

〈海外留学体験記〉

サンディエゴに研究留学して
(2011年6月～2015年3月)

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学 榎村 敦 詩 (平成12年卒)

私は2011年6月より本年3月まで米国のサンディエゴに留学しました。サンディエゴはアメリカ西海岸の最南端に位置する都市で、フリーウェイを30分南下すればメキシコに到ります。50年くらい雪とは無縁な温暖な気候で、夏でも適度な湿度で汗をかくことがなく、雨もほとんど降らず、アメリカでもっとも過ごしやすい人気の都市の一つです。オープンカーをよく見かけるビーチはサーファー憧れの地で、ヨットなどのマリンスポーツやゴルフも盛んです。一方で内陸に30分ほどドライブすれば、平原や砂漠



写真1 La JollaのPacific Beach～サーフボードを運んでくれるインストラクターについて、波乗りポイントを探しにいく次男と三男。サマーキャンプの一角。

といったアメリカの広大さを感じる景色に移り変わり、キャンプを楽しむところも数多くあります。またグランドキャニオンやヨセミテといった世界的に有名な国立公園への旅行も楽しみの一つです。

アジア系住民の比率がとても高く、私が所属していたUCSD (University of California San Diego, カリフォルニア大学サンディエゴ校。10校ある州立のUCシステムの中なかでUCバークレーやUCロサンゼルスと並ぶ人気大学。)も同様です。アメリカでは日々の食事に困ることが多いのですが(好きでも毎日バーガーやピザばかりでは…), サンディエゴは日系を含めたアジア系のスーパーやレストランも充実しており、私のような海外に不慣れな者でもとても過ごしやすい所です。休日には、サファリパーク、シーワールド、レゴランドといったテーマパークや、世界的に有名なサンディエゴ動物園、バルボアパークやオールドタウン、ダウン



写真2 ヨセミテ国立公園①～Macの最新OSにその名前が採用された。その代表的な眺望ポイントハーフドームや、世界最大級の高さの滝が連なる。

タウンなどの歴史的・芸術文化的な名所もたくさんあるため、お子さんのいるご家族を含めて見どころには困りません。

研究面では、UCSDから車で15分ほどの範囲に、ポリオワクチンの開発で高名なSalk博士が建てたSalk研究所、化学の分野で強い影響力のあるScripps研究所、Sanford Burnham研究所などが集積しており、サンフランシスコやロサンゼルスとならんで西海岸を代表する一大研究拠点と言えると思います。

留学に至った経緯

消化器内科医として4年目の2003年に大学院に入学し、基礎研究を始めました。その一年後にご縁をいただいて京都大学大学院の分子病診療学教室に国内留学することになり、その研究室で発見された、肝癌に高発現するgankyrinと



写真3 ヨセミテ国立公園②～地球上で最も大きい生体ともいわれ、高さ100m、樹齢3000年に達しようかというジャイアントセコイヤが林立するマリポサグループ。様々な眺望が広がるこの公園の散策はとにかく爽快。写真下の両手を広げているのが次男。

いう遺伝子について研究しました。この基礎研究を行ったことにより、未熟ながらも病態を分子生物学的なアプローチで考察し、解析することができるようになったと思います。

大学院修了後は一般病院にて消化器内科医・肝臓専門医として患者さんと向き合い、忙しいながらも充実した臨床医としての生活を送りながら、肝疾患の臨床研究を行いました。とくにNASH(Non-alcoholic steatohepatitis;非アルコール性脂肪肝炎)の患者さんのデータを活用させて頂き、数々の重要な知見を得ました。本邦でも増加中のメタボリック症候群と密接に関わるNASHは、生活習慣病、とくに糖尿病との関連が明らかになってきましたが、一方でNASHの病態発生や進展のメカニズムの解明はなかなか進んでいないのが現状です。

また、分子標的治療薬の発達が目覚ましく、抗がん剤をはじめ登場する新薬の多くが分子標的治療薬であるという流れの中、日常臨床に携わるにあたって、もっと分子生物学的な知識とその解析技術を習得していることが必要ではないかと感じました。そのことがNASHや肝癌の病態解明や治療につながるのではないかと考えるようになり、次第に再度本格的に基礎研究をしたいという思いが強くなりました。4年ほど基礎研究から離れていたこともありずいぶん迷いましたが、家族や職場の方々から温かい応援の言葉を頂くことができたためその意思を固めました。

留学先を選んだ理由・留学先の紹介

国内にも立派な研究室はもちろんありますが、より研究に専念できる環境を得ることや、家族も含め海外での生活を経験して視野を広げることも重要であると考え、海外留学することにしました。海外留学について様々な意見を頂きましたが、特に印象に残ったのは、小学生の子供達に海外生活を経験させることについて例外なく賛同を得たことです。私が予想していた以上に、日本の国際化や若いうちに海外を経験することの重要性を皆(保守的な私の両親を含めて)が強く感じているようでした。研究室に

については、基礎研究といっても NASH や肝癌をテーマとした、マウスモデルを使って臨床の病態に近い検討ができることを条件にしました。家族も一緒ですので、サンディエゴのように治安が良いことも非常に重要なポイントでした。

Pubmed など世界の研究室の実績を調べるなかで、UCSD にいる Dr. Michael Karin が、元々は AP-1 や NF- κ B などの重要な転写因子に関わるシグナルの解明に多大な貢献をされた研究者ですが、近年マウスを使った様々な癌の研究を積極的に行っていることを知りました。肝癌について 2010 年に出された論文では、肥満が IL-6 および TNF シグナルを介して肝癌の進展を助長することをマウス肝癌モデルで明確に報告されており、こういう事をやってみたいと思いました。情報を集めてみると、Karin ラボは世界中から常時 20 ~ 30 人の研究者が集まる大所帯で、survive するのは大変であるとの事でした。そのようなところでやっていく自信はありませんでしたが、ポスドク(博士研究員)の apply も数え切れないくらいあるので、くじでも引くつもりで apply してみて、もし返事が来たらそれから考えたら、というアドバイスに従いました。幸運にも私の apply が目にとまり、留学を受け入れてもらえることになりました。ただ、apply の多いラボということもあり、grant や fellowship を自分でとって持って行く事が条件でした。これは基礎研究から離れていて実績も乏しい私にはかなり大きなハードルでしたが、とにかく必死で応募しました。結果、京都伏見ロータリークラブの全面的なご協力を頂いて応募した、「疾病予防と治療」に携わるロータリー・グローバルグラントの奨学生に選ばれる幸運と名誉を得て渡米に至りました。(任期中に私を含めた日本人 4 人がサンディエゴ地区でロータリー奨学生として活動しました。)

留学先での研究内容

私の研究プロジェクトは前述しました、肥満で上昇している炎症性サイトカイン (IL-6, TNF) が肝癌の進展を助長することを示したプロジェクトの続きとして、NASH からの肝発癌

や進展について解析することでした。まず脂肪肝や肝癌の多くで活性化している mTORC1 を抑えると脂肪肝や肝癌の治療につながるのではないかと考えマウスモデルを作成し検討しました。結果は予想に反し、炎症や線維化が悪化し、肝発癌も助長されました。この結果は、治療介入による肝炎悪化と肝機能低下という副作用が、肝癌への抗癌作用を上回ってしまう可能性について再認識させるものでした (“Liver damage, inflammation, and enhanced tumorigenesis after persistent mTORC1 inhibition.” Cell Metabolism. 2014)。次に、ER (小胞体) ストレスが、NASH や肝発癌に関わるとの報告が近年みられますが、私たちは新しいマウスモデルを確立し詳細に解析した結果、ER ストレスと高脂肪食の継続的摂取が、TNF シグナルを介して NASH を引き起こし肝発癌につながることを見出しました。 (“ER Stress Cooperates with Hypernutrition to Trigger TNF-Dependent Spontaneous HCC Development.” Cancer Cell. 2014)。当初より私が目標にしていた、基礎研究が臨床的に重要な知見に結びつくこと、これが高く評価されたことをとても嬉しく思います。

私は 2011 ~ 2013 年度ロータリー・グローバルグラント奨学生でしたので、活動の一環としてサンディエゴの 10 カ所を超える地元ロータリークラブのミーティングや第 5340 地区(サンディエゴ地区全体)の年次総会で肝疾患の講演を行ったほか、国際協議会にも参加することができました。研究のみでなくこういった活動も行えたことは大変貴重な経験になりました。

これから留学される先生方への提言

最後に、たとえほんやりとでも基礎研究や留学について考えておられる方に私の基礎研究や海外留学についての考えを述べたいと思います。現在は基礎研究においても、臨床に応用でき役立つ事がとても重視されます。医学の知識が豊富な医師が基礎研究に関わることが、臨床に活かすためだけでなく、基礎研究のフィールドそのものにとっても大切であり、これまでで

上に求められていると思います。留学中のうまく行かない時期、時には逃げ出したくなる事もありましたが、そんな時に私の支えになったのは家族の応援とともに、留学を決意した時の“基礎研究もできる医者が必要なはず”という思いでしたが、それは間違っていなかったと考えています。

アメリカ留学については、昔と異なり研究や医療のレベルに日本とアメリカの違いは大きくないと思いますし、魅力的な国内留学先もあると思います。しかしながら、世界中から人が集まり、情報も集まるアメリカから、依然として多くのことが始まり、世界に向けて発信されていることも事実です。実際に住んでみて世界中から集まった人々と交流し情報に触れるなど、様々なことを五感で体験、経験することも大事であると思います。

実際は得られるもの以上に苦労や失敗もある

のですが、それを乗り越える経験は何物にも代え難く、チャンスがある方やすこしでも関心のある方は是非前向きに基礎研究や海外留学にチャレンジして頂きたいと思います。

帰国して2ヶ月経った現在、留学で学んだことをさらに発展させ、大学で役立てるように取り組んでいます。留学先と大学のそれぞれの良いところを活用しながら、今後もチャレンジして行こうと思っています。

末筆になりましたが、温かいご理解のもと快く送り出してくださった伊藤義人教授、当時勤めておりました大阪府済生会吹田病院の岡上武先生をはじめ、消化器内科学教室・済生会吹田病院および京都大学大学院分子病診療学教室の先生方、京都伏見ロータリークラブおよび第2650地区の皆様、ご支援・ご協力を頂きましたすべての皆様にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。