留学体験記 Studying Abroad

ボストンでの研究生活
－ハーバード大学医学部に留学して－
My precious memories in Boston for the study at Harvard Medical School

ほそ　や　のり　あき
細　谷　紀　彰
Noriaki HOSOYA

Ⅰ. 留学への経緯、クリツケス教授との出会い

大学4年の卒業研究から東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染分野の岩本愛吉教授の下でヒト免疫不全ウイルス1型（HIV）に関する研究を始めた。研究室は半数が医者、半数が研究者と臨床と基礎が一体となった研究室であり、修士・博士と進むにつれ、HIVのウイルス学、免疫学の面白さに引きつけられていった。またその中で基礎と臨床が融合するトランスレーショナルリサーチの重要性を認識し、将来は臨床に近い所で研究をしたいという希望もあって、博士過程の3年目（2003年）の時点で留学先でのテーマをHIVの薬剤耐性にする事を決めた。岩本教授に相談し、ボストンのハーバード大学でHIVの薬剤耐性の研究を第一線で精力的に行っているDaniel R. Kuritzkes（クリツケス）教授の話を伺った。私は2004年2月にサンフランシスコで行われた14th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections（CROIミーティング）に参加予定であったので、アポイントを取っていただいて、その際にクリツケス教授に会って話をする機会を頂いた。海外の学会への参加が初めてであり、ポスター発表する緊張と将来のボスになるかもしれない先生との面接でダブルに緊張していた。ポスター発表の際に私の所へクリツケス教授が足を運んでくれるという事だったので、自分から言うことは準備し、やり取りなどシミュレーションを行っていたのだが、実際その場では緊張してその時に何を説明し、会話したのかほとんど記憶がなかったが、卒業後に留学に行く許可を頂いた。2005年3月に無事に博士号を取得し、ビザ取得などの手続きを経て、ボストンに到着したのは2005年12月13日だった。

Ⅱ. ボストンでの生活の始まり

ボストンはニューヨークから北東に約300キロ、マサチューセッツ州の州都で、ボストン茶会事件などアメリカ独立戦争の重要な舞台であった。緯度は札幌と同じ位、雪はあまり降らないが冬の寒さは厳しく、朝晩はマイナス十度近くまで冷え込み、氷点下の日が続く気候だった。町はチャールズリバーという大きな川を挟んでボストンとケンブリッジに分かれており、ボストンにはダウンタウンと政府関係ビルが集まり、ケンブリッジにはハーバード大学、マサチューセッツ工科大学（MIT）などをはじめ有名大学が数多く存在した。

私は単身での留学だったのでスーツケース2個に入るだけの荷物と、手荷物2つで日本を出国し、残りは現地調達を考えていた。日本からボストンへの直行便はないため、ニューヨークにて乗り継ぎ予定であった。到着はオンタイムで、乗り継ぎ時間は3時間あり、余裕に感じていたが、入国審査が長蛇の列で通過に2時間以上を費やした。結局審査後ボストン行きの乗り継ぎのゲートまで猛ダッシュ、飛行機に乗り込んだと同時にドアが閉まりギリギリセーフ。なんとか、ボストンローガン空港に到着してほっとしたのも束の間、今度は預けた荷物が到着しなかった。結局荷物は2日遅れてアパートに到着したが、まさにドタバタのスタートだった。到着から

東京大学医科学研究所
先端医療研究センター　感染症分野
〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1

Division of Infectious Diseases, Advanced Clinical Research Center,
The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
(4-6-1, Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo)

写真1 チャールズリバーとボストンの町

写真3 凍った川の上も歩ける？

写真2 冬のチャールズリバー
完全に凍りつく

写真4 自宅

2週間はウィークリーマンションを日本から契約しておいたが、まずは家探しを開始した。思っていた以上に賃貸価格が高く、ワンルームで千ドル位からだった。ボストンの繁華街に程近い、赤レンガの古いアパートが建ち並ぶ、安全で落ち着いた雰囲気のバックベイというエリアに良い物件があったので即決した。自宅から研究室までは歩いても20分と近く、ボストンの市内はバスと、地下鉄の交通網が発達しており、自転車と併用して移動に困る事はなかった。人生初の一人暮らしの始まりであったが、家事経験ゼロで料理・洗濯・掃除など、すべての生活が手探りだった。これまで何もしなかった生活のありがた味をつくづく感じた。到着直後は幸い時期的にクリスマス前の休日ムードだった。ボスも学会と休暇で戻るのは年明け直後ということだったので、研究スタートを年明けとし、生活基盤を整えるのに2週間を費やす事ができた。

Ⅲ. 研究施設と研究生活の始まり

ハーバード大学医学部は多くの病院や研究所と提携を結んでいる。私はその中の一つでBrigham and Women's Hospitalに所属した。ブリガム病院はボストンのダウンタウンから少し離れたロングウッドという多くの病院と研究室が集合するメディカルエリアと呼ばれる場所にある。しかし、クリツケス教授の研究室はチャールズリバーの対岸、MITに程近い新しい5階建てのビルの4階にあった。数年前に場所も広く新しいこの場所に移ったとのことだった。フロア内は実験台と机で仕切られており、一人一人に広い実験台スペースと机が割り当てられていた。遠心機、ゲル撮影装置、OD測定装置など機器は旧式で年期の入っているものが多かったが、ウイ

写真５ 研究室の建物

写真６ 研究室のメンバー
正面がボス、左から２番目が私

ルス増殖実験や細胞培養に使用する安全キャビネットも各自一つ割り当てられていたのには驚いた。スペース的には十分すぎる程であったが、メディカルエリアから離れているため、セミナーなどへの参加や各種手続きにはシャトルバスで片道20分位と少々不便な場所にあった。

ラボでは毎週火曜日の朝9時からメンバー全員そろってのミーティングがあり、一人一人がボスの前で進捗状況を発表するのが決まりだった。年も明け、お節料理や正月気分なんて事もなく、1月3日朝9時にミーティングはスタート、文化の違いを感じつつ、いよいよ研究生活をスタートさせた。教授は細身で口ひげをトレードマークとし、物腰は柔らかいが、研究には厳しく指摘も鋭かった。アメリカでは皆ファーストネームで呼び合うため、皆ボスを“Dan”と呼んだ。日本人の私にはボスをDanと呼ぶ事に最初何かためらいがあった。メンバーは全員で10数名、教授の下にアメリカ人のポスドクが4人、外国からのポスドクが常時数人、研究補佐員3人、ラボマネージャー、秘書さんが各1名という構成だった。外国からのポスドクは、スペイン、フランス、オランダ、ドイツ、タイ、中国、韓国、台湾と色々な国から来ては1, 2年の経験を経て母国に帰るという人が多かった。ハーバード大学医学部の学生も夏の数カ月間を利用してラボの研究に携わったり、他施設からラボ独自のアッセイを学びに数カ月のトレーニングを受けに来たりと、色々な国と立場の人と交流を持つ事が出来た。研究室はアットホームでお互いに思いやりのあるラボだった。毎日の仕事開始は早く朝8時前には仕事を始めた。ミーティングも朝9時、早いと7時半頃始まるものもあった。まずは郷に入っては郷に従えという事で、自分の生活を夜型から朝型に変える必要があった。その分帰りは早く、7時前にはラボからほとんど人が自宅に帰って行き、家族との時間を楽しんでいた。夜まで仕事をしているのは決まったメンバーで同じラボのタイ人、隣のラボのイラン人だった。英語があまり得意でなかった私は、アメリカ人などのネイティブスピーカーよりもアジア・中東系の人たちとのコミュニケーションがスムーズで、まず最初に親交が深まっていった。また、研究室では仕事がすべて分担されていた。試薬の注文・使用する消耗品を補充してくれる人、掃除・ゴミ捨て、ラボの使い方などを教えてくれる人、患者のサンプルを分離・保存する人など、分担された仕事はその人以外がすることはほとんどなかった。日本では持ち回りでやっていた雑用が全くなくなり、自分の事に集中できるという反面、自分の仕事以外にはやることがないので、ちょっと違う仕事をして気分転換になっていたものがなくなり、初めは逆に手持ち無沙汰でもあった。新しい研究を始めるにあたって文献を読み、予備知識を蓄えるために勉強するには非常に貴重な時間であった。ポスドクも各プロジェクトをそれぞれ担当し各自の裁量で仕事を進行した。

Ⅳ. 研究内容

アメリカではAIDS Clinical Trial Group（ACTG）という組織がHIVに関する臨床試験を行っている。クリツケス教授もウイルス学者として運営に参加し

ていた。いくつもの病院と提携して臨床研究を行い、サンプルを収集し、臨床と基礎の両面から解析を行い研究が進められていた。その中で私はACTG-A5211という臨床研究に携わった。

HIV感染者に対する治療は、数種類の抗HIV薬を組み合わせて治療が行われ、多くの症例でHIVの増殖を抑制する事が可能になった。その結果、全般的な細胞性免疫の回復が可能になり、先進工業国においてはHIV感染者の予後は劇的に改善し、AIDSの死亡者も減少した。工業先進諸国に於いては死の病からコントロール可能な慢性感染症となりつつあるが、感染者はほぼ生涯にわたって服薬を続けなくてはならない。しかし、HIVは変異を獲得しやすい性質を持つため、これらの薬剤に対して耐性ウイルスが出現することが知られている。一つの薬剤に対する耐性が、同じ作用機序を持つ同系列の薬剤に対しても耐性を獲得する交叉耐性を示すことが知られている。このような多剤耐性ウイルスの出現と流行により、今後さらに抗HIV薬によるウイルスの抑制が難しくなる可能性がある。現在のところ抗ウイルス薬による治療効果が期待できなくなった患者に対する治療法は存在しない。そこで、新たな抗HIV薬の開発が急務であるが、その候補の一つとしてウイルスが細胞への侵入を阻害するCCR5阻害薬（Vicriviroc）があり、実用化に向けてそのPhase2bの臨床試験（ACTG-A5211）が行われた。この薬剤は既存の抗HIV薬とは違う機序でHIVを阻害するため、現在使用されているHIV治療薬に対して耐性を示すHIVにおいても抑制が可能であると考えられた。一方でHIVにはR5指向性ウイルスとX4指向性ウイルスが存在する。R5ウイルスはco-receptorとして感染にCCR5を必要とし、X4ウイルスは感染にCXCR4を必要とする。CCR5阻害薬はR5ウイルスの増殖を抑制するがX4ウイルスに対しては抑制がかからないため、患者個人のHIVの細胞指向性を予め確認する必要がある。これまでの研究でX4ウイルスはCD4の減少と相関があるというデータもあり、従って臨床試験においてウイルスの指向性をモニターすることは非常に重要である。そこで、ACTG-A5211の検体を用いて、すでに治療失敗群と成功群における体内のウイルス動態と失敗例のウイルスの詳細な解析を行うために、まず始めにX4ウイルスの検出系の検討を行った。約100のサンプルが用意され、まずは患者の細胞からウイルスの分離に取りかかった。

写真7 研究風景

Ⅴ. 学会で初めての口頭発表

留学から約1年が経過しボスと相談し、これまでの結果を学会発表することになった。2nd International Workshop on Targeting HIV Entry（ボストン：2006年10月20, 21日）で口頭発表および、ポスター発表を行った。小さい学会で参加者が100人強くらい、HIVのEntryに焦点を当てた学会だった。初めての口頭発表ということで、緊張し数週間前からボスに発表原稿をチェックしてもらい、また同僚達の前で何度か発表練習をさせてもらい、発音も含め細かい部分をチェックしてもらった。また、仮想質問に対して受け答えの練習などをした。当日は午前中に口頭発表、お昼ご飯を挟んで午後から同じ内容でポスター発表という予定だった。頭の中が真っ白になった時に備えてお守りに原稿を胸ポケットにしまっていた。発表は練習の甲斐もあって順調に終了し、質疑応答となった。会場から合計4つ質問があり、始めの2つは予期していた質問で順調に答える事ができ、少し気持ちを落ち着けていたが、3つ目は研究内容から少し離れて臨床研究のプロトコルに関する臨床的な質問だった。どう答えたものかと困った僕をすかさずボスが助け船を出してくれ事なきを得た。学会口頭発表デビューは質疑応答に課題

を残しつつなんとか乗りきった。口頭発表が終わった後や、ポスター発表の時にも興味を持ってくれた人が色々と話しかけてくれたのがうれしかった。その日は夕方に学会を終わり家に帰ったのだが、肩の荷がおりて帰ってそのまま眠りに着いた。数日ぶりの快眠だった。

Ⅵ. アメリカに行って感じた事

アメリカに行って感じたのは、研究面では組織的研究の強さとそれに伴うサンプル量の多さだった。またコネクションの広さ、研究者同士の横のつながりも強いと感じた。必要なものがあれば、研究室同士の共同研究にも非常に積極的だった。また各分野のエキスパートが研究所に存在し、統計計算は専門の統計学者が解析し、グループ内で論文査読を行いながら議論を深めていった。各分野の専門家からのコメントは非常に勉強になった。また実験から論文にするまでのペースも早く、各自が自分の論文を出し、ステップアップして行くというモチベーションが非常に強いと感じた。アメリカのトップに位置するハーバードの人たちは競争を勝ち抜いてきただけあって、ディスカッションや話の切れ味もよく、頭がいいなーと感心させられた。しかし勇気づけられたのは決して実験がうまいわけではなく、手先は日本人の方が数倍器用だし、実験精度は誇れるものだと感じた。また、どんな場面に於いても自分の意見を主張するというのも見習うべきことは多かった。私の性格か、日本人の性格か、相手の事を察して待つとか、意見があっても察して控えるのは、ダメだと何度も言われた。良い意味で自分の意見をどこでもきちんと主張するというのは大切だと改めて思い知らされた。

Ⅶ. その他のアクティビティ

一年も経過するとボストンにもすっかり馴染む事ができた。名物はロブスターとニューイングランドクラムチャウダーで、海産物も多く食生活は比較的馴染みやすかった。また、観戦も含めてスポーツが盛んで、メジャーリーグのレッドソックスの熱狂的ファンが多く、日本から松坂大輔が入団した時は、なぜか何人からも同じ日本人ということで意見を求められた。他にもバスケットボールのセルティクス、アメリカンフットボールのペイトリオッツといずれも強豪チームが多く、毎年優勝争いを繰り広げていた。またボストンマラソンの開催地でもあるためか、チャールズリバー沿いのジョギングコースはいつも大勢の人で賑わっていた。ボストンマラソンは2009年で113回目と歴史のある大会であり、ダウンヒルのコースだが、終盤30キロ地点前後から続くハートブレイクヒル（心臓破りの坂）などの難所もある。私は、1年目は応援側だったが2年目3年目は参加した。日本でもマラソンを走った事はあるが、道路が広く走りやすいコースもさることながら、何よりも沿道の応援は42キロ全く途切れる事のない人垣と、その声援の大きさでランナーに非常に温かい大会で特有の雰囲気を味わえた。

写真8 同僚達とのランチ

写真9 ボストンマラソン
ゴール手前目前で満身創痍

また、無料の文化的イベントも多く、チャールズリバー沿いの野外イベント場では夏の夕方にはコンサートが行われ、敷物と夕食持参で様々な音楽が聞けたし、ボストンコモンという町中心の大きな公園では野外でシェークスピアが上演されたりもした。単身の僕を気遣いラボの誰かがイベントを見つけては声をかけてくれたり、週末のホームパーティーに誘ってくれたりと、ボストンでの生活を楽しむ事ができた。

Ⅷ. 帰国に向けて

12月31日付けでボストンの職を退職し、1月より日本で就職する予定になっていたため、帰国の準備は年末まさに師走のまっただ中、留学に来たとき以上のドタバタになってしまった。アパートの契約が11月で、12月から次の契約者が住み込むという事だったので、契約を延長できず短期アパートの契約を考えていたが、ラボの同僚でタイから留学に来ているOpassが快くルームシェアさせてくれるということで、言葉に甘えて住み込んだ。夜は彼がタイ料理を作ってくれたり、僕が日本料理を作ったりして一人暮らしとはまた違う楽しみがあった。ボスは帰国を控えた12月末にチャイナタウンでお別れ会を開いてくれ、ボスを含めメンバーからボストンの写真集と手書きのカードを頂いた。ボストンに来てから丸3年が経っていたが、振り返るととても短かった。帰国後Journal of Clinical Microbiologyに投稿していた論文がアクセプトされたというメールを頂いた。帰国前に2本目の論文に向けてプロジェクトを完全に終える事を出来なかったのは残念だったが、日本とは全く違う環境で多くの事を吸収できた事は、人生で大きな収穫であった。

写真10 親友タイ人のOpassとイラン人のBehzad

写真11 大雪での送別会

謝　辞

最後になりましたが、留学への窓口を開き、本執筆の機会を与えてくださった岩本愛吉教授に感謝いたします。また、研究を支えてくれたボスであるDaniel R. Kuritzkes教授、同じ出身研究室からボストンに先に留学し、ボストンでの生活のセットアップなどを手伝っていただいた鯉渕智彦先生、家族ぐるみのお付き合いをさせていただきいろいろ面倒を見ていただいた三浦聡之先生、同じラボで毎日僕の事を気にかけて家族のように接してくれたFrancoise、Ninaと同僚であり親友のOpass、Behzadに感謝します。また私的になりますが、留学中に多大な心配をかけた両親兄弟と、海外での一人暮らしを精神的に支えてくれた中山香さんに感謝いたします。

文　献

Noriaki Hosoya, Zhaohui Su, Timothy Wilkin, Roy M. Gulick, Charles Flexner, Michael D. Hughes, Paul R. Skolnik, Francoise Giguel, Wayne L. Greaves, Eoin Coakley, and Daniel R. Kuritzkes: Assessing Human Immunodeficiency Virus Type 1 Tropism: Comparison of Assays Using Replication-Competent Virus versus Plasma-Derived Pseudotyped Virions. Journal of Clinical Microbiology. **47**(8): 2604-2606, 2009.