

## 臨床薬理学会海外研修を終えて

日本臨床薬理学会研修員として、2008年11月から2011年1月の2年3カ月にわたり、米国フロリダ州にあるマイアミ大学 (University of Miami) にて温暖な気候のもと、貴重な海外研修を行う機会を得ました。この研修から帰国し、約1年が経ちました。本稿では、この研修を振り返り、研修先での生活とその経験により得られた知見および成果について報告したいと思います。

荒木 和浩 (埼玉医科大学国際医療センター 包括的がんセンター 腫瘍内科 助教)

研修当時：Braman Family Breast Cancer Research Institute, Sylvester Comprehensive Cancer Center, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL, USA

帰

## はじめに

国から1年、週1回の当直業務をこなしながら、臨床業務にどっぷりつかっています。そういう状況下でも、分不相応ながら日本臨床腫瘍学会の第19回教育セミナーの講師を引き受け、そのテーマである『第I・II相臨床試験』の講義用の資料を、何とか締め切りに間に合うよう2012年1月中旬に提出しました。その受領確認のメールが届くやいなや、日本製薬工業協会から「臨床薬理学会海外研修員」としての帰朝報告書を本誌に掲載するとの連絡がありました。大変貴重な経験をさせていただいたので、その思いを綴りたいと思います。

バ

## 研修先であるマイアミの紹介

バラク・オバマ米合衆国大統領が大統領選挙によって選出された2008年11月5日に、私は単身、1万キロ先のマイアミに向けて、成田を飛び立ちました。その1カ月後に3人の子ども(その当時5歳、7歳、9歳)と妻に再会し、家族丸丸となってマイアミ生活を始めました。マイアミは、北アメリカ大陸の東海岸、フロリダ半島の南に位置します。フロリダ

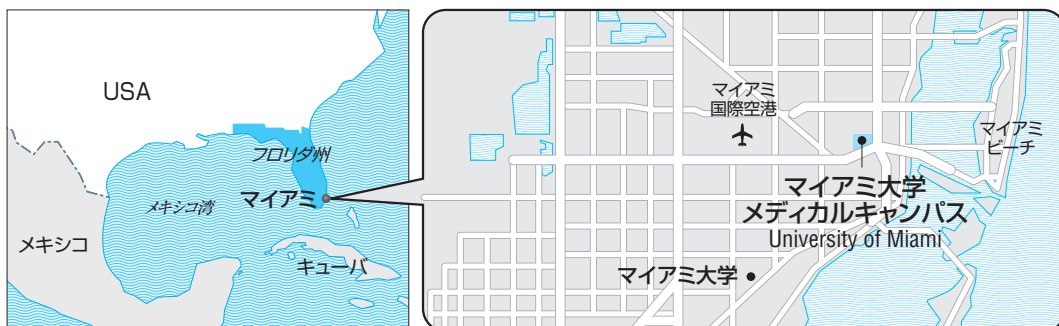
州は、サンシャイン・ステイトとも呼ばれ、南部にはキーウエスト、北部にはディズニーワールド、ケネディ宇宙センターなど観光地のメッカともいえます。

英語が公用語?なんて思っていたのですが、「コモエスタ(こんにちは)」とスペイン語が飛び交い、ラテンアメリカともいえるマイアミは、アメリカの中でアジア人をほとんど見かけない場所です。そこは、南米各国への商業のための玄関口でもあり、南米へ事業展開を行う日本の自動車業界、家電業界、医療機器、大手商事などの駐在員の方々とその家族が在住しています。彼らの多くは英語も、スペイン語も、ポルトガル語も操り企業戦士として活躍しています。私たち家族は駐在員の方々のお世話にもなりながら、マイアミ生活を成し遂げることができました。

マ

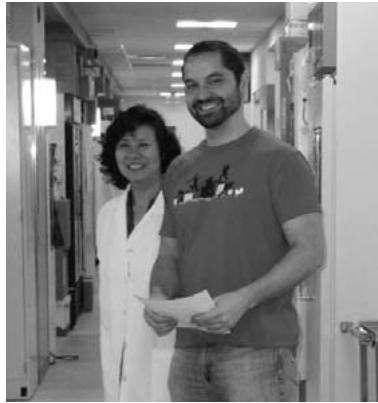
## マイアミ大学

マイアミ大学のメインキャンパスは、フロリダ州マイアミ市南西郊外の高級住宅地、コーラルゲーブルズ市に位置する私立総合大学です。一方、ダウンタウンの近くに位置しているメディカルキャンパスは医学部門のレオナルド ミラー医学校 (The Leonard M. Miller School of Medicine) と、公的機関が経営す





マーク・ダニエル・ペグラム教授



左 シャオフェイ氏、  
右 トビー・ワード氏



左 キャサリン・モンタイル氏、  
右 ミッシェル・ガラス氏

るジャクソン記念 (Jackson Memorial) 病院とが複合し、ひとつの医療区域を形成しています (詳しくは [http://en.wikipedia.org/wiki/Leonard\\_M.\\_Miller\\_School\\_of\\_Medicine](http://en.wikipedia.org/wiki/Leonard_M._Miller_School_of_Medicine))。その中にあるシルベスター包括的がんセンター (Sylvester Comprehensive Cancer Center) のブラマン家乳がん研究所 (Braman Family Breast Cancer Research Institute) に所属するペグラム研究室 (Pegram Lab) に、日本臨床薬理学会からの援助のもと、私は奨学金研究生という立場で海外研修を送りました。

### マ pegラム研究室 (Pegram Lab)

マーク・ダニエル・ペグラム教授がUCLA (カリフォルニア大学ロサンゼルス校) から招聘されて、2006年にラボを開設しました。まず2007年2月にポストドクのトビー・ワード氏が、その後、秘書のキャサリン・モンタイル氏、ポストドクのケマル・ヤリツ氏、そしてラボマネージャとしてミッシェル・ガラス氏が次々に加わったそうです。そのグループに私が参入しました。これから大きくなっていくであろうと思われていた時期で、その後、博士課程のアンナ・ジェグ・マリア氏が、さらにテクニシヤンのシャオフェイ氏が加わりました。途中で何人かの医学生が数カ月の単位で出入りしていましたが、主要なメンバーは結局この8人でした。

しかし、2010年下旬にケマル氏が他のラボに移動し、私が2011年1月に帰国しました。そのすぐ後に、キャサリン氏が転職し、1年も経たないうちにミッシェル氏が新しい家族の誕生を機に2011年10月に退職しました。アメリカ社会の縮図なのでしょうか、このように人の移動は激しいです。

また、私は実験を途中で切り上げなければならなかったもので、いまだに中途半端になってしまい、残念でなりません。それでも、このマイアミで学んだことを生かして自分のキャリアビルディングにつなげようと、今できることを行いながら、自分を磨いている毎日です。

### 私 マーク・ダニエル・ペグラム教授

と彼の出会いは、彼が来日して埼玉医科大学を訪問した2007年で、おそらく彼がラボを作って間もないときだと思われます。その後、2008年の6月にアメリカ臨床腫瘍学会で二度目の再会を果たし、研修の了解をいただくことができました。彼は分子標的薬のトラスツズマブでジェネンテックとともに有名なデニス・ジョセフ・スレイモン教授のもとで1990年ごろから乳がんとHER2に関連する研究と臨床を行っており、現在でも自らのラボで継続して行っています。私が彼のラボに在籍した当時は、乳がん組織の遺伝子発現、上皮増殖因子受容体の一つであるHER2阻害剤の耐性機序の解明とその克服に重点が置かれていました。

### 私 研究活動

の研修中の研究活動は3つです。まずは乳がん組織のマイクロアレイを用いた遺伝子発現、次に動物実験におけるHER2阻害剤耐性機序の克服としての血管内皮阻害剤による上乗せ効果の確認、そしてHER2阻害剤耐性細胞における殺細胞抗がん剤との交差耐性機序の解明です。

1つ目の研究活動は遺伝子発現解析では病理組織銀行に保存されている標本の状態が悪かったことと、



アンナ・ジェグ・マリア氏



体調を崩したときの救急車

手術もしくは生検材料の保存手順の確立 (standard of procedure、SOP)が終始なされず、良好で品質の高いRNAが均一に採取できなかったため、美しいクラスタリング画像を作ることができませんでした。しかしながら、検体の採取から保存方法までの標本の取り扱い、RNAの抽出と品質管理、マイクロアレイでの発現解析、さらにはバイオインフォマティクス部門との共同の解析など、これら一連の作業は、私にとって今後の悪性腫瘍組織での発現解析を行う際に、非常に有用だと思われま。実際に臨床試験などにおいて、特定のバイオマーカー探索を導入する際には、このような一連の手法が必要になってくると思います。

2つ目の活動である共同研究は、マウスを扱うことと細胞の移植 (腫瘍形成) が主な作業でした。マウスの扱いは、国立がんセンター東病院臨床腫瘍病理部でレジデントの際に学んでいたもので、多少なりとも自信がありました。しかしながらマウスに移植した腫瘍を採取し、再びセルラインを作り出すことは初めての経験でした。in vivo (動物実験)の治療抵抗性の細胞を選択したい際などは、有用な方法であると思いました。実際に、トラスツズマブ耐性の乳がん細胞をマウスに生着させ、その腫瘍細胞の選択まではうまくいきました。しかしながら、HER2阻害剤耐性克服として血管内皮阻害剤上乗せ効果が認められず、この実験自体も、資金面と結果で頓挫しました。もしも私に資金があって、自らのアイデアのもとで治療実験を動物で行うとしたら、どのように成功させようかなと思いを巡らせています。

私にとって3つ目の活動である実験は、2010年のSan Antonio Breast Cancer Symposiumにも発表でき、Uni-versity of Miamiのボスであるペグラム教授が興味を持ってくれ、実験の延長のために日本と直接交渉までしようとしてくれた代物です。残

念ながら、延長はできませんでしたが、それでも私にとってはペグラム教授がそこまでの評価をしてくれていたことを誇りに思っています。その活動はある薬剤に耐性の細胞における耐性機序の解明でした。そのため2009年11月頃に、ある薬剤に耐性の乳がん細胞をラボのメンバーであるアンナ・ジェグ・マリア氏から一部譲り受け、一般的に臨床の現場で使用されているいくつかの抗がん剤との交差耐性の有無をしらみつぶしに探索しました。4種類の耐性細胞の中で、交差耐性を示したものは1種類だけ、しかも特定のあるクラスの薬剤に限定されていました。そのため、なぜそのクラスの薬剤だけ、その細胞だけが交差耐性を持つのか仮説を作り始めるところから始まりました。最初の仮説は2010年5月頃に固まりました。それをラボのミーティングでプレゼンし、皆にshow me dataと言われました。そのため、タンパク質発現をウェスタンブロットで行い、仮説がそれらしいものであるかのように見受けられました。しかし、私の出国期限も2010年11月に迫っていたので、本当に死にもものぐるいで行いました。仮説の半分は本場で、半分は本場ではありませんでした。そのターゲットとしたタンパクや遺伝子の発現は認められましたが、siRNAを用いて、ターゲットとした遺伝子を抑制しても、交差耐性の作用機序の鍵とはなりません。そのため、3カ月の延長をお願いしましたが、延長が決まったときに、体調を崩しました。2週間程度無駄にしましたが、静養中じっくり考え、新たな仮説を作ることができました。感謝祭やクリスマスなどのため、周りは浮き足立っていましたが、クリスマスも年末年始も返上して実験しました。鹿児島にいる祖母が亡くなった当日の2010年12月29日にラボミーティングがありました。休みを返上した実験の結果から、ペグラム教授が“エクセレント”と伝えてくれました。ペグラム教授の自宅で行われた新年パーティーでも、前述したように佐々木教授に滞在期間の延長をお願いするからというところまで、興味を持ってくれました。それで、延長を……ということでしたが、延長をできないことが決定して、2月1日までに埼玉医科大学国際医療センター腫瘍内科に出勤することになり、大急ぎで引っ越し帰国となりました。その後、ラボに残っていたメンバーがいろいろとチャレンジしてくれましたが、結論には至りませんでした。サイエンスはすごく楽しいけど、やはり難しいことを実感しました。

このように、臨床でも認められる薬剤耐性の現象を、細胞を用いるような基礎実験でも確認し、それを根拠に新たな仮説を作り上げ、そしてさらに、その仮説をもとに臨床試験を計画し、バイオマーカーなどを用いて、その仮説が臨床材料でも確認されるかを検証します。さらに、そこで得られた結果をもとに新たなコンセプトを作りそれを新薬開発に導入します。薬剤開発戦略においては、用量依存性、毒性による評価の最大耐用量や至適用量の検討だけではなく、標的を絞って遺伝子やタンパク質、酵素などが如何に変化するかによって、その用量設定を行うフェイズゼロの時代になりつつあると思うし、今後はそのような開発に携わっていきたく切に思います。

## マイアミでの生活

最

初は何といっても、日本の痒いところまで手が届くサービスの有難さが身にしみたことです。「アシタマニアーナ(また明日)」といって、いつ来るかわからないサービスに毎日いらいらしていましたが、そのうちに何(難)でも自分でやってしまうようになるし、期待もしなくなりました。さらには、ほとんどの物事が重要でないことにも気づきます。あるとき、ドイツから帰化した医師のステファン・グリュック教授が、英語を十分に聞き取れずに悩んでいる私に優しく声をかけてくれました。「大丈夫、会議のほとんどは、その後何の役にも立たないから、しっかりいろんなところから情報を収集して自分の頭で考えなさい」と。

帰国後に感じたことは、日本のサービスは過剰だということです。特に日本の医療は、そのためになのかどうかはわかりませんが、現場は疲弊し、いろいろな弊害が生じているのかもしれない。

次に、私にとっては家族とともに寄り添い助け合いながら、生活できたこととフロリダの自然を彼らとともに満喫できたことでしょうか。子どもたち3人はフロリダの貝を集めて、日本人補習校を通じ「海とさかな 自由研究コンクール」に応募していました。大きくなったときに、このマイアミでの生活のことを思い出してくれると良いと思っています。

## 帰国後の活動

帰

国後に始まったのは、通常の業務に加えて、入院患者への電話連絡係でした。その合間を縫って、

2011年の7月下旬に行われた日本臨床腫瘍学会のシンポジウムにマイアミでの研究成果を発表しました。11月中旬には、その学会のがん薬物療法専門医を更新するとともに、初めてではあったものの新たながん薬物療法専門医になる方々へ向けての口頭試験の試験監督を行うこともできました。12月初旬には日本臨床薬理学会で帰朝報告を行うため、浜松アクトシティに参加させていただきました。年明け早々には緩和医療講習会と第18回学会推薦指導者等向け緩和ケア指導者研修会を受け、緩和ケア指導医を更新することもできました。このように標準的がん医療を日本全国に展開することは、地域で活躍する医療者として重要だと思います。それとともに、世界規模でも活躍できるような開発的臨床研究にも携わりたい気持ちがますます強くなっていく自分を自覚しています。

その一方で執筆活動としては、海外研修前から難渋していた以下の論文が掲載されました。

1. "First clinical pharmacokinetic dose-escalation study of sagopilone, a novel, fully synthetic epothilone, in Japanese patients with refractory solid tumors" (Breast Cancer. 2011 Aug 24. [Epub ahead of print]掲載)
2. "Possible available treatment option for early stage, small, node-negative, and HER2-overexpressing breast cancer" (帰国後執筆) (Invest New Drugs. 2011 Dec 4. [Epub ahead of print]掲載)

さらに、マイアミでの研究を何とか継続したいので、帰国直後からいくつかのグラントに応募していますが、いまだに良い返事は届いていません。冒頭にも記載しましたが、3月3日には日本臨床腫瘍学会の第19回教育セミナーで「第I、II相臨床試験」について、分不相応ながら話をさせていただく予定です。

## おわりに

今

回の研修を終えて、これらの経験を今後の教育・研究・診療活動に生かしていきたいと考えています。最後になりましたが、幅広い研修の機会を与えていただいた日本製薬工業協会、日本臨床薬理学会、埼玉医科大学、マイアミ大学、さらには御指導くださった多くの皆様に厚く御礼申し上げます。