



## 医学教育シリーズ

## 第3回近畿大学医学部海外研修プログラムに参加して

水森 祐樹

近畿大学医学部4年

## 1. はじめに

2017年8月6日～9月2日の約4週間、アメリカアイオワ州にあるアイオワ大学における海外研修プログラムに参加させて頂いた。

研修中、ミトコンドリアが2型糖尿病へ与えるメカニズムの研究などを行っている Dr. E Dale Abel のラボにお世話になった。ラボには学生も含めると約40人もの方が世界中から集まり、日々研究が行われていた。私はブラジル人の Marcelo Correia, MD, PhD(以下マルセロ)とアメリカ人の Antentor Hinton Jr, PhD(以下AJ)の指導を受けた。ラボでの研究を中心に、現地の医科学院生の臨床診察の講義を見学させて頂いたり、現地医科学院生に混じって講義を受講させて頂いたりすることができた。

## 2. ラボでの研究内容

ミトコンドリアは細菌の共生を起源とされる細胞小器官であり、細胞質の約40%を占めている。平均では1つの細胞に300～400個のミトコンドリアが存在し、全身で体重の10%を占めている。ミトコンドリアはATP産生の場としてよく知られているが、他にもカルシウム濃度の制御、オートファジーやアポトーシスの進行などの重要な機能も有している。近年、これらのミトコンドリアの機能低下が、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの神経変性疾患や糖尿病、発がん、動脈硬化などに関わっていることがわかってきた。

ミトコンドリアは絶えず分裂、融合を繰り返し、遺伝内容、イオン、代謝物、タンパク質などが交換されている。この動的変化によって上記の様々な機能も調節されている。ミトコンドリアはDRP1(dynamin-related protein 1)に依存して分裂し、融合には外膜のGTPaseであるMfn(mitofusin)や膜間腔で内膜に結合して存在するOPA1(optic atrophy 1)が働く。Dr. E Dale Abelのラボでは、ミトコンドリアの動的変化が2型糖尿病へ与えるメカニズム

の研究が主に行われており、私の担当者のマルセロとAJの研究もそれに関連したものであった。

私がラボにお邪魔させて頂くおよそ一か月前、ミトコンドリアの内膜の融合に働くOPA1を骨格筋特異的に欠損させると、骨格筋からFGF21が分泌され、インスリン感受性の改善や体全体の代謝を亢進させる信号を活性化させるということがDr. Abelの下で働くRenata Pereira Alambert, PhDによって明らかにされた(Pereira RO, et al. EMBO J. 2017)。しかし、そのメカニズムは未だに不明でAJはそれを突き止めるための研究を行っている。

私は遺伝子変異マウスから採取した筋細胞を培養し、細胞にアデノウイルスベクターを用いて*Opa1*を欠損させ、*Opa1*を欠損させた細胞群とコントロールの細胞群からそれぞれタンパクを抽出し、ウェスタンブロット(WB)法を用いて種々のタンパク質を定量するという行程を経験した。実際に自分でやるのはWB法がメインで細胞培養は見学がほとんどであったが、最終週に無理を承知で細胞培養もやらせてもらえないかとお願いしたところ、快諾して頂き、細胞培養からウイルス導入まですべて一人で任せてもらうことができた。もう少し早く申し出ておけばと後悔すると同時に、自ら積極的に学んでいくことの必要性を改めて痛感した。

マルセロはミトコンドリアの分裂がインスリン感受性に与える影響についてほとんど研究されていないことに着目し、骨格筋特異的に*Drp1*を欠損させたマウスを作成し、代謝に関わる表現型を調べ、インスリン感受性における骨格筋DRP1の役割を明らかにしようとしている。*Drp1*遺伝子の欠損は致死的で、胎児の段階で死亡してしまう。そのため、DRP1をコードする遺伝子の両端にloxP配列の挿入と、骨格筋に特異的なプロモーターの制御下で発現するCre-ERを利用する。Cre-ERタンパク質は、体内エストロゲンとは結合せず、タモキシフェンと結合することにより細胞質から核内に移行し、loxP配列に対して組換えを起こす。このようにして、

*Dmp1* の遺伝子欠損を組織特異的、時期特異的に行うことができる。

マルセロは現在、交配と PCR 法による遺伝子検査を重ねて、ホモ接合体の loxP で Cre 陽性マウス (♂) とヘテロ接合体の loxP で Cre 陰性マウス (♀) の作成を雑種と C57 の血統で行っている。私もそのお手伝いをさせて頂き、実験マウスの管理や、尻尾から抽出した DNA を用いて PCR 法による遺伝子型の検査を行った。

### 3. アイオワ大学の医学教育

同じラボで知り合ったアイオワ大学の卒業生の Micheal Kegel (以下マイケル) と仲良くなり、アメリカの医学教育について色々話を聞くことができた。アメリカの医学教育は、医学大学院が行い、入学には、大卒資格、自己推薦書、他に 5 人の推薦書、筆記試験が必要である。その推薦書を書いてもらうため、ラボには多くの大学生が所属しており、基礎研究の手伝いをしていた。マイケルもアイオワ大学の学生時代からラボに所属し、今年推薦書を書いてもらい、医学大学院に出願する予定だと聞いた。合否は、推薦書、筆記試験の結果、面接などにより決定される。ボランティア活動の経歴なども評価の対象となるため、多くの出願者が学生の中にボランティア活動を行っている。日本では高校卒業後すぐに医学部に入れるため、アメリカで医師になることがここまで大変だとは想像していなかった。

そんなアイオワ大学院の医科学院生 2 年生の身体診察の講義を見学する機会を作って頂いた。実際の患者さんを前に問診、身体診察を行う実践的な診察を、3,4 人のグループでローテーションを組んで行う形式で、私がお話しさせて頂いたのは、COPD の患者

さん及びヘモクロマトーシスの患者さんだった。日本では臨床実習前に実際の患者さんと接する機会が少ないので、貴重な経験をすることができた。

別の日には、アイオワ大学院 3 年生の医学生と行動を共にし、半日間にわたる肥満についての講義 (疫学・診断、内科的治療、外科手術、症例検討の 4 つの講義) を受ける機会に恵まれた。学生は皆熱心に講義中にも質問が飛び交い、非常に刺激を受けた。

### 4. 休 日

アイオワ大学のラボの PI (Principle Investigator) である Dr. N. Charles Harata の御宅とアイオワ病院の腫瘍外科の星久和教授の御宅にお邪魔させて頂き、晩御飯を御馳走になった。星久和教授の御宅では、感染症学の後藤道彦先生と循環器科の江頭徹先生とも御話することが出来た。

先生らの学生時代の話から、アメリカに行かれた経緯や、こちらでの生活まで様々なお話を聞くことができた。学生時代から医学専門書を英語で読破していた先生が多く、目標を立ててその実現のためにきちんと行動に移してこられた結果、現在アメリカの地で活躍されているのだと感じた。目標に向けて日々行動に移すことは、簡単そうに見えるがなかなか難しいことであり、私自身反省しなければならない点が多く見つかった。

他にも、世紀の一戦と言われたメイウェザーとマクレーガーの試合を夜にラボのメンバーで集まって観戦したり、大型モールに買い物に行ったり、近畿大学医学部から共に研修に参加した谷泰慧さんと中村ゆう子さんとタクシーを使って日本料理店に行ったりした。

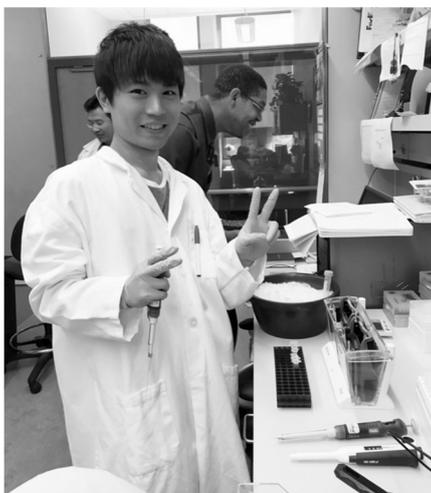


図1 ラボでの1コマ



図2 親友のマイケルと



図3 土曜の夜に、ラボのミーティングルームにてボクシング観戦



図4 1ヶ月にわたってご指導下さったマルセロ(左)とAJ(右)

## 5. 総括

海外研修プログラムを通して、様々な経験を積むことが出来た。世界中から多種多様な背景を持つ人が集まるアメリカでは、異なった文化や考え方、価値観に触れることが出来た。

ラボでは、研究の大変さと面白さを深く感じる事ができた。実験を行うには多くの時間と費用が必要となるが、期待した結果が得られないことの方が圧倒的に多いことを知った。その分、期待した結果が得られたときの喜びは何ものにも代えがたく、その喜びを人と共有出来た時の気分は格別であると思った。

また、アイオワ大学の医学大学院の学生と一緒に講義を受講させて頂き、現地の医学生との互いに切磋琢磨しながら積極的に学ぼうとする姿勢や考え方に感銘を受けた。彼らは新しいことを学ぶことに貪欲で眼がキラキラして見え、私も負けていられないと思った。

有意義な研修生活であったが、一方で課題も多く見つかった。

最も強く感じた課題は言語の壁であり、特に専門用語が飛び交うセミナーでは、話の断片は理解することができても全体の流れを把握することは難しかった。これからは、特にリスニングやスピーキングに重きを置いて英語の勉強を継続していきたいと思うようになった。

4年生の1月から始まる臨床実習の前に合格する必要がある共用試験 CBT が、今年度から前倒しになり、研修後すぐに控えていた中での海外研修となった。しかし、行くからには向こうでしかできな

いことを精一杯やろうと心に決めて行き、日本に居ては味わうことのできない様々な経験をする事ができた。

教科書を用いての医学の勉強はもちろん大事であるが、日本の医学教育はそれに偏りすぎていると感じた。マルセロは、口癖のように「病気を診るのではなく患者を診なければならない」と言っていた。私も医療の本質はそうであると思うので、色々な人と交流し様々な文化や考え方、価値観に触れることができた今回のアイオワ大学への研修プログラムでの経験は、今後医師になる上でかけがえのないものとなった。

## 6. 謝辞

今回、海外研修という貴重な機会を与えて下さった形成外科学教授の磯貝典孝先生、出発前に基礎実験をご教授下さったゲノム教室の西尾和人教授、Dr. Marco Develasco、泌尿器科教室の倉由史恵先生、プログラムの準備をして下さった安全衛生管理センターの池田行宏先生、基礎医学講座医学部講師の武知薫子先生、英語のご指導を頂いた血液内科の Dr. Espinoza J. Luis、アイオワでは、ラボに迎えて下さったPIのDr. E. Dale Abel、ラボにてご指導して頂いたDr. Marcelo Correia、Dr. Antentor Hinton Jr、アイオワでご自宅にお招き下さった腫瘍外科の星久和教授とその御家族、同じくご自宅にお招き下さったPIのDr. N. Charles Harataとその御家族、アメリカや日本の医療について御話し下さった感染症学の後藤道彦先生とその御家族、循環器科の江頭先生とその御家族、研究に関するアドバイスを下さったPIの今井由美先生、そして、学務課の室屋文

英さん、共に研修しお世話になった谷奏慧さん、中村ゆう子さん、皆さまのおかげで有意義で忘れることのできない研修生活を送ることができました。心より感謝申し上げます。