

村上 崇 (平成18年卒)

私は2014年7月から2016年12月まで、米国カリフォルニア州サンディエゴ市のカリフォルニア大学サンディエゴ校外科 (University of California, San Diego (UCSD), Department of Surgery) に留学し、Robert M. Hoffman教授が経営するAntiCancer, Inc.で研究させて頂きました。

当研究所では主に、蛍光ラベリングによる癌の生体内イメージングおよび手術、腫瘍特異的に感染するサルモネラ菌や、メチオニン阻害薬の抗腫瘍効果に関する研究等を行っております。近年は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、各治療薬の治療効果を臨床へフィードバックし、個別化医療に寄与するためのプロジェクトを進めております。

私自身は留学期間を通じ、腫瘍細胞が緑色蛍光タンパク、マウス由来の間質部分が赤色蛍光タンパクでラベルされた膀胱癌同所性移植マウスモデルを用い、経時的にイメージングを行うことでTransforming growth factor-beta (TGF- β) 阻害薬が膀胱癌間質に及ぼす影響について研究を行って参りました。そのほか2015年の4月からはカリフォルニア大学ロサンゼルス校外科とのコラボレーションが始まり、軟部組織肉腫を中心とした患者検体が頻繁に送られてくるようになり、PDOXモデル樹立・維持のための腫瘍移植や検体の保存、腫瘍計測、データ整理、各種の化学療法薬、分子標的治療薬の治療実験結果を臨床医にフィードバックするなどの作業を日常的に行って参りました。作業量の増大に伴い、途中から他の

研究者と共にチームとして作業を行うようになりました。プロジェクトを発展させる過程で様々な問題に直面しましたが、研究所内外の医師や研究者とのやり取りを通して多くのことを学ばせて頂きました。

ボスのHoffman先生に常々言われてきましたが、結果を出すにはHard workが必要です。しかしながら、初期の単身での留学期間中は孤独感と相まってモチベーションを維持するのに苦勞しました。妻が渡米し、研究所内で共に仕事する仲間が増え、研究所外の医師、研究者とコミュニケーションをとり、その他様々な場面で現地の人々と交流することを通して、自然と研究に集中できる環境となっていました。その過程でHoffman先生にも数多くのご助力を頂きました。この場をお借りし、支えてくださったすべての方々に感謝申し上げます。

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未だ分かりませんが、研究から学んだ科学的思考法や当地で培った様々な経験を役立て、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。



送別会にて、ホフマン先生と著者

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」で免疫療法開発分野にて研究をさせて頂いております。留学報告も3回目となりまして、今回はこれまでの自分の研究内容についてご報告させていただきます。

免疫細胞療法は1980年代に米国で始まり、これまで活性化自己リンパ球療法、樹状細胞ワクチン療法などが行われてきました。しかしこれらの細胞の収量や誘導効率が患者間で異なる、患者によって誘導した細胞の機能が低下しているなどの問題があり有効な治療法とはいえませんでした。一方で近年、分化の進んだ体細胞にリプログラミング（初期化）因子を導入することで無限の増殖能と、分化多能性を持つ人工多能性幹細胞（iPS細胞）を作り出す方法が開発されました。当研究室では最近このiPS細胞からがん治療に広く応用可能な細胞製剤のプラットフォームとして、サイトカイン依存性に増殖するミエロイド細胞（iPSC-derived proliferating myeloid cell: iPSC-pMC）を構築しました。このpMCは、無限に増殖させることができるため、短期間に治療に必要な量の細胞が調製でき、ES細胞が抱える生命倫理の問題・アロ抗原性の問題を克服できるというメリットや、現在進行中のHLAホモ-iPSCストックプロジェクトと連動してiPS-pMCバンクができれば、患者間で差のない細胞を安定して供給することも可能になると考えられます。またpMCは遺伝子導入やゲノム編集により機能的修飾を賦与し、免疫賦活効果を発揮させることも可能なことから、これまでだけでなく今後同定されてくるであろう遺伝子を導入することにより、より強力な抗腫瘍効果をもつ細胞製剤として供給できると考えられます。自分の研究としましては、T細胞、NK細胞といったエフェクター細胞を活性化さる一

方で、Tregの免疫抑制効果を減弱させるなど抗腫瘍免疫応答を誘導するI型IFNのひとつであるIFN α を導入したpMC（pMC-IFN α ）を作製し、その特徴と治療効果について調べています。

結果としてはまだ全てマウス実験の段階ですが、pMC-IFN α は、In vitro解析において産生するIFN α によりIFN α のレセプターであるIFNAR-Iを発現するがん細胞の増殖を直接抑制しました。またvivoの検討でも、pMC-IFN α 投与すると様々な癌に対し著しい腫瘍抑制効果が認められました。ただIFN α の直接効果の消失したIFNAR-Iの発現をノックアウトしたがん細胞に対しても著しい抗腫瘍効果を示す一方、IFNAR-Iの発現をノックアウトしたマウスでは抗腫瘍効果が減弱し、生体内における抗腫瘍効果には宿主側におけるIFNAR-Iを介したシグナルが重要と考えられました。またNK細胞、CD8+T細胞、CD4+T細胞を抗体で除去して検討したところ、CD8+T細胞を除去した場合にpMC-IFN α の腫瘍抑制効果が減弱し、癌抗原特異的細胞傷害性T細胞を誘導することで全身性に抗腫瘍効果を示す可能性が示唆されました。さらにIFNAR-Iを介したシグナル経路についても一部解明しつつ論文執筆中であります。

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。



中面研究室

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。平成26年度まで在籍されていた佐藤渉先生の後を引き継ぎ、膵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。

薬理学教室は五嶋良郎教授の指導の下、神経軸索ガイダンス因子、神経伝達物質に関する研究が盛んな教室です。教室には神経内科からの博士課程院生、修士課程院生が在籍しています。各々神経疾患に関係する神経軸索ガイダンス因子や神経伝達物質に関するテーマをもち、実験、研究に取り組んでおります。また、ナイジェリアからの留学生をはじめとして様々な経歴の方が在籍しております。自然と会話の内容も幅広くなり、とても刺激的な環境といえます。その中で、私は中村史雄准教授の指導の下で軸索ガイダンス因子である collapsin response mediator protein (CRMP) と膵癌の関係を解明する研究を行っております。昨年の留学報告に引き続き、今回はその後の経過について報告させていただきます。

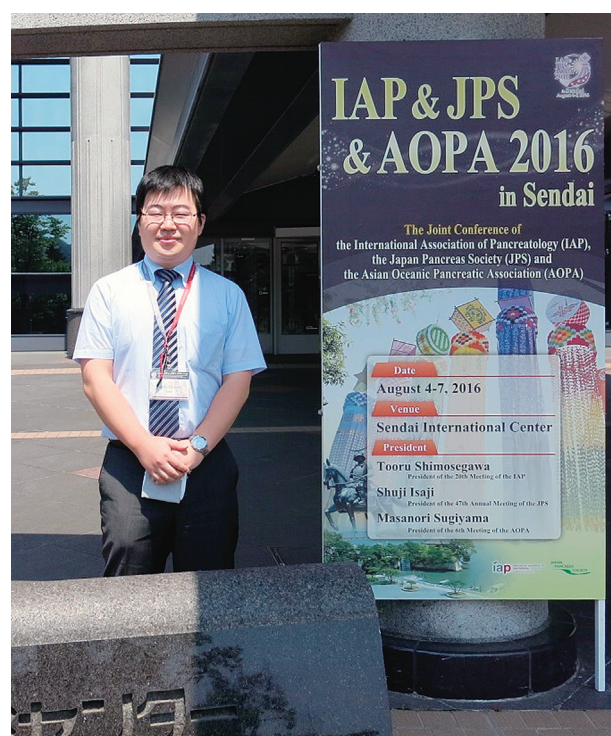
まず始めに、膵癌検体を用いた免疫組織化学染色の研究について報告します。CRMP4のリン酸化フォームの発現と予後や臨床病理学的因子との相関を検討しました。CRMP4リン酸化フォームと病理組織像の間の相関関係が示唆されました。この内容は平成28年8月仙台で開催された第19回国際膵臓学会 (IAP)、第47回日本膵臓学会 (JPS)、第6回アジア-オセアニア膵臓学会 (AOPA) の合同学術会にポスター演題として発表しました。会場では貴重な意見も賜りました。現在内容に関して吟味を行っております。上記の学術会では、最先端の膵臓研究に携わる演者の講演、発表を直に聞くことができました。内容は全て英語のみでの講演であったため、聞き取れなかったり、すぐには理解できなかったりしましたが、普段の学会とは違う雰囲気の中で大変貴重な経験をすることができました。

続いて、動物実験について報告いたします。遺伝子組み換えマウスを用いたCRMP4の機能の解析に取り組んでおります。当初の目的であった膵癌モデルの確立には至っておりませんが、その過程で膵前癌病変 (Pancreat-

ic intraepithelial neoplasia: PanIN) の標本採取には成功しました。現在は得られたマウスPanIN検体を用いて、CRMP4との関連を検討しております。

薬理学教室の方々はどうなとも研究熱心であり、教室全体が学究的雰囲気に満ちております。また実験方法や手技に関する指導にも親切に対応くださり、小生のような新参者も温かく迎えて下さいました。諸先輩から引き継いだ研究テーマに、教わった実験方法、手技、考え方を駆使して、意義ある結果が得られるように努めてまいります。

最後になりましたが、このような大変貴重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。



膵臓学会合同学術会にて

大西 宙（平成21年卒）

2016年4月から2016年11月まで国立がん研究センター研究所（以下NCC）に、2016年12月から指導者の異動に伴いがん研有明病院のがんプレジジョン医療研究センターに大学院の基礎研究のために留学させて頂いています。

がんプレジジョン医療研究センターは、がん研有明病院と隣接している研究所内の1部門です。ここでは、がん研有明病院や化学療法センターと連携しながら、がんの診断、治療および予防に直結する橋渡し研究を行っています。具体的には個々の患者さんの遺伝情報の解析を行い、それをもとに診断、適切な治療薬剤の選択、新規薬剤の開発に応用する研究を行っています。

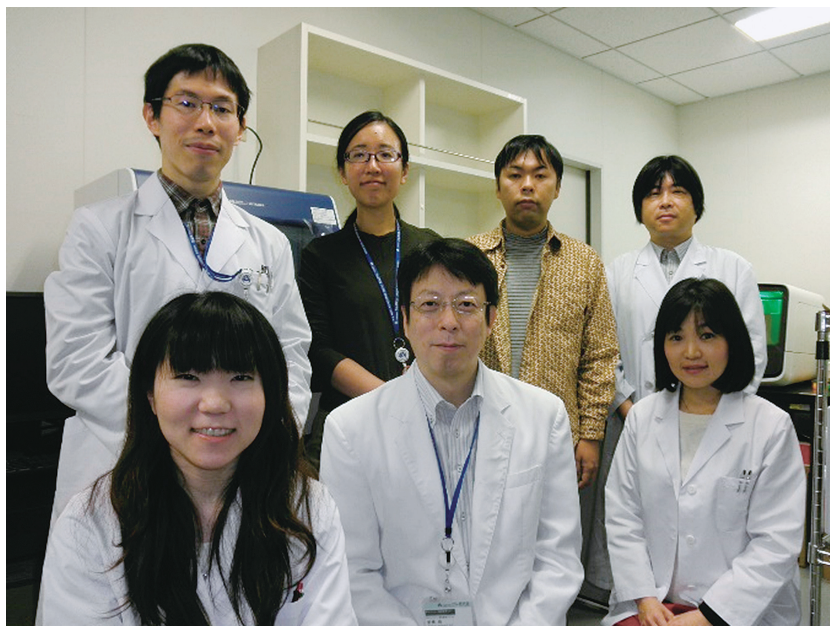
私をご指導いただいている前佛 均先生は元々消化器外科の医師をされていましたが、現在は基礎研究に専念されており、遺伝子多型と薬剤の副作用、あるいは薬剤への応答性をテーマに多くの研究報告をされています。前佛先生は国立がん研究センター研究所に所属されていましたが、2016年12月にがんプレジジョン医療研究センターのリキッドバイオプシー診断開発プロジェクト、プロジェクトリーダーとして赴任されました。

現在の研究室の人員はNCCから異動してきた6名と、企業からの出向者の方1名の計7名です。6名の内訳は前佛先生、ポスドク2名、テクニシャン2名、と私という構成です。基本的にテクニシャンは前佛先生の研究の実験を行い、ポスドクはそれぞれ自分の研究テーマの実験を

行っています。私自身は勉強もかねて、ポスドクの実験のお手伝いもさせて頂いています。朝の出勤時間は7時半から9時、夜の退勤時間は17時半から21時頃と人によってまちまちです。前佛先生やポスドクは土日も出てきていることがよくあります。

火曜日と金曜日の9時から研究進捗報告（Research in progress略して「リサプロ」と呼んでいます）があります。火曜はポスドクと私の3名全員が5～10分以内でスライドを用いて研究進捗報告を行います。金曜日はテクニシャンも交えて、まず10分程度で抄読会を行い、その後ポスドクと私の3名のうち担当の1名が15分程度で研究進捗報告を行います。研究や実験について前佛先生と直接の相談するのは多くがこの場で行われます。前佛先生は、やはり元々外科の先生であり、生研究進捗報告の緊張感は大学病院のカンファレンスと近いものがあります…。

私に与えられたテーマは「エストロゲン感受性陽性の乳癌に対し、Ki67をサロゲートマーカーとして、CYP2D6以外のタモキシフェンの効果予測因子を検索すること」です。タモキシフェンはプロドラッグであり、活性本体であるエンドキシフェンに代謝され抗エストロゲン作用を示し



研究室のスタッフ1同
前列中央が前佛先生、後列左端が筆者

ます。したがって、タモキシフェンからエンドキシフェンの生成に関わる代謝酵素の活性が低い人は、エンドキシフェンの産生量が少ないため、治療効果が得られない可能性があることが推測されます。代表的な代謝酵素であるCYP2D6については遺伝子多型と効果の関係の研究報告が既に行われており、私が研究しているのはCYP2D6以外の効果予測因子の検索と同定です。研究には遺伝学、統計学の知識が必要であり、文献は英語がほとんどです。どれも苦手な私は研究と並行して学習しています。

個々の患者さんの遺伝情報を解析し、疾患のリスク、薬剤に対する副作用のリスク、あるいは薬剤感受性を予想して治療に反映させていくことは臨床現場への導入が始まっています。自分の研究でもこれらに貢献できるよう精進していきたいと思います。

最後になりましたが、このような貴重な経験を得る機会を与えて下さった遠藤教授をはじめ、医局員の先生方、ならびに同門会の先生方には心から感謝を申し上げます。



がん研有明病院、左手が病院、右手の背の低い建物が研究所

諏訪 雄亮 (平成19年卒)

今回臨床外科学会の国内研修制度を利用して京都大学 消化管外科で2016年6月27日から7月3日の1週間研修をさせていただきました。

京都大学といえば歴史のある日本で指折りの大学、また消化管外科は坂井教授を中心に腹腔鏡手術および臨床研究、基礎研究と多分野で全国的に消化管外科の中心的存在であるという印象であった。研修開始の前日夜に梅雨の京都に到着した。京都の医療について前もって少し調べたところ、今まで無知であったが京都大学よりさらに京都府立医科大学の方が歴史が深いことを知った。京都大学の医学部の設立が1899年（明治32年）であるため、京都の医療の歴史の深さに驚かされた。研修初日病院に到着するとまず大学病院の大きさに圧倒された。病棟だけで4つの棟があり病床数は1121床、手術室は16室とのことであった。その中で今回研修させて頂いた消化管外科は2010年に開設された積貞棟の中に病棟および医局があった。積貞棟は地上8階地下1階の施設は清潔でなにより広々していた。積貞という名前に興味をもち調べたところ、京都に本社を持つ任天堂の前取締役 山内溥氏の寄付によってがん診療の充実のために建てられた病棟だということがわかった。京都大学の地域に根付いた医療と、偉人の存在に感激した。

今回貴大学の消化管外科を研修先として選択させていただいた目的は腹腔鏡手術にあった。特に下部消化管分野において腹腔鏡手術は当院でも積極に行っているが、今まで他施設での腹腔鏡手術をじっくり直接見せて頂ける機会はあまりなかった。1週間という短い期間であったが直接他施設での腹腔鏡手術を見学させて頂くことが目的であった。今までは当院または当院関連施設での腹腔鏡手術の経験のみで、他施設での手術を直接見学する機会はほとんどなかったため、身内にはない新しい発見を求めて希望させて頂いた。もう一つは当院でも導入したロボット支援下大腸手術の見学であったが、今回の研修では症例に恵まれずこの目的は残念ながら果たせなかった。もう一つは他大学の医局の雰囲気を味わう事であった。もちろん1週間で外様の私ができることは少ないとは思っていたが、他大学の医局に足を踏み入れる機会は研修医以来無かったため、自分の医局、自分の将来を考えるのに参考になることがあるのでは考えていた。

まず初日の朝から驚いたことがあった。坂井教授は毎日のように1人で病棟の患者さんのところに出向き回診されている様で、患者さんからとても近い存在である

とに驚いた。またベッドサイドでの学生教育も熱心に行われており、教授回診という形ではなくベッドサイドラーニングを患者さんのところに学生とともに自ら出向き行っていた。京都大学の教授という勝手な私のイメージをいきなり打ち破られ坂井教授の人間性に感激した。

手術は1週間で腹腔鏡下結腸右半切除術、腹腔鏡下S状結腸切除術等下部消化管手術5例、上部消化管手術は腹腔鏡下胃全摘術を見学させていただいた。まずすべてが腹腔鏡手術であり、術前カンファレンスでもそれが当たり前というまさに腹腔鏡手術の専門施設であることを改めて実感させられた。下部消化管分野では内視鏡外科学会技術認定医が4名在籍されているが、多種多様な手法ではなく手術は術者によらず定型化され行われていることが印象的であった。超音波凝固切開装置は何れもソノサージを使用されており、理由は使い勝手に加えリユース可能というコスト面も考慮しているとのことであった。日本でも指折りの大学病院でもコストを意識されていることがとても印象的でまた意外であった。

期間中いくつかのカンファレンスにも、術前カンファレンスや臓器別の他科との合同カンファレンス等に参加させて頂いたが印象は時間がすべて1時間前後と短いことであった。ただ内容は充実しており各症例に対し必要な議論がされ、主治医が治療方針や患者さんの希望を明確に示し、教授や他医師からの的確な指摘が治療方針に加えられるという理想的な形であった。このようなカン



ファレンスが行えるのは準備が十分であることに加え、各チームでの治療方針が明確であること、また臓器別に細分化されている中で他科の同領域の医師のとの関係が強く積極的に議論に加わっていることが印象的であり、効率的であると感じた。

現代は御高名な先生の腹腔鏡手術の動画はDVDやインターネット等でも公開されており、手術を比較的容易に勉強することができる。ただ腹腔鏡手術の内容以外に、手術の準備や、治療方針の決め方、術中のトラブル対処法、癌治療への考え方などこれらではわからないことは数多くある。じっくり1週間見学させていただくことで

自分のこれまで経験してきたものとは違う環境でのがん治療を経験させて頂き、本当に刺激的な1週間であった研修させていただいた事は京都大学 消化管外科のほんの一部であると思うが、今後の自分の将来、また自分の医局の将来に有意義であったことは間違いない。

京都大学消化管外科 坂井教授や医局員の皆様、秘書の方々に事前から準備して頂き温かく受け入れて頂き、本当に充実した1週間となり心から感謝いたします。また今回のような機会を与えてくださった日本臨床外科学会国内研修委員会に御礼申し上げます。

