

日米医学医療交流財団

A 項 研修報告書 (2008 年度 助成者)

氏名：山下 勝

研修先機関名：Division of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Department of Surgery, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health

研修期間：2007 年 4 月 1 日から 2009 年 12 月 31 日

現在所属機関名：草津総合病院

分野：耳鼻咽喉科

役職：部長

2007 年度から米国ウィスコンシン大学マディソン校に留学し研究員として実験に従事しておりましたが、おかげさまで 2008 年度の日米医学医療交流財団 A 項助成をいただくことができました。

私は 1996 年に医師免許を取得後、7 年間臨床医として治療の経験をしました。難治症例の検討や疾患の治療成績の解析などを行う一方で、既存の治療の限界を知り、疾患病態の本質解明や新規治療法の開発に興味を持つようになりました。

2003 年から 2007 年までの京都大学大学院時代は、主として喉頭気管領域の組織工学的再生手法について研究を行ってきました。その際、特に声帯組織の個々の細胞の振る舞いや機能に興味を持った結果、留学を決意しました。

留学先のウィスコンシン大学 1848 年創立で、現在 4 万人超の学生を抱える大学です。州立大学としては全米トップクラスの研究業績を誇り、ビタミン A、B の発見、ビタミン D の食品添加法開発、初のヒト骨髄移植、ES 細胞の発見・培養、移植用溶液（ウィスコンシンソリューション）の開発で知られ、近年では京都大学と同日に iPS 細胞の確立法を報告するなど活発な研究活動が行われています。

留学先の研究室の構成は、Diane M. Bless 名誉教授の下に 2 人の主任研究者がおりそれぞれのラボを運営統括しています。ただ、この 2 つのラボは完全には独立しておらず、機器の共有はもとより、定期的な合同カンファレンスで新知見の共有や互いの実験方法の修正改善などを行っています。私の所属していた Nathan V. Welham ラボは 1 名の助教、私を含めた 3 名の博士号取得者、3 名の学生で構成されていました。ラボミーティングは毎週行われ、それぞれの研究者の実験の進捗状

況の報告とその後の方向性について話し合います。また、日本・米国の同領域の専門家たちによる国際ビデオカンファレンスも行い、常に最先端の研究を目指しています。

2007年3月末に家族で渡米し、生活のセットアップを行い、4月から研究を開始しました。上司は「好きなことをしなさい。」と言うのみで具体的な実験の指示はなく、当初は自分の実験プロトコルがないために他の研究者の仕事の手伝いばかりで、気持ちが焦る毎日でした。無数の講義を受け、試験をクリアして施設や実験へのアクセス権を増やしつつ、自分の実験計画を考え、プロトコルを起こしていく日々をしばらくおくりました。言葉の壁も手伝って現実逃避してしまいたくなる毎日でしたが、半年ほどで複数の実験プランが動き出しとても充実した時間をすごせるようになりました。このときの喜びは今でも忘れられません。

私の研究は癒痕声帯という特発性、あるいは手術を含む声帯組織の外傷や炎症に続発して生じる難病です。一旦生じると、終生高度の声がれに悩まされ、確立された治療法は現状ではありません。また、病態も細胞外マトリックスの構成破綻ということしかわかっておらず、この破綻の起こる機序、細胞外マトリックス構成の経時的变化、治療法の開発などこれからの課題は山積みの状態です。そのため、ヒト、ブタ、ラット、マウスの声帯組織を使い、細胞外マトリックス形成の機構解明、組織幹細胞の検索、骨髄幹細胞の機能解明、新しい声帯の弾性評価法の開発を試みました。実験を行ったテーマは以下の5つです。①世界初のマウス喉頭内視鏡下声帯手術モデル・声帯癒痕モデルの確立、②同手術のノックアウトマウスへの応用(ABCG2 ノックアウトマウス)、③ラット骨髄移植モデルでの声帯内へ移動した移植細胞の追跡(間葉系幹細胞・造血系幹細胞)、④超音波を用いた新しい声帯の弾性測定装置の開発(音弾性測定)、⑤ヒト声帯の組織幹細胞の検索(Side Population Cells)と表面抗原の解析。

結果は①マウス声帯手術については手術機器の開発を経て完成し、免疫組織化学的染色により癒痕形成が再現できることを確認しました。②ABCG2 ノックアウトマウスでは声帯傷害後の癒痕形成が軽度である可能性が示唆されました。③骨髄移植された細胞は声帯に少なからず移行することが示されましたが、今後詳細な追試が必要です。④ブタでの酸を利用した粘膜傷害モデルでは弾性の検出が可能でした。ただし、プローブ径が大きくすぐには臨床応用できそうもありません。⑤ヒト

声帯 SP 細胞の存在を確認し、表面抗原の候補は同定できました。ただし、回収や培養には至っていません。

結果的にタイムアップとなりすべての実験を完結できずに帰国することになりましたが、京都大学から後輩の先生も来られ、これらの研究がさらに飛躍するものと期待しています。

現在は臨床にもどり研究と無縁の忙しい毎日をおくっておりますが、今回の留学の大きな支えとなっていただきました日米医学医療交流財団の今後のご発展とこれから留学される先生方の成功をお祈りしております。