卒業し、基本的な医学生物学の知識を持っているため、日本の医学部3年生と比較するとレベルはかなり高く感じられます。また、授業を行う小講義室では、コンピューターがインターネットにつながれスクリーンに映し出されており、必要なときはその場で学生にインターネットで調べさせます。一つのコースが終わると、学生をグレード評価するのですが、学生も同様私をグレードで評価します。学生の教員に対する評価は、大学の教員に対する評価につながるため、教育の質の向上につながっています。また、大学院生の教育への貢献も重要で、これも全く自主性にまかされています。大学院生の教育にフルに参加するには、大学院教員（Graduate Faculty）に任命されなければなりません。大学院教育の形体には、大学院生を研究室に雇用し Thesis Advisor となる、大学院生を定期的

評価、指導する Thesis Committee（主査1人、副査2名）のメンバーになる、大学院講義を担当するなどの方法があります。私の場合、Thesis Committeeの副査をしており、また、来年度から、Gene Delivery Course（2時間講義、週1回、計15回）を担当します。さらに、大学院生を雇用するためのグラントを得ることができたため、近々大学院生をラボに取りたいと考えています。

大学へのサービス活動も重要な大学教員の仕事です。サービス活動による所属部門への報酬はなく、全くの奉仕活動となります。どのようなサービス活動をするかは、これも全く自主性にまかされています。大学の運営にかかわる様々な委員会のメンバーとして活動するなどがその例です。私は、Institutional Biosafety Committee (IBC) のメンバーとして活動しています。約15人のメンバーで、学内の組換えDNA実験の審査をしています。約20ページの申請書1つにつき2人のプライマリーレビューアーが割り当てられ、プライマリーレビューアーは申請実験の概要と安全性に関する問題点をまとめた書類を作成します。ヒト遺伝子導入実験の場合には、厚さ数センチもある書類に目を通さなければならぬ場合もあります。各メンバーは、毎週1~2件の申請書のプライマリーレビューと、レビューアーのコメントに基づいてリバイスされた申請書3~5件の審査を行います。また、毎月1回招集会議があり、1ヶ月間に提出された全ての申請書の承認の可否を決定します。Biosafety Level 2+以上とヒト遺伝子導入の場合は、すべての申請につき、プライマリーレビューアーがプレゼンテーションを行い、問題点につき議論します。

研究活動で最も重要なのはグラントを獲得することです。一般にNIHのR01グラント（4~5年で100万ドル程度）かそれと同程度のグラント（メジャーアワード）を教員3年までに1つ、教員5年までに合計で2つ獲得することが要求されます。研究が高く評価されなければグラントは獲得できないため、大学全体の研究の質の向上につながっています。NIHグラントでは、

研究費（直接費）の約50%の額が間接費として直接費に上乗せされて大学に支給されるため、間接費は大学運営の大きな財源となっています。また、私の所属している部門では、間接費の一部がグラントを獲得したPIの個人報酬として還元され（インセンティブ制度）、R01グラントを1つ獲得すると何万ドルものボーナスが得られ、研究者の士気を高めています。しかし、連邦政府科学研究費予算の伸びがない現状では、実際のグラント採択率は10~15%ともいわれ、R01グラント2つ獲得するのは容易ではなく、大学の要求が緩和されつつあります。同一研究テーマでのグラント申請は3回までと決められており、家族の生活が大きくかかったNIH R01グラントの3回目の申請をしたときには、今までに経験したことのないような大きなプレッシャーを経験しました。幸いにも、私のR01グラントは3回目の申請にて採択され、首を繋ぎ止めることができました。それ以外にも、研究を維持するため、年間1~5万ドル程度の小さなグラントは年に何回も申請し続けなければなりません。PIに一番必要とされる資質、それは何度挫折を経験してもすぐに立ち直る能力「resilience」だといわれています。

### 今後の抱負

「米国大学医学部でアカデミックキャリアパスをめざす」。アメリカで教育を受け米国大学大学院の充実したPh.D.プログラムを修了したアメリカ人Assistant Professor達には全く当たり前であることが、日本で教育を受けた私には、一つ一つ大きな壁となって立ちほだかっています。アメリカ人にとっては1枚の壁が、私にとっては、まず英語の壁、そしてアメリカに対抗できるに十分な教育を日本で受けてこなかったことによる壁を含め、少なくとも3枚以上の壁となって行く手を阻んでいます。これからも何度も挫折を経験することは確かでしょうが、アメリカ人以上に努力することで1枚1枚壁を打ち砕いて前進していきたいと思っています。そして、現在行っている研究が、今後の医学、医療の発展に少しでも貢献できるよう、また、

私の米国での経験が、将来何らかの形で、医師や医学研究者を目指す日本人後輩にとって意味あるものとして還元できるよう努力したいと思っています。

### さいごに

日本では、近年、新しい臨床研修制度の開始、府立医大でも診療科のディビジョン化、大学院医学研究科各教室の再編成など、大きな変化がありました。海外にいる私にとってその変化を直接体感しているわけではありませんが、制度変更のためか、この10余年の間に、医学、生物学研究のためにアメリカ留学を志す若手医師や基礎科学研究者がめっきり少なくなったように思います。1~2年の短期研究留学で行った研究が必ずしも成功するとは限りませんが、異文化の中に自分の身を置くこと自体、日本には決して得たり体験したりすることのできない非常に多くのものを得、体験できることは確実です。是非、より多くの後輩たちに、自分自身の修練のため、家族のため、医学の進歩のため、ますます国際化がすすむ医学、医療に対応できる将来の日本の医学教育への貢献のため、そして何よりも自分自身の人生を楽しむため、少しでも留学の意志があれば、海外留学の機会を模索して頂きたいと思っています。

### 代表的論文

- 1) Nakai, H., et al.: AAV-mediated gene transfer of human blood coagulation factor IX into mouse liver. *Blood* 91: 4600-4607, 1998.
- 2) Nakai, H., et al. Increasing the size of rAAV-mediated expression cassettes in vivo by intermolecular joining of two complementary vectors. *Nat. Biotechnol.* 18: 527-532, 2000.
- 3) Nakai, H., et al.: Recruitment of single-stranded recombinant adeno-associated viral vector genomes and intermolecular recombination are responsible for stable transduction of liver in vivo. *J. Virol.* 74: 9451-9463, 2000.
- 4) Nakai, H., et al.: AAV serotype 2 vectors preferentially integrate into active genes in mice. *Nat. Genet.* 34:297-302, 2003.
- 5) Nakai, H., et al. Unrestricted hepatocyte transduc-

- tion with AAV serotype 8 vectors in mice. *J. Virol.* 79: 214-224, 2005.
- 6) Manno, C.S., et al.: Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response. *Nat. Med.* 12: 342-347, 2006.
- 7) Inagaki, K., et al.: DNA palindromes with a modest arm length of  $> \sim 20$  base pairs are a significant target for rAAV vector integration in the liver, muscle and heart in mice. *J. Virol.* 81: 11290-11303, 2007.
- 8) Inagaki, K., et al.: The Role of DNA-PKcs and Artemis in opening viral DNA hairpin termini in various tissues in mice. *J. Virol.* 81: 11304-11321, 2007.
- 9) Inagaki, K., et al.: Frequency and spectrum of genomic integration of recombinant adeno-associated virus serotype 8 vector in neonatal mouse liver. *J. Virol.* 82, 2008 Jul 9. [Epub ahead of print].