

< 米国コロンビア大学留学記 >

岐阜大学 白上洋平

私は 2008 年より岐阜大学第 1 内科森脇教授のご高配により、米国コロンビア大学に研究留学させて頂いております。今回は、米国における留学生活と最近のレチノイド研究のトピックスについて紹介させていただきます。

まずはじめに、私の所属する大学および研究室についてご紹介します。コロンビア大学は 1754 年に設立されたニューヨーク、マンハッタンにある私立大学で、正式名称は Columbia University in the City of New York とのことです。キャンパスは大きくメインキャンパスとメディカルセンターに分かれており、私が所属する研究室のあるメディカルセンターは、自由の女神像やエンパイアステートビルといったニューヨークの観光名所から遠く北へ離れた所に位置しております。研究室のボスは Dr. William Blaner という方で、コロンビア大学に 30 年以上在籍しており、当初 Dr. DeWitt Goodman の元で仕事をし、その後自身の研究室を持ちレチノイドに関する研究を続けてこられました。現在ポスドク研究員 6 人、テクニシャン 4 人、大学院生 1 人が所属しており、多くはヨーロッパやアジアの出身です。日本人は私 1 人ですが、研究はもちろんそれ以外の事でも気軽に話ができる雰囲気があり、様々な国の歴史や文化も同時に学ぶことができいております。近場でのランチやマンハッタンでのディナーなどラボとしての食事会が度々あることも、ラボメンバーが仲良くやっつけている理由のひとつだと思います（写真 1）。ラボの研究テーマはレチノイド代謝が中心ですが、肝、膵、皮膚など対象としている臓器は様々であり、また最近では質量分析装置を用いた脂質代謝にも重点を置いています。



写真 1

Blaner 研究室では毎週木曜日にミーティングがあり、メンバーが順番に研究成果の発表をします。発表に対する厳しい意見が出たり白熱した討論が展開されるミーティングですが、ビールが振る舞われたり、メンバーの誕生日にケーキが用意されるなど和やかな時もあります。また、毎週 Division といういくつかの研究室が集まったグループでの論文抄読会や、他の研究機関から演者を招いてセミナーがあります。年に1度 Division での発表会が開催され、多くの教授や研究者を前にプレゼンテーションを行うというかなり厳しいイベントもありますが、非常に良い経験となっています。基礎的な研究以外にも、近くの附属病院内で行われている臨床研究セミナーにも時々参加するなどして、アメリカの医療について知る機会も得ております。

コロンビア大学やニューヨーク市内および近隣の大学には、日本から多くの留学研究者が来ています。日本人研究者の交流会もこれまで数多く開催されており、様々な診療科の先生方や日本で所謂ポスドクとして研究をされてきた先生方とお話しできる機会に恵まれ大変勉強になっています。堅い話ばかりではなく、NY ヤンキースの優勝パレードを見に行ったり、忘年会や送別会と称して朝方までニューヨークの街中で飲み歩いたりなど、再び学生に戻ったかのような時間を一緒に過ごすことも度々あります。住んでいる場所も近いことが多く、家族ぐるみでの交流も楽しんでいます。

留学生活において日本と大きく違うところは、時間に余裕がある上にある程度自由に時間配分を決められることでしょうか。私は基本的には平日のみ朝から夕方までラボで過ごしており（私のボスは土日も出勤しておりますが、、、）、当然夜勤や緊急の呼出しもありません。土曜日曜はもちろん平日も毎日深夜まで実験をする人もいますが、稀な存在だと思います。こちらで同じような立場（ポスドク）で働いている人は全体的に朝遅く来て夕方家に帰るという印象です。お昼前後に出勤、ラボで昼食を取り、同僚と長時間おしゃべりをしたのち早めに帰宅する人の話はよく耳にしますし、秘密ですが今のラボにもいます。ただ、そういった人は非常に頭脳明晰で、プレゼンテーションが大変上手であったりもします。時間配分に関しては、実験の進行具合や発表の予定により日々の実験予定を自分で決めることができ、例えば家族の都合等で午前のみあるいは午後からの出勤にしたりなど融通が利きます。時間的余裕から、こちらでは家族と一緒に過ごす時間が格段に長くなり、幸か不幸か家事や育児に関わる事が多くなりました。これも留学生活の醍醐味のひとつだと思われ、貴重な経験ができていると実感しております。また長期休暇も比較的取りやすく、これまで何度かアメリカ国内を旅行することができました。

研究発表のためアメリカ国内の学会にも数回参加しました。以前ご報告致しました FASEB レチノイドカンファレンスや他の学会に行き、最新の知見を学ぶことができました。特に FASEB は多くのラボメンバーと一緒に参加し、日本から来られた先生方にもお会いでき、ポスター発表と怒涛のセミナーシリーズをこなしながら、とても楽しく充実した時間を過ごすことができました。カンファレンス後には同僚に誘われアメリカ国立公園が集まる所謂グランドサークルを旅して回るなど、思い出に残る大変刺激的な学会出張となりました（写真2）。



写真 2

気の抜けた留学生活の話ばかりになってしまいましたが、次にレチノイド研究のトピックスについて書かせて頂きます。

先の FASEB 参加報告でも触れましたが、ここ数年の話題の 1 つは RBP のレセプターとして注目されている STRA6 と考えられます。STRA6 はこれまでにない新しいタイプの膜輸送蛋白で、RBP に高い親和性を示し、レチノールを血中から細胞内へ取り込む機能を持つことが報告されています。多くの臓器で発現が認められますが、レチノイドの標的臓器である肝や皮膚などにおいて発現がほとんど認められないことも知られています。最近では、STRA6 が holo-RBP からのレチノール遊離を触媒する作用を示すことや、LRAT や CRBP-I との連動により細胞内へのレチノール取り込みを促進することが明らかになってきました。また、STRA6 がレチノールの取り込みだけではない、双方向性の輸送機能を持つ可能性を示唆する研究結果も発表されており、細胞内のレチノール濃度を一定に保つことが STRA6 の基本的な役割ではないかとの意見もあります。その他、STRA6 への RBP-レチノール結合により JAK/STAT シグナルが活性化され、インスリンシグナルの抑制や PPAR-gamma の活性化を誘導することが報告され、RBP およびレチノールとエネルギー代謝との深い関連性を示すと共に、STRA6 の機能を解き明かす 1 つの手がかりとなるものと考えられています。

レチノイド代謝における肝星細胞 (Hepatic stellate cell) の役割についても、研究が盛んに行われています。生体内の半分以上のレチノイドは肝星細胞に貯蔵されており、肝星細胞活性化に伴いレチノイド貯蔵脂肪滴が失われることが知られていますが、Blaner 研究室ではその喪失のメカニズムについて以前より研究を行ってきております。特に最近では、生来肝レチノイド貯蔵がほぼ認められないノックアウトマウスを用い、肝部分切除後の肝再生や、肝星細胞活性化と脂肪滴喪失に関する遺伝子発現の網羅的解析に関し研究をしています。肝星細胞の分離は従来、脂肪滴の存

在から密度勾配遠心法により行われるのですが、ある種の GFP トランスジェニックマウスを用いることで脂肪滴を持たない肝星細胞も FACS により分離することが可能です。その他ビタミン A 自家蛍光も FACS による細胞分離に利用されています。肝星細胞活性化の実験については、培養皿上におけるものよりも四塩化炭素や胆管結紮による活性化モデルが望ましいという報告がなされておりますが、分離方法や活性化のメカニズムをはじめ、肝再生や肝発癌における非実質細胞としての役割など、肝星細胞についての研究は今後も更なる発展が予想されます。

アルコール性肝疾患におけるレチノイド代謝も近年注目されています。エタノールが ADH（アルコール脱水素酵素）を競合的に阻害することでレチノイン酸生成が抑制され、さらにアルコール多飲により発現が誘導されたシトクロム P450 (CYP)（主に 2E1）がレチノイン酸の異化を亢進することで、肝内のレチノイン酸濃度が低下しレチノイドシグナルが減少すると考えられています。減少したレチノイドシグナルと共に、発現誘導された CYP2E1 による酸化ストレスの増加や発癌物質の活性化が肝発癌に深く関与することも明らかになってきています。また Blaner 研究室では、質量分析装置を用いてアルコール給餌マウスにおける脂質代謝を解析すると同時に、リアルタイム PCR との組み合わせによりアルコール性脂肪肝形成のメカニズムを研究しています。肝疾患の原因としてアルコールの割合が比較的高いアメリカでの研究内容ではありますが、近年日本でもアルコールや肥満に関連する肝疾患が脚光を浴びており、非常に興味深い研究分野であると考えられます。

私自身、日本では大学院生として数年間研究に携わっただけですので、アメリカとの違いを単純に比較することはできませんが、当初こちらの研究者達の研究に対する情熱に圧倒されました。外国人で成り立っているようなアメリカの研究ではありますが、それを巧みに利用したシステムにより、研究者達は自分の知識と経験を最大限に生かし、最新情報に目を光らせ、日々の仕事に勤しんでいます。ミーティングでの発表や議論、セミナーでの質問などにおいて、レベルの高さを常に感じます。また、大学院生もポスドク研究員と同様の仕事をこなしています。その人達と同じ土俵に立てるよう努力して参りましたが、今のところそれが達成できている実感はありません。ただ、このような経験は今後の人生にとって非常に大きな財産となるものと思っています。

異国の地で暮らしておりますと、公私共に多くの方々にお世話になっている事を強く感じます。この場をお借りして、留学の機会を与えて下さった森脇久隆教授、清水雅仁先生、足立政治先生をはじめとする岐阜大学第1内科の皆様方に深謝致します。そして私事で恐縮ではありますが、留学生活を支えてくれている家族にもお礼の言葉を述べたいと思います。

最後に、この留学記を書かせて頂くことで私のアメリカ留学が私自身の中で総括できたように感じられ、機会を与えて下さった東京慈恵会医科大学の松浦知和先生に心より感謝の意を表します。