A Research Life in Boston

メタデータ	言語: jpn
	出版者:
	公開日: 2017-10-04
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者:
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/40222

【留学報告】

ボストン留学報告

A Research Life in Boston

金沢大学医薬保健研究域医学系臓器機能制御学 (第二内科学)

多 田 隼 人

当教室の山岸正和教授を始め、諸先生方のご支援の元、日本循環器学会より留学支援助成金を頂き、2012年4月より2014年3月までの計2年間、米国マサチューセッツ総合病院ヒトゲノム研究所にて留学させていただきました。今回留学に関する報告をさせていただきます。

留学の経緯

金沢大学医学部を卒業後は旧第二内科(馬渕宏教授)に入局し、馬渕先生の指導の下、遺伝性疾患(特に脂質異常症や冠動脈疾患)の症例の診療及び、遺伝子解析に従事するようになりました。研究、というのは、きっかけは人それぞれでしょうけれども、私の場合はやはり極端な症例との出会いでした。総コレステロールが500mg/dlを超え重症冠動脈疾患、アキレス腱肥厚、と臨床的には家族性高コレステロール血症(FH)と診断されますが、家族歴を聴取しても、一切そのような人が無い、という症例と出会ったのがきっかけと言えます。

そもそも家族歴, というのは循環器内科医としては, 初診時に必ず聴取する事柄であり、そのインパクトは 冠動脈疾患においてもフラミンガム研究などで明らか とされてきました. 漠然と家族歴・遺伝性・原発性, などといった医学用語を用いがちですが、非常に奥が 深く,遺伝性疾患と言っても,メンデル型遺伝病や, 多因子遺伝性疾患など様々である他、メンデル型遺伝 病であっても常染色体優性遺伝、劣性遺伝など、形式 も複数あります。前述した症例は、単一遺伝性疾患と しては最も高頻度であるLDL受容体の遺伝子変異に伴 うFH (常染色体優性遺伝) ではなく, いとこ婚の両親 から出生した劣性遺伝性の家族性の高コレステロール 血症 (Autosomal Recessive Hypercholesterolemia: ARH) であることが判明しました。本邦で2家系目であり、世 界でも約40家系のみの非常に稀な疾患でありました. LDL受容体には異常は認めず、LDL受容体の細胞質側 に存在するアダプター蛋白であるLDLRAP1蛋白の遺伝 子異常に伴い、同様の病態を呈することを見出しまし た. このような稀な症例の診断を契機に、これまで診 断の確定できなかったFHに対して、臨床像から推定さ れる候補遺伝子解析などを幅広く行ってきましたが、 煩雑であり一人の力では限界を感じていた所,2010年 の冬に、研究室の抄読会で読んだ網羅的遺伝子解析 (エ クソームシークエンシング) により, 新規脂質異常の原因分子の同定に至った英文論文 (Kathiresan S, et al. N Engl J Med. 2010 Dec 2;363(23):2220-7) に大変感銘を受け, 責任著者であった米国Massachusetts General HospitalのSekar Kathiresan博士に手紙を送ったところ, 丁寧にお返事を頂き, やり取りの中で, 留学し当該手法を学ぶ決意を致しました.

ボストン

マサチューセッツ州ボストンは言うまでもありませんが、非常に多くの研究機関が集積し研究留学の地としては非常に恵まれた環境にありました。勿論、他の都市での留学経験が無いので比較はできませんが、色々な機会に一流の研究者に出会い、関わる機会に恵まれており、大変ありがたい環境であったと言えます。

また、生活面では、高緯度にある影響から夏は日が長く、ボストン周辺では様々なイベントがあります。また、逆に冬は日が短く気温も低いので暗い気持ちになることもありますが、元々北陸で生まれ育った自分としては、大きな問題ではありませんでした。また、妻と2人の子供(それぞれ1歳時、4歳時)を連れていきましたが、特に4歳時に渡米し現地の公立幼稚園に2年間通った息子については、渡米後半年を経過した時点でこれまで10年以上に渡り英語教育を受け、努力をしてきた父親である私を、英会話能力において軽く追い抜くといううれしいような悲しいような現実を目の当たりにし大変



ボストンの風景 (対岸のケンブリッジより)

な驚きを感じました.また、学校では性別や人種を超え 友人ができ、楽しく過ごしている様子を見ることができ、 自分も同様に他分野の外国人を含む研究者とつながりを 持つことができたことも留学の成果の一つだと感じてい ます.

研究

所属研究室はSekar Kathiresan氏をPIとして、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) や次世代シークエンシング解析などの手法を用いて脂質や心血管疾患との関連を遺伝統計学の手法を用いて解析するといった研究がメインで行われており、自分もこのような知識や経験も全くない状況でゼロからのスタートでしたが関与させていただきました。まずは大規模なデータを効率よく扱うべく、いわゆるコンピュータ言語を用いた「スクリプト」と呼ばれるプログラムを扱う手法を学び、これらを用いていわゆる GWAS やより頻度の低い変異を対象としたエクソームアレイないしはエクソームシークエンシングによるデータの解析にあたってきました。基礎実験とは異なり、一日中コンピュータの画面と向き合い、



MGH (Massachusetts General Hospital)

サーバーの中での仕事というこれまでとは全く異なる 環境での仕事で最初は戸惑いもありましたが、同僚の 助けもありいくつかのプロジェクトにおいて解析をほ ぼ完結するに至りました。結果についてはそれぞれ英 文誌に現在投稿中であり採択を心待ちにしているとこ ろです。

これから

留学するにあたり、留学経験のある諸先輩方からは、一様に、「留学する人の数だけ、物語がある」と言われていました。帰国後にその有り難い言葉の意味を実感しているところではありますが、これからは、ヒトゲノムの解析が、まさに「あっと言う間に」できてしまう時代となります。これまでの単一遺伝子疾患も勿論重要ではありますが、効果量の小さな、単独ではあまり臨床的意義の少ない変異、また、生物学的に意味があるのか無いのか不明な変異など、膨大な情報量の消化・解釈が問題となります。それにあたっては、どんなに素晴らしい技術で素早くゲノムを解析しても、やはり臨床医としての、詳細な臨床像の評価・記録が最も重要であり、そこに回帰する、ということも感じました。

最後に

留学をするにあたり、様々な経験をさせていただきましたが、今後の金沢大学の当該分野の研究領域の発展に 貢献・還元できればと考えております.



Lab メンバーとの写真