
医学フォーラム

<海外留学だより>

アリゾナ大学アリゾナがんセンターに留学して

法医学教室 特任助教 植村 武史

私は、2007年10月から2012年3月まで米国アリゾナ州ツーソンにあるアリゾナ大学アリゾナがんセンターのEugene W. Gerner教授の下に留学し、動物細胞のポリアミン輸送系について研究を行ってきました。アリゾナがんセンターはアリゾナ大学病院に隣接し、がんの治療や予防を、基礎研究を通してサポートするために多くの研究者が研究を行っています。Gerner教授は、細胞増殖必須因子であるポリアミンの細胞内濃度を低下させることにより、癌を予防するための研究を主導しており、4年6ヶ月の留学において多くのことを学ぶことが出来ました。ここでは、ツーソンでの生活や研究について紹介させていただきます。

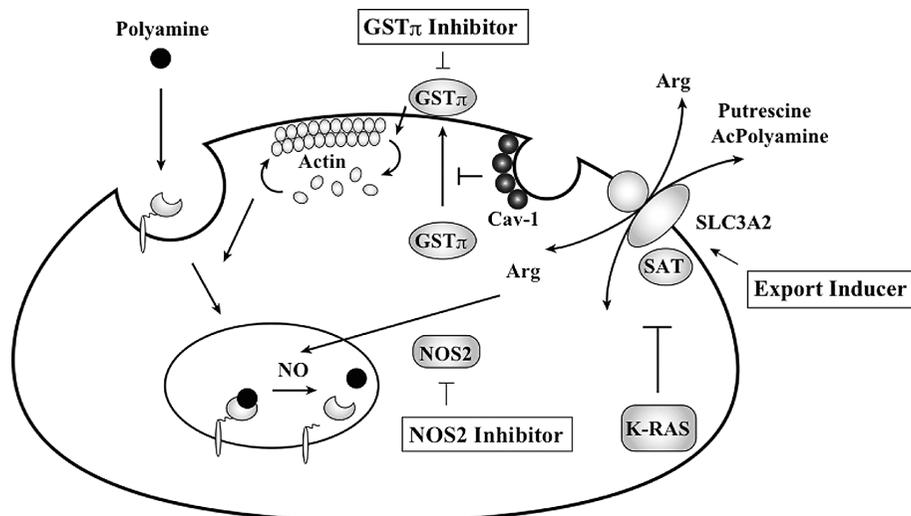
研究内容

ポリアミンは、ほとんど全ての生物に存在する生理活性アミンであり、細胞の機能に必須の因子です。我々の体内には主としてプトレスシン、スペルミジン、スペルミンの3種があり、2価以上のカチオンとしてはマグネシウムに次いで多く存在しています。細胞内では核酸、特にRNAと結合しており、核酸や蛋白質合成の促進に寄与しています。また、イオンチャネルの活性調節や細胞内小胞輸送にも関与していることが明らかになってきています。

ポリアミンの歴史は古く、Leeuwenhoek がヒト精液中からスペルミンの結晶を発見したことに始まります。以降、ポリアミンは人々から忘れられていましたが、1973年、Russellらが癌患者の尿中にポリアミンを見出し、癌との関連が明らかになると再び注目を集めるようにな

ります。1978年にはポリアミン生合成阻害剤 α -Difluoromethylornithine (DFMO) が合成され、抗癌剤としての試験が行われました。しかし、期待された効果は得られませんでした。その原因は、食物や腸内細菌由来のポリアミンを取り込むことにより、生合成阻害の効果が打ち消されたためだと考えられました。すなわち、生合成阻害剤と取り込みの阻害剤もしくは排出誘導剤を併用することにより、細胞内のポリアミン量を低下させることが出来れば、抗癌作用が期待できます。しかしながら、動物細胞のポリアミン輸送メカニズムは明らかになっておらず、輸送系の阻害剤の開発も困難であります。私は、Gerner教授の下で動物細胞のポリアミン輸送系について研究を行い、大腸癌細胞におけるポリアミン輸送メカニズムを明らかにしました。

大腸癌細胞を用いてポリアミンの輸送機構を解析した結果、ポリアミンの取り込みはcaveolin 依存のエンドサイトーシスによることが明らかになりました。がんの進行に伴ってcaveolin の発現が低下すると、エンドサイトーシスの頻度が増加し、ポリアミンの取り込み活性が上昇します。取り込まれたポリアミンは、NOS2の働きによって細胞内小胞から遊離し、細胞増殖促進作用を発揮します。すなわち、NOS2阻害剤によりポリアミンの取り込みを抑制することが出来ると示唆されました。また、ポリアミンの排出機構について研究を行った結果、SLC3A2を含む輸送体がアセチルポリアミンの排出を行っていることが明らかになりました。ポリアミンのアセチル化を促進することに



より、排出が促進され、細胞内のポリアミン量が低下していました。非ステロイド系抗炎症薬 Sulindac によりポリアミンのアセチル化が促進されることが分かりました。これらの知見を応用し、ポリアミンの生合成酵素阻害薬 DFMO と Sulindac を併用した臨床試験では、FAP からの大腸癌が最大で92%減少しました。この DFMO/Sulindac 併用療法は、ポリアミン生合成酵素の遺伝子多型により感受性が異なることが示唆されています。今後の研究によって、遺伝子多型と薬剤による癌予防効果が明らかになると、効率的な癌抑制療法として確立されることが期待されています。

Gerner 研究室について

Gerner 研究室は、ポリアミンの生理的機能を明らかにし、細胞内ポリアミン濃度をコントロールすることによって、癌などの細胞増殖異常による疾患をコントロールすることを目的とする研究室です。私を含めて7名という小規模な研究室ですが、一人一人が独立した自分のプロジェクトを持って研究にあたっています。各人が自分のプロジェクトについて責任を与えられ、また、Gerner 教授も個人の意見を非常に尊重してくれるので、自分のアイデアや仮説を思い切り追求することが出来ます。当然、プロ

ジェクトの方向性は各人の興味によるので、Gerner 研究室では様々なテーマを扱うこととなります。私は輸送系について研究を行っていましたが、他のメンバーは miRNA、遺伝子多型、遺伝子発現機構や癌治療中の食餌の影響などに焦点をあてて研究を行っていました。それぞれの取り扱うテーマは多岐にわたっていますが、ポリアミンの生理的機能を明らかにするという点を共有しているため、ポリアミンを軸にしてお互いのデータや研究計画について頻りに議論していました。自分一人で考え込んでいると抜け道を見失ってしまうことも多いのですが、Gerner 研究室ではいろいろなテーマを扱う人がいろいろな角度から意見や質問を投げかけてくれるので、意外な解決策や新しいアイデアにたどり着くことも多く、非常に有益でした。帰り際の挨拶から数時間のディスカッションに発展し、生まれたアイデアを試すためにそのまま実験を開始することもよくありました。このように、いろいろな方向から問題を議論し、解決する事が出来たので、今後の研究を行う上で大変有益な勉強が出来たと思います。

Gerner 研究室では、毎週金曜日に研究室セミナーを行います。研究室メンバー全員の前で1週間の研究成果をプレゼンし、今後の研究方針についてディスカッションをします。スライド

と板書を用いて全員に分かりやすく説明しなくてはいけないので、プレゼンテーションのトレーニングとしては最適でした。

Gerner 教授は研究だけではなく、私のアメリカでの生活についても大変気にかけてくれました。まずは生活があってこそ良い研究が出来るのだから、何か問題があればすぐに相談しなさいと常々言ってくれました。また、感謝祭やクリスマスは家族の一員として迎え入れてくれました。海外での生活は想像していたほど簡単ではありませんでしたが、Gerner 教授や家族、研究室のメンバー、その他友人達の助けによって、充実した日々を送ることが出来ました。

留学先を選んだ理由

私が Gerner 教授と出会ったのは、2003 年の国際学会です。当時私は出芽酵母のポリアミン輸送系について研究を行っており、動物細胞への応用と病態との関連について研究を発展させたいと考えていました。Gerner 教授は大腸癌のポリアミン濃度調節機構について関心を持っていたので、夕食の時に是非動物細胞のポリアミン輸送系について研究をしたい旨を伝えました。それからメールでのやりとりを開始し、留学後のテーマ、給料、ポジション等について詳細を決めました。私が留学したのは 2007 年ですから、実に 4 年間をかけて留学の準備をした

ことになります。

私が Gerner 研究室を留学先に選んだ一番の理由は、Gerner 教授の人柄です。Gerner 教授のプレゼンテーションは大抵数個のセクションからなっているのですが、各セクションには必ずそのプロジェクトに携わった人の写真と名前がありました。この発見を成し遂げたのはこの人物であると明らかにしてあったのです。このことから、Gerner 教授が弟子をいかに大切に、その仕事を認めてくれるかが分かりました。私はせっかく海外で研究をするのだから、有名な研究室で大勢の研究者に埋もれてしまうよりも、小規模でも自分の研究が出来、認めてもらえる環境へ行きたいと考えていました。Gerner 研究室は、規模は小さいけれども自分の仕事を自分の研究として行うことの出来る研究室でした。Gerner 教授との会話でそれを確信し、留学を決意しました。Gerner 教授と初めて話したときの、「Tell me what you want to do, I can help you」という言葉がとても印象に残っています。

ツーソンでの生活

ツーソンはアリゾナ州第 2 の都市であり、アリゾナ大学を中心として広がる大学都市です。人口は約 75 万人でメキシコ人の移民が多く、街中では英語とスペイン語がほぼ同じ割合で使用



されています。Sonora 砂漠の一部に属し、Saguaro というサボテンが印象的な光景を生み出しています。日差しが非常に強く、夏は40℃を超えてとても暑いですが、湿度がとても低いので、京都の夏よりも過ごしやすいです。一方冬は寒く、夜には氷点下になります。山の頂上付近では雪も降るので、砂漠の中でスキーを楽しむことも出来ます。1年を通して雨はほとんど降らないのですが、5月から6月にかけて夕方に1時間ほど強い雨が降ります。この時期になるとサボテンの花が一斉に咲き、非常に美しい光景です。

ツーソンでの生活で最も苦勞したのは、食事の問題でした。日本食や寿司が人気で街中に中国人や韓国人オーナーによる店が結構あるのですが、値段が高く、味も良いとは言えません。手頃な値段で考えると毎日ハンバーガーを食べることになるため、自分で作るようになります。材料を手に入れるために車で片道3時間ほどかけて買い出しに行き、帰り道で冷凍品が全て溶けてしまう事もよくありました。結局、友人宅に皆で料理を持ち寄って食べるという形に落ち着き、特に体調を崩すことなく留学生活を送ることが出来ました。

提 言 な ど

ここまで、まとまりのない話になってしまい

ましたが、最後に私が、留学前にここをもっと勉強しておけば良かったと思ったことを紹介したいと思います。私がアリゾナに行っても驚いたのは、多くの人が日本についてとても興味を持っていたということです。特に日本の歴史やそれに対する日本人としての意見を多く聞かれました。太平洋戦争について日本人はどう考えているのか、現在の日米関係について、毎年のように首相が変わるのはどういったことか等の話や、忍者は本当にいたのか、切腹の意義について等よく聞かれました。これらの質問について、正確に答えることが出来ませんでした。自分が日本という国について実はよく知らないということ気がつきました。日本人として、外国人に日本という国についてきちんと説明できる程度に、日本について勉強しておけば良かったと反省しています。

以上が私のアリゾナ留学体験です。全く要領を得ない文章になってしまって申し訳ありませんが、これから留学される先生方の参考に少しでもなれば幸いです。最後に、アメリカで研究をするという夢を叶えてくれた Gerner 教授、学生時代からご指導いただいている五十嵐一衛千葉大学名誉教授に感謝致します。最後まで拙い文章を読んでいただきましてありがとうございました。

