

スタンフォード大学でのポスドク生活

澤田 博文

三重大学大学院・医学系研究科 麻酔集中治療学・助教

Keywords: pulmonary hypertension, basic research, report,

はじめに

2007年8月から2010年10月まで、小児循環器学会学術委員会推薦を頂き、スタンフォード大学小児科循環器部門 Marlene Rabinovitch 教授の研究室にて、肺高血圧の血管病変の基礎研究のためポストドクトラルフェロー（ポスドク）として留学させていただきました。留学中の研究環境や成果について報告します。

留学までの経緯

三重大学関連施設での小児科研修の後、国立循環器病センター小児科で3年間のレジデントを修了し、1999年、三重大学に戻り、肺高血圧の基礎研究を始めさせていただきました。ラット肺高血圧モデルを用いて、病変形成において、炎症機序を司る転写因子 NF- κ B の役割に関する研究で学位を取得しました。(Sawada H, Chest 2007) これら研究の指導者が、三重大学麻酔集中治療学・

丸山一男教授，小児科学・三谷義英准教授であり，かつて Rabinovitch 教授の教えを受けられた，両先生のご紹介を頂き，小児循環器学会学術委員会からも推薦していただけることになり，小児循環器医であり，世界屈指の肺高血圧の研究者である Rabinovitch 教授の研究室に，ポスドクとして応募しました。

研究環境とプロジェクトの進み方

受け入れが決まり，渡米した 2007 年は，Rabinovitch 教授が，トロント小児病院からスタンフォード大学に移動され数年経過した頃でした。彼女のラボがスタンフォードに移動してから，日本人研究者は私が初めてでありました。ポスドクや学生の出身は，米国，フランス，フィンランド，韓国，中国，台湾，ドイツなどで米国人も移民系アメリカ人が多く共通言語は、『第 2 言語としての英語』で，特にはじめの数ヶ月は，コミュニケーションに大変苦勞しました。Rabinovitch 教授とのディスカッションは，隔週で，1 対 1 で行われます。そして，約 2 か月に 1 回は，ラボミーティングでの発表を担当します。さらに，約 3 か月に 1 回はジャーナルクラブで，最新の論文を紹介する任を与えられます。1 対 1 のディスカッションでは，十分に解析された実験データとその解釈，次のプランを毎回提示せねばならず，非常に骨が折れました。ラボミーティングは，毎週月曜朝に開かれ，包括的，系統的に，プロジェクトの背景，仮説，方法，結果，解釈とプランを約 90 分間プレゼンします。いずれも，討論は徹底的で，いいデータを出し，『Great!』といわれることもあれば，理解しかねる仮説，筋の通らない結果をプレゼンし，厳しい言葉を浴び，とぼとぼプレゼンを終えるということも多々ありました。しかし，これらの機会は，論理的な思考や効果的なプレゼンテーションをする上で，最高のトレーニングの場であったと確信しています。

プロジェクト：骨形成因子受容体 (BMP2) と炎症の関連

渡米後まず与えられたプロジェクトは，ある転写因子の血管内皮での標的を探すことと，その転写因子の血管内皮特異的ノックアウトマウスの表現形解析でありました。そのプロジェクトには，半年ほど取り組み，結果は興味深いも

のでしたが、論文にはまとめられずラボノートの中で眠りにつきました。しばらくして、Rabinovitch 教授から『What do you want to do for next two or three years?』と尋ねられ、血管炎症に興味を持っておりましたので、『I want to relate vascular inflammation to BMPR2 mutation in the context of pulmonary arterial hypertension.』と答えました。このフレーズは今でもよく覚えています。前述のプロジェクトを進める過程で、GM-CSF が、血管内皮で、非常に興味深い制御を受けていることが判明しておりましたので、GM-CSF の役割に的を絞り *in vitro* と *in vivo* さらに IPAH 患者肺を用いて解析し論文にまとめました。

肺移植時に摘出された臨床検体を扱うプロジェクト

渡米直後から、全米規模で、PAH 移植摘出肺を統一プロトコールで処理し、研究試料として利用するネットワーク (Pulmonary Hypertension Breakthrough Initiative : PHBI) が稼働しはじめました。全米 10 か所程度の移植施設、研究施設が参加し、摘出肺を数カ所の研究施設に送付し、組織保存、細胞培養を行い、それぞれの研究プロジェクトで利用するというものです。コントロールには移植に使われなかったドナー肺を使います。スタンフォードで移植が行われた時は、ポスドク 3-4 人で、半日かかりで組織を処理し、参加施設に送付します。逆に、他施設で移植が行われたときは、培養液につけられた肺組織が遠くは東海岸から FedEx で送られてきます。IPAH のような稀少な疾患の組織を、共有し研究資源として利用するシステムは、極めて合理的であり、実際、自分の研究をすすめる際も存分に活用させていただきました。このような、貴重な研究資源を得る機会に恵まれたことは、大変幸運でありました。

研究成果の発表

これらの過程を経て、研究成果は、2009 年 American Thoracic Society と American Heart Association (AHA) で発表しました。また、2011 年には AHA において Cournand and Comroe Young Investigator Prize Finalist として発表し、審査の結果、First Prize を受賞することができました。心臓カテーテル法の開発者で Nobel 賞受賞者である Cournand と呼吸循環生理学の高名な指導

者である Comroe の名を冠したこの賞は、肺高血圧と集中治療分野の研究者毎年 1 名に授与され、応募者の経歴、指導者からの評価、提出した論文の内容、AHA での口演発表から審査されます。受賞対象となった GM-CSF に関する研究については、現在、投稿中ではありますが、他に共著者としてはこれまでに 6 編の論文を出版することができました。

結語

今回の米国での研究を通じ、他では得難い、非常に貴重な経験を積ませていただくことができました。推薦をいただいた、小児循環器学会学術委員会の先生方に深謝いたします。また、これまで、小児循環器レジデント、肺高血圧研究、そして米国留学の期間を通じ、ご指導ご支援いただきました先生方に感謝申し上げます。



Fig. 1

(A) スタンフォード大学 キャンパスのランドマークであるフーバータワーからメディカルセンター方面を眺める。

(B) スタンフォード大学で移植時に摘出された肺組織。この後、複数にカットし、処理後、PHBIネットワークを通して各施設に送付される。

(C) IPAH 患者にみられた血管病変。組織学的解析のほか、血管内皮細胞、平滑筋細胞を分離培養し研究に利用でき、また臨床データも得ることができるシステムとなっている。

(D) 毎年、夏に催されるピクニックにて Rabinovitch ラボのメンバーで撮影。後ろは太平洋。前列のジャケットの女性が Rabinovitch 教授。隣はご主人の Bland 教授（新生児学）。

(E) 2011 年 American Heart Association Scientific Session（フロリダ州オーランド）にて Young Investigator Prize 授賞式で他の finalist と撮影。右から 2 人目が筆者。