留学報告

山田美千代（平成10年卒）

留学先；Department of Pathology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, USA
仕事先；Laboratory for Personalized Medicine, Center for Biomedical Informatics, Harvard Medical School, Boston, USA

私はこれまで教室で科研費に関する業務、応募から予算執行、書類の作成などに微力ながら携わる機会を与えていただき、遠藤教授をはじめ、指導医の先生方、担当秘書や先端研の皆様の多大なるご指導のもと、多くを勉強させていただきました。大変貴重な経験をいただけたことに感謝申し上げます。また、現在報告準備中であります「乳癌罹患リスクの予測」に関する研究においては、業務、また業務委託費のお支払いなどに関しても、ご協力くださった先生方、関係施設の担当の方々にはご面倒・ご迷惑をおかけしたにもかかわらず、快くお引きうけくださいましたことを心よりお礼申し上げます。

前回の留学報告で少し触れましたが、アメリカでも研究費は研究するうえでとても重要なものとなっております。日本とアメリカでの研究費に関する違いで感じた一番印象に残ることは、大雑把に言えば、政府や団体の研究費を給料としている研究者が多くいることです。所属先の研究代表者ですら、学校や病院からの給料がないことは普通にあります。日本でもそういう研究者も多くいらっしゃるのかもしれませんが、たいていは所属先からの給料があり、その他の研究予算として研究費を獲得しているような印象があります。そのため日本同様、アメリカでも研究費の獲得に関して研究者たちは、いつもどん欲に取り組んでいます。

私がアメリカで取り組む機会をいただいた研究費の1つは National Institutes of Health（NIH）からの NIH Research Project Grant Program の R01 というものです。一般的にNIHの研究費応募は年に3回応募の機会があります。日本の科研費のようにいろいろな種類の枠組みがあり、どのカテゴリに応募するかを決め、研究代表者・分担者・協力者などの選定も同様に行います。会計担当の方との応募ファイルの確認や予算のすり合わせに多くの時間をとります。

ラボが提案した病院全体の Multidisciplinary group で行う研究であるため、病院のグループ・メンバーの把握をまず行い、研究組織編成の案を作り、病院の各科の代表の先生方へ組織編成と研究内容をご提案し、ご参加いただけるかのお伺いを立てるところから始まりました。外科、腫瘍科、遺伝学科、放射線科（診断・治療）、病理科、各研究グループ、臨床試験担当係り（倫理委員会担当係り含む）を含むグループです。

応募ファイルも日本とほぼ同様の構成ですが、項目が多く、ひとつひとつを細かく具体的に書くようになっており、かなりの量があり、これには多くの時間を費やします。

審査には日本より長い時間がかかりますが、審査結果が点数として途中で一度発表されます。この中間発表で研究費を獲得できそうか、他の研究費への応募準備をすべきか、予想が着きます。審査結果が具体的にわかるというのは、改善すべき点や、他の応募者との差などわかってとてもいいことだと思いました。

若手研究者が独立をするために用意されたNIHの研究費はK99/R00です。K99は、最初の1、2年に指導者のもと、応募した自身の研究をサポートするためのものです。引き続き、R00　により、1～3年間、独立した研究者としての活動のサポートを受けられます。R00 への移行の際には、将来の選択にかなり自由が利くようです。多くの研究者は学術研究機関での Assistant Professor のポジションを狙いにいきます。Assistant Professor になれば、自身の研究費で助手を雇うことも自由にできますし、大学施設の利用や研究費への応募、研究活動の幅もより広がり、研究者としてはさらに充実した仕事ができるようです。一方、自身のR00 の研究費をもって（R00 が給料となります）民間企業・会社へ就職し、学術研究的活動から引退する研究者も多くいます。学術研究分野から引退した研究者は、給料、保障、QOLなどの面で楽しく充実し、自身の将来へ向けての研究費（生活費）の獲得におびえなくてもいい、どこか安心した毎日を送っているようです。ただ、アメリカではいつ解雇されるかわからないという状況はどこにいても変わらないようで、数年ごとに自分の希望で職を転々とする人も実際かなり多いのですが、1か所に落ち着きたい場合には、10年契約、いや5年でも、契約期間があればとてもいい条件の契約、と安心できるようです。

数年前に国家予算から研究費が削減されたときには、研究費の獲得すら難しくかなり狭き門となりましたが、運よく獲得できた場合にも、獲得金額から25％削除などという厳しい状況で、その時に、突然解雇された研究者が多くいたことは事実です。

医療と同様、研究でも、お金を得ること、得たお金を正しく管理し適正に使うことの大切さを学ぶ貴重な機会・ご指導をいただき、心から感謝する日々です。

喜多久美子（平成17年卒）

2014年4月より、聖路加国際病院乳腺外科へ国内留学をさせていただいております。聖路加国際病院ブレストセンターは、本邦で二番目に乳癌手術件数が多い施設であり、日本の乳癌診療の中核を担っている機関の一つです。2005年に乳腺診療に特化したブレストセンターが設立されてから今年で10年が経過し、よりよいチーム医療の実現をめざし乳腺外科、腫瘍内科、放射線診断科、放射線治療科、病理診断科、緩和ケア科などが一同となって日々の診療にあたっています。

近年、乳癌は日本で増加の一途をたどっており、女性では12人に1人の割合で生涯に罹患する疾患となっています。好発年齢は40-50歳代と、他癌と比べ若年であり、働き盛りの世代や、家庭の中心を担う立場の方が多い年代であり、癌を治療するうえで、様々な背景への配慮が必要とされます。聖路加国際病院では、特に若年性乳癌・妊娠期乳癌・遺伝性乳癌への取り組み、癌治療と妊孕性温存や就労への取り組み、患者さんのお子様へのケア、サバイバーシップへの取り組み、治験・臨床試験への取り組みに力を入れており、日々の診療のなかで学ぶことが多々あります。20-30歳代の患者さんも多く、妊娠中に化学療法を行っている方もいらっしゃいます。遺伝カウンセリングの件数も非常に多く、日々勉強しながら、今後患者さんからのニーズが増えてくるであろう遺伝専門医の取得も目指しています。また、日本医療研究開発機構革新的がん医療実用化研究事業の研究班として、サバイバーシップに関わる化学療法誘発性認知機能障害についての研究を担当させていただいており、様々な学会や講演会で発表させていただく機会をいただき貴重な体験となっております。国内留学により学んだことを生かし、今後の診療へ還元していきたいと考えています。人員が少ない中で、国内留学を許していただいた医局員の先生方には心より深く感謝申し上げます。

村上　崇（平成18年卒）

私は、2014年７月より、米国カリフォルニア州サンディエゴ市にありますカリフォルニア大学サンディエゴ校外科学（University of California, San Diego（UCSD), Department of Surgery）に留学させて頂き、Robert M. Hoffman教授が経営するバイオベンチャーのAntiCancer, Inc.で研究しております。

当研究所では蛍光タンパクや抗体製材を用いた癌の生体内イメージング、蛍光ガイド下サ―ジェリー、腫瘍特異的に感染するサルモネラ菌を用いた治療実験、および患者由来腫瘍組織片を同所性に免疫不全マウスに移植したPatient-derived orthotopic xenograft（PDOX）モデルを用いた研究が盛んに行われております。私は昨年、転移性肝癌のマウスモデルを用いた研究に携わりました。現在は昨年に引き続き膵癌マウスモデルを用い、サルモネラ菌が腫瘍免疫に及ぼす影響、および癌微小環境の生体内イメージングをテーマに研究を行っております。また、本年からカリフォルニア大学ロサンゼルス校外科学から提供された患者由来軟部組織肉腫の腫瘍片を用いてPDOXモデルを作成し、新薬の治療効果解明および個別化医療への応用を目的としたプロジェクトを進めております。

私の最初の１年間は特に孤独との戦いでした。当初はラボの他の研究者と協力関係を築くことに苦労しました。午後５時以降に研究を続ける者がほとんど居なかったことも孤独感を強くする要素でした。しかしながらある日ボスに、周りがどうであれお前はこの機会を大切にし、実験をやり続けろと言われました。この言葉を糧に、とにかく手を動かすことは続けることができました。

おかげ様で今では数人の共同研究者と良好な協力関係を築くことができましたが、新しい実験計画作成が当面の課題です。当研究所の限られた条件の中で結果を形にするためには、アイディアと実験モデルの確立が非常に重要になってきます。そのためには研究所内の器具を熟知し、実験動物を熟知し、先行研究やトレンドを知ることが必要です。今は論文を読む以外にボスや共同研究者や臨床医とのディスカッションを通して計画を立てています。

私は当地での研究を通じ、臨床医として今後の医療の発展に役立ちたいとより強く考えるようになりました。現存する治療に十分に反応せずに癌で命を落とされる患者様も未だ多くおられる現状を、研究を通じて変える努力を臨床と並行して行う必要があると思います。今行っていることが今後どのような形で生かすことができるのかはまだ分かりませんが、研究から学んだ科学的思考方法や米国的な自由な発想など当地で培った経験を役立て、当教室の未来に微力ながら寄与できればと考えております。

最後になりましたが、このような大変貴重な留学の機会をお与えくださり、あたたかいご支援を頂いております遠藤教授ならびに同門会の先生方に深く御礼申し上げます。

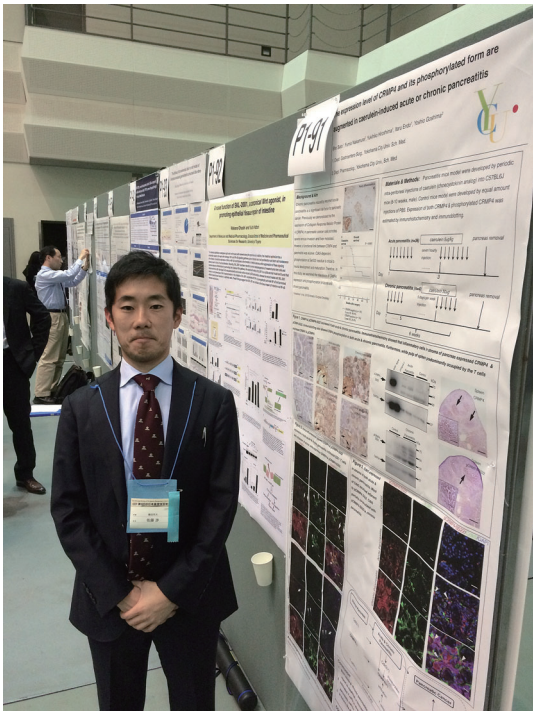
フィラデルフィアで開催された
AACR Annual Meeting2015 にて
左から 川口大輔先生、廣島幸彦先生、
Robert. M. Hoffman教授、Ming Zhao先生、著者

AntiCancer, Incの皆様

佐藤　涉（平成19年卒）

私は2013年度より横浜市立大学分子薬理・神経生物学教室で２年間基礎研究をさせて頂きました。同教室では主に神経軸索ガイダンス分子と新たな神経伝達物質に関する研究が進んでおり、五嶋教授のもと多くの研究員が実績を挙げております。

前年度まで在籍されていた廣島幸彦先生の後を引き継ぎ2013年度より薬理教室で研究を始めました。同教室は五嶋教授、中村准教授のご指導のもとスタッフが非常に熱心に研究をされているのが印象的でした。毎週月曜に行われている仕事セミナー（当教室で言う研究セミナー）では緊迫した雰囲気で議論が行われており、指導教員からの厳しい指摘に対してうまく回答できないこともしばしばありました。ずっと臨床をやっていて基礎研究をほとんど分かっていなかった私には最初の数ヶ月は全く議論について行くことは出来ませんでしたが、徐々にですが理解をすることが出来（といっても最後までついて行けない分野もありましたが）、仮説を証明するための実験計画の立て方や、一つ一つの実験結果の検証を丁寧に行うことがどれほど重要かを学ばせて頂きました。



2015年　薬理学会総会にて

前任の廣島先生は神経軸索ガイダンス分子のCollapsin Response mediator 4 （CRMP4）が高発現している膵癌患者は肝転移と静脈侵襲の頻度が多く、長期予後が不良であることを報告されました。CRMP4高発現の膵癌細胞株にSiRNAを用いてCRMP4をknock downすることにより膵癌細胞の浸潤能が低下したことから、CRMP4が膵癌の浸潤能に関与し膵癌患者の予後を悪化させていることが示唆されました。

以上の結果を受けて、私はマウスを用いてvivoにおけるCRMP4と膵癌の関連性を解明する研究を始めました。トランスジェニックマウスの輸入や、マウスの交配など慣れないことばかりで自分の当初思い描いていた実験計画通りにはなかなか研究は進みませんでした。３種類のトランスジェニックマウスの交配は想像以上に苦しい作業で、残念ながら２年間で結果を出すことは出来ませんでした。最終的には予備実験で出た結果を元に論文を作成することになりましたが、私が行っていた研究を次の大学院生が引き継ぎ、少しずつ結果を出せているので今後の成果が非常に楽しみです。思い描いていた結果は出なかったものの、この２年間で基本的な基礎医学の知識、実験法や論文の読み方に関して少しは成長できたのではないかと実感しております。

最後になりましたが、２年間の基礎研究をご指導して下さった五嶋教授、中村准教授、スタッフの皆様、廣島先生、実験助手の桜田さん、そしてこのような機会を与えて頂いた遠藤教授に厚く御礼申し上げます。

鈴木　紳祐（平成19年卒）

私は2013年４月から大学院に入学し、横浜市立大学医学研究科　免疫学教室に国内留学をさせていただいております。研究のテーマはSLEにおける転写因子ファミリーInterferon Regulatory Factor（IRF）やNF-κBの活性化機構の解明と病態への関わりです。

免疫学教室は田村智彦教授の元で免疫細胞（特に樹状細胞）の分化・増殖・応答における遺伝子発現制御機構、自己免疫疾患や白血病などの研究を行っています。

田村教授が大阪市立大学　生理学教室　准教授、東京大学　免疫学教室　准教授を歴任された後に横浜市立大学免疫学教室の教授となって６年ですが、同教室からは多くの業績が報告されております。自前のstuffがNature communicationやbloodに掲載されたのに加え、皮膚科から国内留学した先生（４年間留学）の報告がCancer Researchに掲載されています。田村教授をはじめ、多くのstuffや博士課程・修士課程の学生が在籍しておりますが、皆activeであり、また親切な方々です。研究室に泊まり込むのは当たり前で、寝袋を持参する者、ヨーロッパ周遊でもするのか？と疑いたくなるような巨大スーツケースを持参する者もいます。何よりも、某教授が朝７時頃、研究室の流しで頭を洗っている姿を見て、「臨床と基礎の違いはあれ、２外も免疫学教室もハードワークがあるからこそ、業績を残している点は同じだな。」と嬉しいんだか、悲しいんだかわからないような気持ちになりました。

４月に免疫学教室での生活を始めて、まず驚いたのが、「バイトは可能な限りするな。研究が遅れるので、できれば親に借金をしてでも研究に没頭しろ」と言われたことです。私の基礎研究室に対するイメージは「９時５時で研究して、アフター５を満喫する人たち」というものでしたので、その衝撃はなおさらでした。研究をしつつ、内視鏡バイトに励み、学会発表や論文を書いて業績を増やそうと思っていたので、「とんでもないところにきてしまったなぁ。院生になったら金銭的に楽になる！と啖呵をきった手前、家族に何と言えばいいのか…」と、一時的に目の前が真っ暗になったことを覚えています。しかし、その点は心配いりませんでした。遠藤教授が田村教授と話し合ってくださって、週に１コマの外勤と１晩の当直の許可をいただき、生活することが出来ました。また、松山医局長をはじめ、多くの医局員の皆様のご理解とご協力のおかげで、大学の外来や当直を免除していただいたために研究に没頭することが出来ました。そのために、当初は全く興味を持てなかったSLEの研究も、外科における「慢性炎症と発癌」といった観点から興味を持ちながら実験を行うようになりました。この場を借りて、心から御礼申し上げます。皮膚科の先生も、４年間白血病の研究をしたそうですが、最後には「やってよかった。一見、自分の領域とは関係ないと思われる研究も、どこかで通じるものがあるものだ」という言葉を残して、皮膚科に帰って行ったとのことです。実際、消化器・腫瘍外科学の検体を用いて免疫染色をさせていただいた際には、免疫学教室で学んだ知識・技術・考え方がとても役に立ちました。

免疫学教室では教授が発見に関わったIRF8という転写因子を介して、白血病・SLEの病態解明に切り込む仕事をしています。免疫学教室でのルーティーンは週１回のジャーナルセミナー、リサーチセミナー、教授とのチームカンファレンス、教室内清掃、チップ詰め、研究材料の発注、マウスの管理などが挙げられます。もちろん、指導者の先生とのディスカッションは毎日あるわけですが、これでもか、というほど話し合います。一度でも適当な実験を行い、おかしな結果が出てしまえばそれを取り戻すために多くの時間と労力、そして大金を消費してしまうため、一つ一つの実験に全力をかけるわけです。その精神を学ぶことが出来たのは自分にとっても大きな財産であると思います。ジャーナルセミナーやリサーチセミナーはともに質疑応答を含めて２時間程度話をする会です。初めてジャーナルセミナーを担当した際には、Backgroundのスライドで突っ込みが入り、次のページに進むまでに30分近くかかったことを覚えています。これほどまでに論文を深く読み込むものなのだという印象を受けたと同時に、論文の内容を深く吟味する重要性に気づかされました。

私の研究結果は、他の院生の論文の一部となる予定です。できれば、国内留学の２年間で論文投稿ができるような結果を残したかったのですが、力及ばず申し訳ありませんでした。現時点では力が及びませんでしたが、国内留学という恵まれた環境をいただいた分、医局の皆様に様々な形で恩返しを出来る様、日々研鑽を積んでいく所存です。

最後になりましたが、このような大変貴重な留学の機会を与えくださった遠藤教授ならびに同門会の先生方に深く御礼申し上げます。

土屋　伸広（平成20年卒）

現在国立がん研究センター東病院にあります、新しいがん医薬品開発を目指した「先端医療開発センター（NCC-EPOC）」（2015年4月に前組織である「早期・探索臨床研究センターが「東病院臨床開発センター」と統合再編）で免疫療法開発分野にて研究をさせて頂いております。こちらに来て2年程になり大分研究生活にも慣れた一方で、一つの結果から、なぜその結果が導きだされたかについての実験を繰り返す地道な努力の大変さを痛感する毎日です。昨年こちらでの環境等についてはご報告させていただきましたので、今回はがん治療における免疫療法の現状について少々ご報告させていただきます。

当研究室ではglypican-3（GPC3）がん特異的抗原であることを見出し、GPC3由来の細胞傷害性T細胞（CTL）を誘導できるペプチドを同定し、これまでに肝細胞がんに対するGPC3ペプチドワクチン療法のPhase2臨床試験まで実施してきました。ワクチンの安全性と免疫学的有効性を確認し、臨床効果を誘導する可能性を示し、現在、進行肝細胞がんを対象としたGPC3ペプチドを含むペプチドカクテルワクチン療法の企業治験が行われています。免疫療法のひとつとして細胞療法があり、腫瘍浸潤リンパ球（Tumor Infiltrating Lymphocytes : TIL）移入療法が知られています。TIL移入療法に関しては進行メラノーマを対象に、化学療法や免疫抑制剤の投与、X線全身照射による体内のリンパ球除去と、体外で大量培養したTIL移入を組み合わせることで、奏効率70%以上という報告があります。また最近ではキメラ抗原受容体発現T細胞療法（Chimeric antigen receptor –T-cell：CAR-T）が注目されています。これは、がん抗原を特異的に認識する改変した抗体の遺伝子とT細胞の活性化に必要な補助刺激分子を結合させた遺伝子（CAR）を患者から採取したヘルパーT細胞及び細胞傷害性T細胞にレトロウイルスやレンチウイルスなどのウイルスベクターを用いて導入し患者に再投与する治療法です。まだ消化器がんの治療には使用されていませんが、急性リンパ性白血病（ALL）の患者の90%で完全寛解が得られたと報告されています。

最近華々しく登場したのが、抗CTLA-4抗体（イピリ

中面研究室同窓会にて

ムマブ）や抗PD-1抗体（ニボルマブ）といった免疫チェックポイント阻害剤です。これらはこれまでの免疫細胞の攻撃力を高める、いわばアクセルをかける働きから逆の発想のがん細胞によるブレーキを解除することで、免疫細胞の働きを再び活発にしてがん細胞を攻撃できるようにする治療法です。ニボルマブに関してはメラノーマで適応され、ASCO2015でドセタキセルに比べ約３カ月、OSを延長したと報告されたことで11/30には切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌にも適応拡大されました。消化器がんに関しても、ECC2015で食道がんに対する有効性（標準化学療法が奏効しなかった患者において奏効率17.2％）が示され、胃がん、肝細胞がんに関しても臨床試験が進められています。

さらには、免疫チェックポイント阻害剤で奏効した症例では、がんの遺伝子変異に起因する新生抗原Neoantigenが T細胞によって認識され、がんが排除されることが明らかにされ、腫瘍特異的変異抗原由来がんワクチンを用いた個別化がんワクチン療法の臨床試験も始まっています。一方で、遺伝子変異の少ないがんでは、免疫抑制機構を解除しても免疫応答を惹起することが困難であり、がんの排除を誘導できないことから、腫瘍特異的変異抗原を標的としたがん免疫療法だけではまだ不十分と考えられます。Neoantigenが今注目を浴びていますが、患者個々のがんに固有の自己抗原を標的としたがん免疫療法の開発も同じく重要であると考え、究極的には100％のがんを免疫療法で治せる時が来るのを夢見て、当研究室では日々新しい治療法の開発を目標に研究に取り組んでいます。

最後になりましたが、このような留学の機会を与えていただき、遠藤教授ならびに同門会の先生方には厚く御礼申し上げます。

矢澤　慶一（平成20年卒）

私は平成27年4月より、分子薬理神経生物学（薬理学）教室に留学しております。

昨年度まで在籍していた佐藤渉の後を引き継ぎ、膵臓癌と神経軸索ガイダンス因子との関係をテーマに研究を進めております。

五嶋良郎教授のもと、神経細胞の軸索形成に関与するcollapsin response mediator protein（CRMP）の研究を行っております。名前の示す通り，神経細胞を主に研究している教室です。修士課に４名の大学院生が在籍しております。博士課程には当教室の私以外に神経内科学からの2名の大学院生が在籍しております。私は指導教官である中村史雄准教授のもとCRMPチームの一員として研究しています。

一週間のスケジュールを簡単に報告します。毎週月曜日の朝に全体ミーティングがあり、その場で過去一週間の経過を教室員全員に報告します。今年度よりナイジェリア出身の研究員を迎え、原則として英語で報告を行う方針となっております。その他、消化器・腫瘍外科学教室の大学院生研究セミナーに相当する仕事セミナー、最新の論文を紹介するJournal clubが隔週交代で月曜日夕方に開催されます。チームでの報告討論会も週１回行っております。基本的にはそれ以外の時間を各々の実験時間にあてております。

先ほど申し上げましたように、神経を研究する教室で消化器外科学の教室員が研究を行うのが奇異に思われる方もいらっしゃるかと思います。以前に薬理学教室に留学した廣島幸彦の研究によって膵臓癌とCRMP4の関係が明らかになりました。以来膵臓癌とCRMP4の関係に着目した研究が消化器・腫瘍外科学教室から留学した大学院生によって続けられております。

私の研究目標は膵臓癌におけるCRMPが担う情報伝達に関してさらに解明することです。主に取り組んでいるのは二つの研究です。一つ目は膵臓癌の手術検体を用いた研究です。CRMP4の情報伝達系の主体となるリン酸化CRMP4の評価を行います。免疫組織化学による評価を行い臨床病理学的因子との検討を行っていきます。二つ目は遺伝子組み換えマウスを用いた動物実験です。膵臓癌モデルマウスを作成して、癌の発生・浸潤におけるCRMP4の関わりを免疫組織化学的手法等によって解析していきます。

研究を開始して8か月が経過しました。まだお伝えできる程の結果は得られておりませんが、今後皆様に報告できるように日々取り組んでおります。

最後になりましたが、このような機会を下さいました遠藤教授ならびに同門会の先生方に心より感謝を申し上げます。

教室集合写真