

〈海外留学体験記〉

ピッツバーグ留学体験記

(2010年6月～2013年6月)

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学 西川 太一朗 (平成11年卒)

はじめに

私は2010年6月より米国ペンシルバニア州のピッツバーグ大学外科、先進再生医療センターで約3年間に渡り Research Associate (客員助教)として基礎研究に従事してまいりました。ピッツバーグでの海外留学生活は、異文化の地で多くの貴重な経験をする事ができ、私だけでなく家族にとっても生涯に渡って記憶に残る、かけがえのない時間であったと思います。この度は、ここでの経験とその経緯を皆様に紹介させて頂く機会を頂き、後進の先生の一助になれば幸いです。

留学に至る背景

留学するまでの期間、学位論文も含めて私の主な研究テーマは肝細胞癌に関する基礎および臨床研究でした。しかし、多くの肝癌患者さまでの臨床治療の経験を重ねるにつれて、肝癌そのものの根治的治療の難しさ、そして度重なる治療と背景に存在する慢性肝疾患の進行に起因した肝不全の出現など、従来の肝癌治療の限界を日に日に実感しておりました。その一方で、これを克服すべく基礎研究の発展に何とか貢献したいと感じていた頃、私が今後の臨床課題として着目していたテーマが、癌治療の継続を可能とする肝予備能の維持・改善を目的とした新たな治療でした。日本国内では、2004年より肝細胞癌に対する肝移植の保険適応が認められ、肝癌に対する肝臓器移植は癌そのものの制御と肝予備能の改善という2つの大きな課題を一遍に克服できる非常に強力なオプションである一方、実臨床での需要を十分にカバーするドナーを確保するのは非常に難しく、肝臓内科医の立

場からみて、そのギャップを埋めることこそが重要と考えておりました。そんな中、当時、山口大学を中心に施行されていた非代償期肝硬変症例における骨髄細胞移植の効果に関する臨床研究を学会で拝聴した時は、自分の抱えていた悩みに対して一筋の光明が射すような興奮を覚えたのを今も覚えています。以降、慢性肝不全症例に対する細胞移植治療に大きな関心を持つとともに、この分野で基礎研究を進めるベストな環境として、研究留学することを決意するに至りました。

ピッツバーグ大学の紹介

ピッツバーグはアメリカ東海岸、ペンシルバニア州に属する都市で、かつては“鉄鋼の町”として栄えておりましたが、現在は医療や工学を中心とした大学産業が町の経済を支える中心となっており、大学で従事する人たちには、関連病院での医療保険制度の充実や都市内での公共交通機関が無料で利用できるなど、手厚い福利厚生が設けられていました。ピッツバーグ大学は、世界で初めてポリオワクチンを開発した Jonas Salk 博士、インスリンの化学合成に成功した P.G. Katsoyannis 博士など、これまで多くの研究成果を輩出してきました。その中のピッツバーグ大学医療センターは全米の中でも有数の医療機関であり、世界で初めて肝臓移植の扉を開けた Thomas E. Starzl 教授が現在も在籍していることで知られています。多くの先輩日本人医師たちにとっても移植医療のメッカであった当施設は、現在は肝臓だけでなく肺、心臓、小腸といった複数の分野で移植医療の最先端を支えています。またスターツル移植研究所を始めそれに関連した基礎研究施設も多く併設さ

れており、日夜移植医療の向上を目指した様々なアプローチがなされています。私が所属した小児先進再生医療センターも、その一つのプロジェクトとして創設された施設でした。

留学先での研究

私が留学先で指導を受けた Ira J Fox 教授は、1998 年に先天性肝代謝疾患症例での肝細胞移植治療を *The New England Journal of Medicine* に報告した、この分野の世界的な先駆者の一人で、ピッツバーグでの肝細胞移植治療の臨床応用を期待されて 2009 年に小児先進再生医療センター長として招待されました。彼の研究の主たるテーマは、肝細胞の機能不全に起因する肝疾患において有効な治療法を見出すことで、肝細胞移植もその目標を達成する一つのアプローチとして、ピッツバーグ大学医療センターでは小児先天性肝代謝疾患症例を中心に臨床治験を進めていました。また彼を取り巻く研究環境としては、コラボレーターとして動物あるいはヒト肝臓からの分離肝細胞を用いた研究で世界的な第一人者である Stephan Strom 教授、またグループのメンバーとして、世界で初めてアデノウイルスベクターを用いた iPS 細胞樹立法を確立し

た長屋昌樹先生や脱細胞化の手法を用いた人工肝臓の作製に取り組む Alejandro Soto-Gutierrez 先生を中心に、各国からの博士研究員、博士課程の学生、技術補助員等の計 10 人前後が常に在籍しておりました。私自身はこの研究チームの一員として、多岐にわたる研究プロジェクトにその垣根を越えて参加することができました。従事した主な研究テーマは、慢性肝不全における肝細胞機能の評価、およびその機能制御に関わる責任分子とその制御メカニズムを明らかにすることでした。非代償期肝硬変の動物実験モデルおよびヒト臨床症例から採取した分離肝細胞を検体として、細胞機能の評価として薬物代謝能、エネルギー産生能、糖質・蛋白質代謝能やミトコンドリア機能の解析、細胞培養系や移植動物を用いた細胞増殖能・分化維持能の評価、細胞形質の評価としてプロイディ解析やテロメア長を中心とした老化マーカー、肝幹細胞から成熟肝細胞にいたる各種マーカーを用いた肝細胞分化レベルの解析、細胞形質変化のメカニズム解明のため cDNA array, q-PCR array を用いた細胞内シグナル変化の網羅的解析等の仕事に従事していました。このテーマの研究過程で得られた興味深い結果としては、非代償期肝硬変の



写真1 ラボのメンバーと、左前が Ira J Fox 教授、筆者（前列右）の真後ろが Alejandro Soto-Gutierrez 先生

段階における肝細胞は成熟肝細胞とは異なった非常に不均一な細胞集団であり、形態のみならず個々の細胞における肝細胞機能は正常成熟肝細胞や代償期肝硬変由来肝細胞と比較して多岐にわたって低下しているということでした。末期肝硬変症例における慢性肝不全の原因として、持続する肝細胞の炎症・壊死、それに引き続く線維間質組織の進展、最終的に小葉・脈管構造の破綻を経て肝重量・構成肝細胞の数的減少が一因として考えられていましたが、個々の細胞が肝細胞としての機能を十分に果たせない環境に陥っているという事実は、その治療を考えていく上で非常に興味深いものでした。またその機序としては、①直接的な障害の蓄積による肝細胞そのものの質的な低下、②肝非実質細胞の構成・質的变化および細胞外マトリックスの構成変化による肝細胞への細胞外シグナルの変化の2つが予想されましたが、その後の正常な肝細胞周囲環境を保持するレシピエント動物への移植実験により、非代償期肝細胞の機能不全は可逆性を有することが証明されました。この肝細胞機能不全を引き起こす機序に関しては、アレキサンダー解析の結果からいくつかの候補因子が取り上げられ、その詳細な解析結果については現在投稿中です。また分担研究のテーマとして、肝細胞移植療法の最適な臨床プロトコル開発のための大型動物（サル）を用いた同種・異種移植実験、ドナー細胞の供給確保を目的としたヒトES細胞・iPS細胞からの効果的な成熟肝細胞分化誘導プロトコルの確立に携わり、これらを通じて肝細胞の分化・機能に関する知見を深めることや肝細胞移植における免疫抑制療法・手技の実際を経験することができました。

ピッツバーグでの生活

ピッツバーグでは渡米時より常に妻と子供たちと一緒に過ごしました。持てる範囲の手荷物で裸一貫からの生活の立ち上げで、アパート入居当初はダンボールの空き箱を家具の代用にしたりなど、今となっては貴重な思い出です。言語・環境面の変化への対応は私だけでなく、子供たちにとっても大きな試練の毎日でした。言

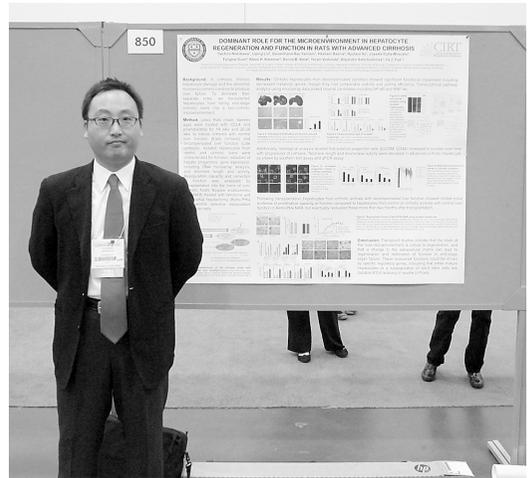


写真2 アメリカ肝臓学会（サンフランシスコ）でのプレゼンテーション

葉の通じない環境での学業の習得と人間関係の構築において子供たちは私以上の努力を強いられたと想像します。そんな中、妻は我々家族を全面的に支えてくれる頼もしい存在でした。彼女はそれまでも留学で海外生活を経験しており、語学堪能でコミュニケーション能力にも長け、ピッツバーグでの生活において最もポジティブな存在でした。家庭の雑務を一手に引き受ける他、子供の学業補佐、子供の学校でのPTA活動等もこなし、彼女のおかげで私は自身の仕事に専念することができました。アメリカの職場環境はオン・オフがはっきりしており、金曜の夜は毎週ボスを含めたラボのメンバーで飲みに行きました。週末は原則休みで年に数回はバケーションをとることも認められ、野外音楽コンサートや公園・山へのピクニック、大型ショッピングモールへの買い物や泊まりがけで近隣の街や国立公園へドライブするなど、日本の生活ではあり得ないほど家族で沢山の楽しい時間を共有することができました。また日本人を含めた多くの友人たちとホームパーティやバーベキュー、またハロウィン、サンクスギビング、クリスマスといった季節毎のイベントで家族ぐるみのお付き合いができました。社会人（臨床医）になってから最も仕事以外で人と接する時間をもつことができ、自分の人生経験を豊かにでき



写真3 ハロウィンパーティでの一枚、参加者は仮装が義務付け

た期間であったと思います。

最 後 に

海外留学にかける想いは、色々あると思います。業績を挙げたい人、人間関係を構築したい

人、永住を目指した安定したポジションを得たい人、語学力を磨きたい人、のびのびとした環境で家族との時間を大切にしたい人…。アメリカ生活を通じて感じたことは、日本人（黄色人種）に対する人種差別は程度の差はあれ依然存在し、語学力もハンデがあるなかで、日本人がアメリカ社会で生き抜いていくことは想像以上の苦勞があります。重要なのは、海外生活送るうえでの明確な目標をもつことと、その達成に向けて留学先・研究テーマ・給料を含めた待遇など、あらゆる面でうまく交渉していく力を養うことだと思います。医師免許によって一定の地位を保障された日本社会での生活から離れて、異郷の地でどれだけやれるか、自分の力を見つめなおすことができました。このような貴重な機会を頂け、医局はじめ周囲の皆様には、大変感謝をしております。