

## わたしの研究 研究留学 in MIAMI

江川 純

新潟大学大学院医歯学総合研究科 精神医学分野

私は2018年8月からマイアミ大学医学部神経外科教授のVance Lemmon先生の研究室に留学させていただいており、この原稿の執筆を開始した2019年7月時点でちょうど約1年がたとうとしています。「わたしの研究」コーナーで研究留学をテーマに執筆依頼のご連絡をいただいたときは、実験が順調に進んでいるとはお世辞にも言えず、予備的結果すら出せていない状況でとても「わたしの研究」についてお伝えできる状況じゃない、どう言い訳して断ろうかと考えていました。しかし、念のため同様のテーマのバックナンバー（岩田正明先生（本誌29巻3号）や平野昭吾先生（本誌30巻2号））を拝読させていただき、一流の研究者である先生方も自分の格好悪いところも含めて赤裸々に語っていることに大変感銘を受けました（また、高田篤先生（本誌29巻1号）の研究をドラクエやダビスタになぞらえた原稿も斬新で感動しました）。そして、私なんか格好つけている場合ではない、こんな行き当たりばったりで計画性のない私でも留学に漕ぎつけた体験をお伝えすることで、興味はあっても尻込みしている若い先生方が再検討してみるきっかけとなれば幸いと思い、お引き受けした次第です。学術的な内容だけではとても誌面を埋められないので、かなりカジュアルな内容と言いつつも回しになっていることをあらかじめお詫び申し上げます。

まず恥ずかしながら私がどんな人間かについて簡単に紹介させてください。発達障害に興味を持つ人に発達障害（いわゆる凸凹レベル）が多いとはこの業界でよく言われていますが、自分もそのパターンでもともとはADHD（注意欠如・多動症）メインのASD（自閉スペクトラム症）併存だったと思っています。幼児期から学童期は出たがりでも不適切にグイグイ前が出るタイプだったのが周りからウザがられ、思春期には孤立して（自分の中では勝手に迫害体験になっています）、極度の引っ込み思案になるという経過を辿ってきました。対人緊張も強く、一生新潟から出ることはないだろうと思っていた私

がまさか県外どころかマイアミに住むことになるのは、想像もつきませんでした。2003年に母校新潟大学の精神科に入局、一般的な精神科臨床の研修を経て、苦い学童期を踏まえて児童精神科臨床に興味を持っていたため2008年にあいち小児保健医療総合センター心療科で発達障害および被虐待児の臨床の第一人者である杉山登志郎先生のもとで一年間研修を受けました。翌年に大学院に入学、それまで上の先生に言われるがまま、ひたすらASDのDNAサンプルを収集していたこともあり、渡部雄一郎先生（現新潟大学精神医学分野准教授）の指導のもとASDのリスク遺伝子（TPH2遺伝子というセロトニンの合成律速酵素に注目しました）の症例対照研究を行うこととなりました。2012年に学位を取得させていただき、この後も渡部先生が示してくださった方向性に従い研究を進め、それなりの数の論文を書かせていただきました。大学院入学時にはほぼ興味ゼロだった研究を卒業後も続けていこうと思ったのは、その時点で研究自体が面白いと感じていたというよりはやったことの成果がわかりやすく論文数として加算され、あたかもロールプレイングゲームでモンスターを倒して経験値が貯まりレベルが上がっていくような面白さを感じていたからだと思います（子どものころも経験値貯めという地味な作業が結構好きでした）。そんな私でも、DNAサンプル収集とシーケンスをひたすら続けていくうちに、自分がやっている分子遺伝研究は多様なアプローチが行われているASD病態研究においてどのような立ち位置なのか、本当に役に立っているのかなど、ここにきてようやく考えるようになりました。そして研究自体が面白いと思うきっかけに出会いました。それは「頭脳循環を加速する若手研究者戦略的海外派遣プログラム」という長い名前のプロジェクトの申請に若手研究者の一人として申請書やプレゼンの作成にかかわらせてもらったことです。ASDの病態解明をテーマにした申請でしたが、その作成にあたり、染矢俊幸先生（新潟大学精神医学分野教

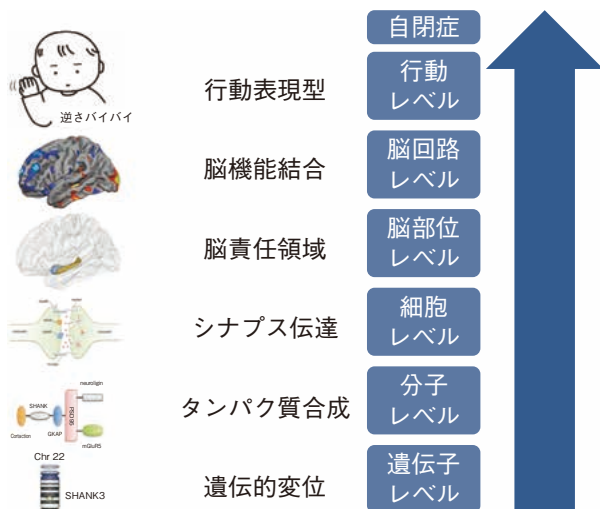


図1 自閉症病態の多層性  
(文献1の図を改変)

授), 五十嵐道弘先生 (同分子細胞機能学分野教授), 長谷川功先生 (同神経生理学分野教授) の議論は大変な緊張感があるのと同時に刺激的で本当に面白く感じました。3 人とも東大理Ⅲ出身で、絶対話についていけないと思っていましたが、先生方の話は論理的で随所的に確かな例え話が用いられるなどとても理解しやすく、本当に頭の良い人はこういう風に話を組み立てるのかと大変勉強になったのを憶えています。ここでなされた議論の要点を私なりの理解でまとめると、

- ・ ASD を含め脳神経疾患の病態を (真の意味で) 解明するには遺伝子, 分子, タンパク, 細胞, 脳部位, 脳回路, 行動表現型の多層性を理解したうえで理想的にはそれらを一つなぎにする必要がある (図 1)。
- ・ ASD のような生物学的不均一性が強い疾患は, 仮説によりターゲットを絞った研究では再現性を得ることが困難であるため, 網羅的なアプローチが必要である (分子遺伝研究でも全エクソームや全ゲノム解析のような網羅的な解析でのみ, 再現性のある結果が得られている)。
- ・ 遺伝子レベルの研究は前述の網羅的解析が大規模に行われており, 確からしい ASD リスク遺伝子が多数挙がっているが, それを土台にタンパク, 細胞レベルの網羅的解析を行うことが必要である。
- ・ 脳部位, 回路レベルの解析にヒト脳イメージング研究は盛んに行われているが, 責任脳回路を確定するには脳電極, 皮質脳波での計測や脳回路操作などの実験動物に対する侵襲的操作を行う必要がある。

残念ながらこの申請は最終選考まで残ったものの不採択でした。しかし, この研究計画を埋もれさせるのはもったいないと思い, このプロジェクトの一部を発展させて, 神経細胞に ASD リスク変異を網羅的に導入してタンパク・細胞レベルの解析を行うことはできないかと, 五十嵐先生に相談したところ, 共同研究を行ったことのある Lemmon 先生の研究室で細胞レベルの網羅的解析を行う手法である High Content Screening (HCS) を盛んに行っていることを教えていただきました。ASD の病態研究を本気でやろうと思っていたところに, 海外でそのような研究手法が学べるという話が重なり, 真剣に研究留学を考え, 準備を始めました (実際は海外留学経験ありという経歴は格好いいな, 子どもが帰国子女ってなんかいいよね, といったミーハーな考えがあったことは否定できません)。高田篤先生が仰っているように, 留学は「要するに, 世の中〇ネと〇ネ」ということで一つ目の〇ネについては五十嵐先生にご紹介いただいたことで, Lemmon 先生から受け入れを快諾していただきました。二つ目の〇ネに関して, 留学に向けて貯金しつつ, 留学助成金を申請し続けて当たるまで待つしかないかと考えていました。ところがダメもとで応募した科研費 (国際共同研究強化) になんと一回目の申請で採択されました。通常, 留学において大変苦労すると言われていたこの二つを運よく手に入れることができた私ですが, 愚かにも肝心の基礎研究を行う素養がないまま勢いで申請したことを思い出しました。もちろんこんなありがたい話を受けないわけにはいかないので, 五十嵐先生の研究室でこの研究計画に必要な初代神経細胞培養, 共焦点顕微鏡の観察の仕方など最低限のところを訓練してもらいましたが, 不器用な私はそれらの習得に大変な時間を要しました。準備期間の約 1 年半の間で技術も知識も出発までに満足いくレベルには達しませんでした。さらにマイアミに渡ってからは案の定, 英語の壁にぶち当たりました。マイアミの住民の約 7 割がスペイン語を母語とし, 周囲はスペイン語であふれているせいもあったかもしれません。しかし, 一番の原因は英語上達に必要なアウトプットを普段の生活で思うようにできなかったからだだと思います。海外で生活さえすれば, 英語は勝手に話せるようになるかと考えている方もいらっしゃるかと思いますが (私は完全にそうでした), それは完全なる幻想で, 自分のほうからどんどん話しかけない限り, 実際はアウトプットの機会はほとんどありません。Yes or No と短文で日常生活は困りませんし, 職場でのやり取りもうま



High Content 2019にて  
向かって一番左が Vance Lemmon 先生，一番右が筆者

く伝わらないことは、後でメールすればなんとかなくなってしまいます。なんとかアウトプットしようと心がけるも社会性が乏しく、日本でも雑談をすることがほとんどなかった私は会話のキャッチボールを2～3往復するのが限界でそこで会話が終了するか、向こうからボールを投げ込まれ続け、うなずくのみということの繰り返しでした。日本語で浮かばない言葉が英語になるはずもなく、またポロポロの英語を晒すのが恥ずかしいというしょうもないプライドをもっていた私は、本当に苦労しましたし、今でもしています。何とかこの状況を打開しようと、まず一対一の状況で会話をさせてもらえるよう Lemmon 先生にお願いして週に2回、短時間ですがお話しする機会を作ってもらいました。多忙な先生に、週に2回も時間を割いてもらうことは憚られました。切羽詰まっていたので図々しくお願いしました。このようにある時は極端に厚かましく、ある時は極端に臆病で遠慮深いという対人的な距離の取り方は発達特性の強さ故でしょう。

次に、こちらで行っている研究について簡単に説明させていただきます。約1,000種類にも及ぶASDの候補リスク遺伝子の変異（実際はエビデンスレベルで数を絞りますが）を神経細胞・ミクログリアの共培養系に導入して、神経突起長、シナプス数などの形態学的パラメータを自動計測し、同様の表現型を示すリスク遺伝子をグループ化して、それぞれのグループの遺伝子変異がもたらす共通パスウェイを

同定する。そして網羅的化合物スクリーニング（Mixture-based and scaffold ranking approach という手法で4億種類以上の化合物でスクリーニングを行う<sup>2)</sup>）を用いてそれらの変異の影響をレスキューする新規候補治療薬を同定する。これが当初の無邪気で壮大な計画でしたが、この計画を Lemmon 先生に話したところ、私の現在の技量を加味して、その計画を達成するには“*It might take several decades.*”とのことでした。そこでまずは、遺伝子導入は将来的にとということにして、共培養系のシナプス形成に影響を与える網羅的化合物探索に焦点を絞り、成熟シナプスが形成される神経細胞の長期培養、ミクログリアの初代培養、HCS機器で計測可能なシナプスマーカーの探索に取り掛かり、躓きまくりつつも、根気強く寛大な Lemmon 先生の指導をうけつつ、実験を進めています。

以上が私の研究留学の体験記となります。研究留学の一番のメリットは日本の大学で勤務しているとなかなか難しい、研究一本に専念できることだと思います。またその分、日本ではほとんどなかった家族と過ごす時間を、平日は子供の宿題を見たり、休日は「Orlando（ディズニーワールド、ユニバーサル、ケネディ宇宙センターなどのテーマパークが集う世界屈指のリゾート地）」まで足を運んだりなど、設けることもできました。もちろん、○ネと○ネを含む準備にかかるコストや日本の同僚にマンパワー的に迷惑をかけるなどデメリットがあることも否めま

せんが、少しでも留学が頭によぎっている若い先生方にはチャレンジすることを強くお勧めします。留学は辛かったという話は聞いたことがあっても、行かなかったほうが良かったという話は聞いたことはありません。私は思い立つのが遅く 39 歳での留学開始となってしまいましたが、しがらみの多いアラフォーのおっさんよりも若い皆様のほうがよっぽど思いきって飛び出せるはずです。

最後に、精神疾患の病態研究の基盤となる考え方を教えていただき、また教室から米国へ送り出していただいた染矢俊幸先生、留学先をご紹介いただき、また基礎研究のトレーニングの場を与えてくださった五十嵐道弘先生、研究に興味を持つ最初のきっかけを与えていただいた渡部雄一郎先生、不在中にご

迷惑をおかけしている新潟大学医学部精神医学教室の教室員およびその他の関係者の方々に心より感謝申し上げます。

#### 文 献

- 1) Ecker C, Spooren W and Murphy DGM (2013) Translational approaches to the biology of Autism : false dawn or a new era? *Mol Psychiatry*, 18 : 435-442.
- 2) Al-Ali H, Debevec G, Santos RG, et al (2018) Scaffold ranking and positional scanning identify novel neurite outgrowth promoters with nanomolar potency. *ACS Med Chem Lett*, 9 (10) : 1057-1062.