

フィラデルフィア小児病院研究所での研修を終えて

三重大学医学部・医学系研究科チーム

下條 尚志

nshimojo@doc.medic.mie-u.ac.jp

1. はじめに

私は 2011 年 11 月 7 日から 22 日の期間、アメリカ合衆国ペンシルバニア州にあるペンシルバニア大学提携病院、フィラデルフィア小児病院 (CHOP) 研究所で研修した。この Human genetics laboratory、Cytogenetics laboratory、Cancer cytogenetics laboratory にて染色体の解析方法を学び、そして海外の研究室の雰囲気を体験してきた。

2. 研究所の紹介

CHOP はその名の通り小児科のみに特化した大きな病院で、アメリカのニュースによると、この病院の全米におけるランキングは No. 2、しかしながら定評としては全米 No.1 と言われている。したがって、各地から様々な疾患を持った患者さんが質の高い治療を求めに CHOP へ来院する。CHOP 研究所はその付属研究所ということもあり、その患者さんの血液など非常に貴重な臨床サンプルが手に入りやすく、すぐに研究へと実行できるため貴重ともいえる検体の回収で苦労はあまりない。



写真1(左)CHOP、(右)CHOP研究所(Abramson Research Center)

3. 先方とのやり取り

まず受け入れが可能かを CHOP 研究所の Human Genetics のボスである Dr. Emanuel にメールで打診したところ、お給料は出ないけどそれでもいいなら来ていいですよとメールを頂いた。御礼のメールをしたところ、次に僕が怪しくない人物かどうかを確かめるためか、推薦状と履歴書を送ってくれと言われた。推薦状の内容は自分で書き、後程、医学部長の自筆のサインをいただいた。履歴書に関しては日本とは違い、これといった形式があるわけではなく、ある程度は自由に書いていいので少し驚いた。これらを準備してメールで添付して数日後、受け入れ許可が下りたので一安心した。

4. 研修

私が所属する三重大学医学部の研究室ではある程度のことは実験可能であるが、染色体自体の研究はほとんど行われていない。また、将来的に扱う可能性もあるので、当研究分野の研究室を希望した。わたしにとって未知なる領域を研究するラボで、かつ英語でやり取りしなければならないため、かなりの不安を抱きながら渡米した。

染色体は生物が生きていくうえで必要な遺伝子がセットとして挿入されているもので、ほとんどの細胞で同じ遺伝子の暗号を持った染色体をもっており、お父さんとお母さんの染色体から一本ずつ子供に与えられる。その染色体に異常があれば、先天性の疾患につながる可能性がある。あと、白血病の中にも、生まれた後に 2 本の異なる染色体の一部が切れて、互いとは別の染色体と結合してしまう (染色体の転座)。こういった異常は生命に危険を生じることもあるため、その異常のメカニズムを解明する研究は非常に重要なのである。

到着した翌日、研究室の教授に会う前に、朝 9 時から Genetics Rounds という遺伝子関連のラボの中

心とした発表会に参加した。今回は遺伝病疾患を持つ患者さんの討論であった。次に 10 時から受け入れに関する書類を当研究室で仕上げ、11 時に研修先の教授である Dr. Emanuel と初対面。見た目は非常に若くみえたが、年齢は 70 歳前後らしく、それでも現役だという。すごい！の一言だ。私が何をしたいかなど 30 分ほど話をして日本文化であるお土産をわたした。研修の希望をメールで伝えていたが、実際は訪問後に何をしたいかを決めたかったので 1 日は研究室の論文を読んだり、ほかのラボでやっている私にとって面白そうな解析手法などがあれば頼みに行っていた。幸いにも隣のラボも同じようなことをやっており、日本人の研究者の方がいたり、日本語を少し勉強している Dr. Conlin と話すことができ、すぐに研究内容を理解することができた。Dr. Emanuel の了承のもと、受け入れ先では多重連鎖反応依存性プローブ増幅法 (MLPA) という方法を学び、また、他のラボでは、私自身の血液を採ってもらい、それをサンプルとして蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH) や G-band といった解析を行うことができた。

5. 学んだ実験手法

・ MLPA 法

1 組の DNA に結合する短い相補型の DNA 配列を用い、1 サンプルで様々な領域の PCR を行うことが可能である。増幅産物をシーケンサーで分離し、各増幅断片が示すピーク面積値を、それぞれのコントロールデータと比較し、ターゲット領域の数的変化を検出することで異常かを確認する。

・ G-band 分染法

一般の染色体分析ではサンプルを G-Band 分染法によって染色し、顕微鏡下及び写真撮影で確認する。顕微鏡下では染色体数や比較的大きな染色体構造異常のチェックが行われる。その後、大きい順から 1 番と割り振られており、並べ方は国際規約に則っている。

・ FISH

蛍光物質や酵素などで標識したオリゴヌクレオチドプローブを用い、目的の遺伝子とハイブリダイゼーションさせ蛍光顕微鏡で検出する手法である。医学分野等では遺伝子のマッピングや染色体異常の検出などで用いられている。

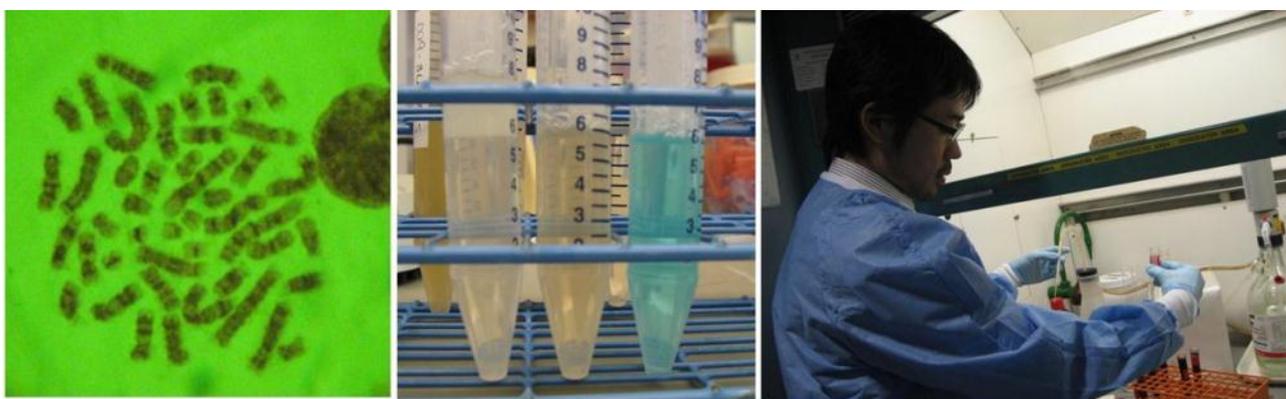


写真2(左)G-bandingにより確認できた筆者の染色体。(中央)MLPAを行うための子供の唾液。右端の検体は子供が青い飴をなめた後に採取したもの。多検体と色が異なる。(右)実験操作中の筆者

6. ミーティングへの参加

ラボミーティングは毎週木曜に 1 時間半ぐらいかけて行われる。研修 3 日目にして 1 回目のミーティングに参加したが、討論していることの 1/3 も理解できなかった。とにかく早口に聞こえ、会話についていけない。そして当然の如く僕の順番もなくミーティングは終了。これは大変なところに来たぞと感じた。一番肝である討論ができないので、言葉の壁はこんなにもぶ厚いのかとつくづく感じた日であった。

そして、さらに 1 週間後のミーティング、来日後 10 日経過したのももしかしたら僕の出番もあるかなと思って、ここに来てから何をしたかを少しだけ文章にしたためて準備して挑んだ。そうしたら案の定、5 人中 4 番目に「Naoshi! Anything?」と Dr. Emanuel が聞いてきたので、以下のことを発表した。

「皆様のおかげで素晴らしい 3 つの研究室にて FISH、G-banding、Karyotype、MLPA の実験手法を学ぶことができました。特に G-banding、Karyotype、MLPA に関しては自分の血液、唾液サンプルを使って実際に手を動かすことができ、本当に素晴らしい時間を過ごしています。」と伝えた。すると Dr. Emanuel が「あなたの染色体は正常通りあったの?」と聞かれたので、「たぶん、46 本あったと思いま

す」と伝えたら、「たぶん」という言葉でツボにはまったのか皆が笑ってくれた。そこで「私の染色体を確認したところ、X染色体とY染色体らしきものが確認できたので、僕が男であることを再認識でき、安心しました。」とさらに伝えたところ、追い打ちをかけたのか一同大爆笑してくれた。ツボの位置、タイミングは今でも理解できないが、このとき、少しだけ肩の荷が下りたような気がした。

ミーティングで印象的だったのが、非常に和気藹々として話しやすい雰囲気であったこと、そして何よりボスである **Dr. Emanuel** から発せられる言葉である。良い結果が出たり、研究員やポストドクが討論でいいことを言うたびに「**Interesting!**」、「**Amazing!**」、「**excellent!**」など日本の打ち合わせではあまり聞いたことがないような言葉が次々と出てきた。しかし別の機会で日本人の研究員に話を聞いた時、この「褒めちぎり」の真相はなるほどと感じた。実は博士号を取得したポストドクや研究員は研究しながらPIになるための講義があるらしい。ちなみにPIとは研究室の運営責任者 (**Principle Investigator, PI**) であり、日本では教授や助教などと呼ばれているが少し雰囲気は異なる。自分で研究費や給料を獲得し、かつヒトを雇うことができる人物である。われわれ技術職員のように永久職ではなく、PIの研究費からお給料がでる仕組みである。彼らからしてみればいわば「将来なりたい職種」である。その内容を少し聞いたのだが、「些細なことでも部下、後輩が良い結果を出したり、良い考察ができれば必ず褒めろ。また、もし注意しなければならぬときは、その前に3回は褒めろ」と教えられているらしい。また注意するときは絶対に感情に出さず、冷静にかつ簡潔に伝えよう、とも聞いた。たしかに、3研究室のPIを知っている人から、「ボスは感情で怒らないよ。冷静に悪いことを伝えているよ」と言っていた。そういえば14日間 **Dr. Emanuel** を観察したが、一回も怒らなかった。私もそんな器があるとしたなら、ぜひ実践してみようと思った。

7. 日本人PI、ポストドク、研究員との出会い

日本人PIである **Orthopedic Surgery** 所属で統括責任者である岩本先生にもお会いでき、お昼ご飯をごちそうになりながら研究内容を伺い、ラボ見学もさせていただいた。印象的なのは、研究内容を非常に楽しそうに説明していただいたことである。また、泉先生、渡邊先生、滝沢先生など同世代の方が日本から海外へ渡り、単身で研究に邁進している姿を見ると私も日本でもっと頑張らないといけなくて痛切に感じた。

8. 先方へのお土産

どれだけ多くの方にお世話になるかわからなかったのも、とにかくたくさん数をもっていけるものを探していたところ、製薬会社からよくいただくマルチカラーのボールペンを差し上げた。日本でいろいろな方のご協力のもと、100本以上集ったが、実はこの多色ボールペン、何を隠そうアメリカにはほとんどないらしく、受け取ってくれた皆さんはとても喜んで見えた。また、針なしホッチキスなど日本の最新の文具はアメリカ人にとって、大変興味深いようだ。

9. 謝辞

本当に不慣れで変な英会話にもかかわらず、皆様じっくり耳を傾けてくれて、しかもわかりやすくゆっくり話していただき、本当にいろいろな方にお世話になった。**Human genetics lab** の教授である **Beverly S. Emanuel** 博士には **Colleen** には血液と唾液からのDNA抽出とMLPAをご教授いただいた。**Cytogenetics lab** の教授である **Nancy Spinner** 博士には立ち入り許可と手技の習得の手配、**Latricia** にはG-bandを手取り足取りご教授いただいた。**Brian** と **Dr. Conlin** は気さくに話しかけていただいた。**Cancer cytogenetics lab** の教授である **Jennifer J. Morrisette** 博士には立ち入り許可と手技の習得の手配、**Dr. Vania Aikawa** にはFISH法の手技を手取り足取り教えてくれた。

10. 最後に

言葉の壁であったり、経由地のシカゴで荷物が届かなかったり、少々大変なこともあったが、私にとって何事にも代えがたい経験となった。特に、人と人とのつながりが未知なるパワーを生み出し、それがとてつもない影響を与える可能性があることを実感できた。本研修を終えて、異国の大学、研究所で経験できたことをふまえ、三重大学のために、また自身のために何事にも積極的に取り組んでいきたい。



写真3(左) Dr. Emanuelとの一枚、(右) Benjamin Franklinの像とともにHuman genetics laboratoryのスタッフとの一枚。