



ハーバード大学医学部外科学研究所（留学記）

高田, 壮豊

(Citation)

神戸大学医学部神緑会学術誌, 14:149-152

(Issue Date)

1998-08

(Resource Type)

departmental bulletin paper

(Version)

Version of Record

(JaLCD0I)

<https://doi.org/10.24546/81007577>

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/81007577>



留学記——

ハーバード大学医学部外科学研究所

国立明石病院外科 高田 壮 豊 (平元年卒)

1994年10月から1997年5月まで米国マサチューセッツ州ボストンにあるハーバード大学医学部の外科学研究所、同大学付属 Brigham & Women's 病院外科に研究員 (Research fellow) として勤務した。

I. 動 機

学生の頃から漠然とアメリカに留学したいと言う気持ちがあったと思う。学生時代の教養2年の夏休みを利用して渡米し、ハーバードの夏期コースで英語を受講していた折りに、ハーバードを初めジョン・ホプキンスやペンシルバニア大学医学部を見て、こうした所で医学研究が行えれば良からうにと考えていた。帰国してからも英語に関しては身を入れて学習を重ね、また ESS でも活動した。研修医時代も時間を見つけて

は三宮の英会話教室に通って会話は維持していた。

基礎配で出入りしていた関係もあり大学院の副科目で免疫学を修めた。第一外科に戻ってからは、癌の転移浸潤機構を中心に腫瘍免疫を行った。論文も幾らか発表し、基礎免疫から腫瘍免疫の積み上げが出来たと考え、外科に必要とされるもう一つの柱を持つべく、移植免疫を修めようと決意した。第一外科大学院の時代に2年間出向していた免疫学教室の助手でおられた小泉民雄先生 (55年卒) がボストン大学医学部に留学されていた時、向こうで知り合った御友人がハーバードの外科におられ、良かったと言ったから君もアプライしてみてもとのアドバイスを戴いた。そこで、論文にある住所を頼りに慢性拒絶反応の権威であるハーバード大のティルニー教授の所に手紙を履歴書や自分



Nicholas L. Tilney, John A. Mannick, Moriatsu Takada, Michael J. Zinner

(写真1) John A. Mannick Award 受賞時。左から、ボスの Nick Tilney 教授、JA Mannick 教授、筆者、外科総教授の Michael J. Zinner 教授。

の論文の別刷などと共に送付した。しかし、楽しみにしていた返事は、現在は研究費も余裕もないので、来年か来々年でも気があったらまた当たってみてくれという内容であった。

翌年、再び手紙を書き、年も明け、忘れた頃の94年の2月になって、いきなり自宅に電話があった。質問項目は3つ。まず、現在のフェローと同様に1年目は給料は出せない（2年目から年 \$27,000の給料を支給）、二つ目は英語。最後は研究の技術（何ができるか）であった。折しも、学位審査も終了し、大学院出張していた時で、4月からの病院出張の前でバタバタしていたので、半年後の10月からという事にしてもらった。その日から、1年めの滞在費を貯蓄し始めた。実験技術に関しては、手紙で自分は免疫学と分子生物学的手法の強いバックグラウンドを持っていると強調しすぎたためか、そんな高尚なことは今はうちでは出来ないがよいかという気遣いも戴いた。漸くして、2年越しのアプライでやっと渡米するに到った。

II. 研究室

行った先の外科学研究所 というのは由緒正しい研究室だそうで、初代所長が世界で初めて腎移植をおこなってノーベル賞をもらった外科のジョセフ・E・ミューレイ教授で、現所長はボスのニコラス・L・ティルニー教授で2代目に当たる。また、ブリガム病院は外科の分野では世界一流で全米でも最も評価が高いようである。脳外科医のハーベイ・クッシング博士や卵巣腫瘍のジョン・ホーマンス博士などが有名で、ラボの廊下の壁に銅製のパネルがあった。ミューレイ教授の写真は廊下に幾つか飾ってあって、あのDNAモデルで有名なワトソン・クリックのワトソン博士と国立アカデミーで仲良く一緒に写っている写真もあった。ティルニー教授はフランシス・D・モーア外科教授なんて肩書きがついているなどいぶかしく思っていたが、Chairと呼ばれる名誉あるポジションらしい。そのモーアがタイムズ誌の表紙にオベ着で載っているのも額に入れて飾ってある。若くしてハーバードの外科の教授になったボスも今や大御所で、「雑誌 Transplantation の Editorial Board に載っているからいいのだろう」とアプライした私であったが、他に幾つもの雑誌の編集委員をこなし、講演やグラントの陳情やらでアメリカ国内・外国へと忙しく、加えてブリガムで腎移植のオベをこなし多忙を極めておられた。

III. 研究生活

研究自体では、期待とは裏腹に向こうに行ってから
の失望は大きかった。最初は、正直言って、帰ろうか、

それとも別の施設へ移ろうかとも考えた。施設が、前世紀的で何をするにも、不自由な状態であったからである。錆びて蒸気の吹き出す壊れかけの滅菌器、他から貰ってきた中古の吸光度計（これすら最初は無く余所で借りていた）、30年は経っているであろう切れの悪いクライオスタット、これらで良くやっているなど思われる状況であった。一つ救いがあるとすれば、動物実験施設が広がったこと位であった。人に相談したりもしたが、まあ1年様子を見て、その時点で他に代わることも考えたら良からうとの事。それからの一年は、つらい日々であった。企画を持っていっても、「難しすぎる、ここでは出来ない」と相手にして貰えないし、第一外科にいた頃は自由に出来た研究も、試薬一つ買って貰うのもままならない状況だった。お互いに募っていた不信感。日本での業績なんか全く関係なく、要するにまだ信用がないのだ。向こうも貴重な研究費を無駄にされてはと慎重だったのだろうと思う。少しそれるが、留学には3通りある。一番優遇されているのが給料も研究費も出る場合。その次が、給料は出ないが研究費は出してくれる場合。ドイツ政府から奨学金を受けて来ているドイツ人が多かったが、国としての施策で自前で人材を育てるより積極的に外国に出して育ったのを国内で使う方が安く上がるという考えらしい。そして最後が、スペースのみ貸してくれる場合で給料も研究費も自前、つまり、ラボにお金（消耗品など）を払わなければならない。

さて、Molecular Biology の必要性をなかなか理解して貰えなかったにも関わらず、幸運だったのは、ハーバードの医学生で生化学でPhDを取っている子が入りしてきて（現小児科医）、保守的な教授もやっとその重い腰をあげ、分子生物学的解析法に投資を始めた。ただ、RT-PCRをやるだけだったのだが、そこから苦勞の始まりであった。彼等には一端、事を始める



(写真2) Upjohn/Pharmacia Trauma Research Competitionで発表後の質疑応答で。右は、司会の血管外科のHerbert B. Hechtman教授。

とある程度投資しなければ成果が得られないのだという事が分かっていなかった。各反応の全ての段階の試薬がそろって初めてデータが出るのに、途中のDNAポリメラーゼが無くなったのに、この前買ったばかりだ、いやそれはRNaseです、と言っても埒があかない。今月は既にこれこれの研究費を使ってしまっているから来月にしなさいと言われる始末。新規の事をやり始めるのは、並大抵のことでは無かった。彼女の苦勞もあって、データが出始めグラントも通る様になって、やっとスムーズに事が進み出した。

第一外科で研究している頃、先に述べた様に、膀胱転移機構をCA19-9即ちSialyl Lewis Aの接着相手であるE-selectinの研究をしていた関係もあり、E-selectinと虚血との関係を、これと結合するPSGLと言う新しい物質を隣の研究所から貰ってやりだした。虚血再灌流傷害は、移植時の急性拒絶反応、晩発して起こる慢性拒絶反応の重要な因子である。折しも雑誌Lancetに、臓器が虚血を経験するだけで、虚血自体がMolecular Switchとなって色々な反応が起こるという記事が載っていて、外科と虚血というのは、切っても切れない関係であるので、面白いかと思ってやってみた。虚血再灌流後に好中球だけでなくT細胞も浸潤してくる事から、T cell アナジ-の状況を副刺激伝達系をCTLA4-Igというものでブロックして作る事を、内科のグループと共同で始めたりもした。これらの成果は、J. Clin. Invest. に発表した。こうした過程で、企業のプロの科学者や内科の連中と、各々興味が異なる中、渡り合っていく内に、色々と得るものがあった。

もう一つ3年めには脳死の研究をした。生体移植に比し死体臓器移植の方が成績が悪いという臨床上のデータが知られている。配偶者などHLAが必ずしもマッチしていなくても新鮮な活きの良いものの方が、HLAがマッチしている傷んだものより良いのである。それは何故だ、というのがボスの問いであった。さて、誰もやっていない、試行錯誤が始まった。頭に注射器でブスッと生食でも打つか、と他人事の様ないい加減なボスのアドバイス。それだったら再現性は難しいし、注射孔から漏れるし出血もしますよと私。頸部の血管を全部括っても脳死にはならない、脊髄動脈までは括れない。まずは、調べ尽くして、ベルギーの麻酔科か何か、脳死時の血圧など生理を調べているのを幸いにも見つけた。バルーンを使うといいらしい。ボスに言って、病院でAVシャントが詰まった時掃除するカテーテルをくすねてきて貰う。脳死になると自発呼吸が無くなるので動物用のレスピレーターも必要だ。聞けば、地下の外傷外科の連中が持っているそうだ。頼んで、もう使っていない中古のやつを、棚からひっば

り出してきて貰って借りてくる。

さあ、ここからだ。病院出張中の慢性硬膜下血腫のオペを思い出してラットの開頭術を始める。勿論パールみたいなものはなく、ピンク針と鉗で器用に三角に頭蓋骨に孔を開ける。何が役に立つかわからないものだ。Forgatyを入れて急激に膨らませると、心臓は動いているが脳ヘルニアで呼吸が止まり、脳死の出来上がり。近所の小児病院の神経内科の研究室へ行き、脳波を測らせてもらおうと確かにフラットだ、OK。調べてみると、どうやら脳死だけで臓器中のサイトカインやMHCやら上がるようだ。下肢の血管を縛って虚血にしたり、SMAを縛ってイレウスにしても、何も変化がないのだ。ショックのためかと出血性ショックで低血圧の状態をfemoralから血液を抜きながら維持し調べたが、何も無い。脳死特有の物が作られるようだ。それでは、脳死と正常ラットの動静脈をチューブで交差循環させてみると、正常の方でもサイトカインが上がるのではないか。血液中に何かあるみたいだ。脳死ラットの血液を分離して血清を正常ラットに注射したら、これも上昇する。どうやら、血清中に何かファクターがあるようだ。薬を脳死ラットに注射し免疫寛容を導入したら、治まった。ならば、脾摘をすれば、おお、上がってこないぞ。脳死による臓器の損傷は、ドナーをCTLA4-Igなどで免疫機能をアナジ-状態にすれば、防げるのだ。臓器バンクで期限切れのために、せっかくの臓器が、実に6-7割もが捨てられている現状から、何とかしてこれらを使えるようにならないかという声に答えるべく始めたが、一つの方向性を示せたと思う。移植前臓器治療……FDAに申請した、先のPSGLも生身の人間に投与する薬品としてではなく、移植前に臓器へ施すデバイスとしてならOKと回答があったとの事、すぐ応用される所が、アメリカの良いところでもある。

IV. 研究環境

ハーバード近辺では医学の最新情報が簡単に得ることが出来る。毎日どこかでノーベル賞級の人や超最新のデータの講演が無償でしかも軽食ドリンク付き(ドーナツとコーヒー・紅茶)で聴ける。また、有名な人達もボストン近郊に集中しているようだ(ボストン学派と呼ばれる)。この辺りの常識が広まって世界の常識となる感があり、驚かされる。特に、学会に出かけた時にそう感じた。また、彼等にとっても共同研究がやり易いなどのメリットもあるようだ。「情報を制する者は…」という言葉があるが、良い講演があっても東京まではなかなか行けなくて断念したり、行けても精々京都までであったことを思い返してみると、

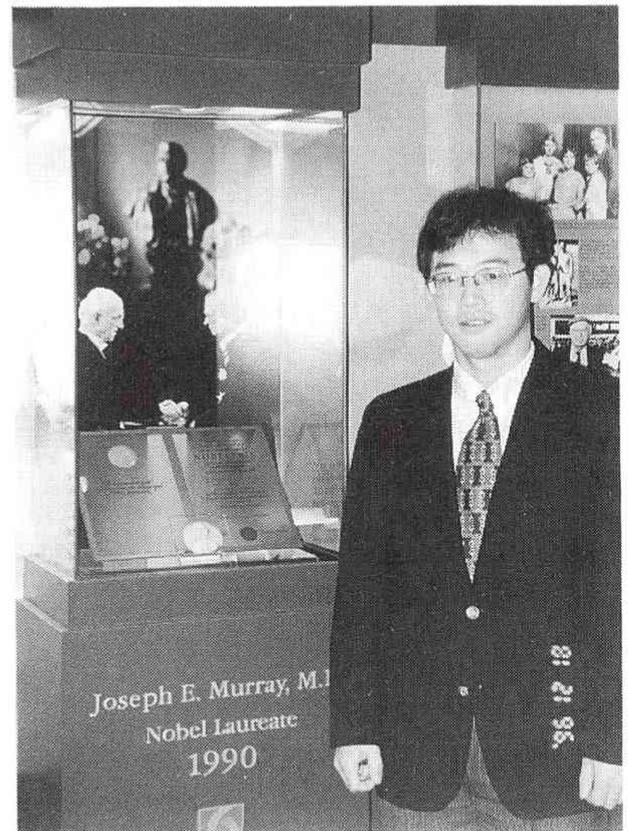
その便利さは否めない。かのボスも各地の講演で仕入れて来た情報や、ボスの所に寄稿してきた論文や抄録のコピーを持って来てくれるので、日本に居て得る情報とはソースの質(新しさ)・量ともに大きく異なる。

先輩研究員の話によれば、ハーバードの外科で給料を出しているのはうち位なものだそうで(現に隣のラボではアメリカ人でも出ていなかった)、古いラボではあったがそういう所はよかった。フェローの教育にも熱心で、夏に自分への投資だと思って11年ぶりにハーバード大学の夏期コースで英語の勉強に行くことにし、夕方仕事が終わってからライティングのクラスに通ったら、「領収書を持って来なさい、費用を出してあげるから」と言われ、他のラボの日本人の先生の話でも、こういうラボはなかなかないとの事、誠に有り難い。先輩も表計算ソフトのExcelの講習会に自分で行っていたらしいが、費用を出してあげると言われたらしい。「それなら、試薬をけちるなよ!」とぼやいていた。

振り返ってみれば、過去は美化されるものであるから、良かったかなと思うこともある。これらの仕事で、96年の国際移植学会で抄録審査でベスト10に入り Young Investigators Award を受賞し、97年の米国移植外科学会でも Young Investigators Award, ハーバード内でも、94年の外科学会会長を務めた John A. Mannick の名を冠した John A. Mannick Award を頂戴し(写真1)、97年には Upjohn/Pharmacia Trauma Research Competition で予想外にも一位に入賞した(写真2)。“You always win!”とボスに褒めそやされる反面、同僚のやっかみに悩む事もあった。そういう晴れやかな側面とは別に、一旦信頼関係が築ければ自由にやれたとはいえ、当初の苦悩、あの頃は今の様にグラントが豊潤でなくラボの経営も考えなければならなかったことも理解できるが、もう一度行きたいかと問われたら、答えはノーである。これが、正直な所だろ

うか。今となっては、むしろその苦勞したというのが自分にプラスだったかも知れないと思う。

「居心地が良くなってきたら、そこで得られるものはもうないから、よそに移る時だよ」と免疫の教授が言っていた。盗める物はもう無いと、慌てて帰る事にした。まあ、自分なりに良しとするか、遠い将来無駄では無かったと思うこともあるだろうと、自分に言い聞かせて、臨床医として奔走する日々である。



(写真3) Surgical Research Lab の初代所長、Joseph E. Murray のノーベル賞受賞記念パネルの前で。後ろのガラスケースの中にあるのが、黄金のメダル。