

留学報告記

和歌山県立医科大学

整形外科学講座 福井大輔

はじめに

2018年12月から2020年3月までアメリカ合衆国 カリフォルニア州 サンディエゴにある University of California, San Diego (UCSD)に留学させていただきました。このような機会を与えてくださった山田教授をはじめ、医局員・同門会の先生方に感謝をこめ、私の留学体験を記載させていただきます。

留学するかしないか 葛藤の日々

私の研究者としての活動は、紀北分院に配属となり川上守先生の御指導のもと夜な夜な椎間関節切除による腰椎椎間板変性ラットモデルの行動評価を行ったことから始まりました。その後、他の関連病院に異動後も、川上先生の御指導を賜り基礎研究を継続し、国際学会などにも参加するようになりました。2015年のORSに参加した際に、その後の留学先のBossとなるUCSD Orthopaedics research 部門教授である舩田浩一先生が主催する現地での懇親会に川上先生と参加させていただいたことが舩田先生との初めての出会いでした。その頃から舩田先生にUCSDに留学し研究を行わないかとお誘いを頂いておりましたが、英語が全く得意でなく、何の取り柄もない自分に留学なんて…と思うばかりで、海外で

研究や生活を送れる自信もなく、真剣に考えてはいませんでした。しかし、その後もORSやISSLSなどでお会いする度に、お誘いを頂き、川上先生からも舩田先生のもとで力をつけることをお勧めいただき徐々に留学をするかしないか、葛藤の日々を送りました。最後は2018年のORSに参加した際に舩田先生とお話をし、揺らいでいた気持ちにとどめが入りました。ORSから帰国後、妻にサンディエゴに留学しようと思うと話すと、「そうなん。行ってきなよ。」と返事があり、「一緒に行かないか?」と聞くと「う〜ん。」と渋い返事…。当時、長女が小学校5年生であり、今まで長く過ごしたクラスメートと離れ、突然異国の地で英語での授業になることや中学受験を考えると一人で行って来て欲しいとのことでしたが、何度か話をし、長女が許可をするなら家族一緒に行くとのことでした。

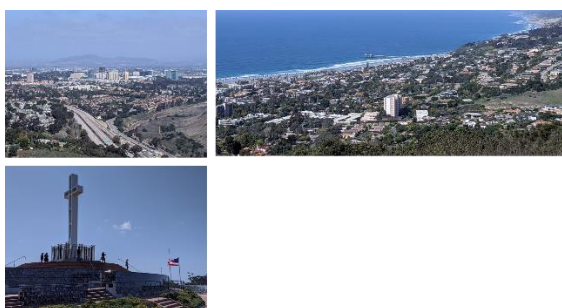
そこから長女の説得を続けました。1週間程度、海外留学の話をする度に長女が涙を流す日々が続いたのち、何とか説得し家族そろっての海外留学が決まりました。

サンディエゴでの生活

サンディエゴはアメリカ西海岸に面し、ロサンゼルスに続くカリフォルニア州第2の都市です。また国境にも面しており30分ほど車を南に走らすとメキシコのティファアナとなります。

サンディエゴの特徴は何ととっても気候の良さです。年間の晴天率は80%を超え、雨の心配をすることが殆どなく、夏の気温は高いですが湿度が低く過ごしやすく、冬

も暖かく薄い長袖で十分過ごせ、アメリカで最も perfect な気候を持つ町と呼ばれています。観光名所としてはサンディエゴ動物園やラホヤコーブ、バルボアパークが有名ですが、私は mount soledad という場所が一番好きで、何度も訪れました。アメリカの軍人墓地なのですが、見晴らしのよい場所に立ち、サンディエゴを一望できます。晴天の下で色々な考え事を忘れ、景色を眺めることができる場所で（日本ではそんなことをしないのですが、感傷に浸りたくなるくらい疲れていたのでも…）、サンディエゴに行かれた際には是非、行ってみてください。

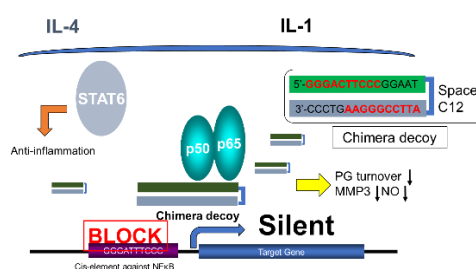


Mount soledad からの風景

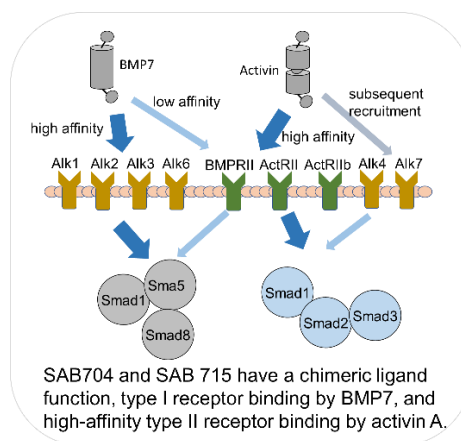
研究について

留学先の Masuda lab には三重大学から山田淳一先生、北海道大学から馬場力哉先生が留学生として既に在籍されており、基礎研究の知識が乏しい私に色々教えてくださりました。Masuda lab では椎間板や関節軟骨の細胞外マトリックス修復についてオリゴヌクレオチド (NFκB と STAT6 の Chimera decoy : 図 1) や骨形成たんぱく質 (BMP 7 とアクチビンの Chimera BMP : 図 2) の効果について主に研究をしておりました。In vitro では human の椎間板や関節

軟骨細胞を分離し、Chimera decoy や Chimera BMP 含有液にて培養を行うと髄核・繊維輪細胞や軟骨細胞においてプロテオグリカン合成が高まること、また軟骨組織においてこれらの薬剤がプロテオグリカン分解を抑えることを Alcian Blue Assay [1]にて証明できました。また、山田先生が帰国された後は Allyssa と Stephanie が新たに lab に加わりラットやラビットを用いた in vivo の研究も行いました。

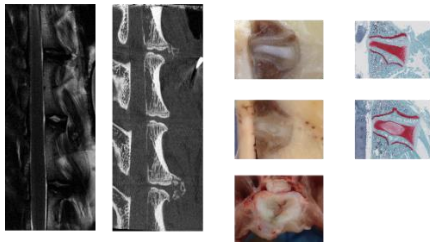


Chimera Decoy

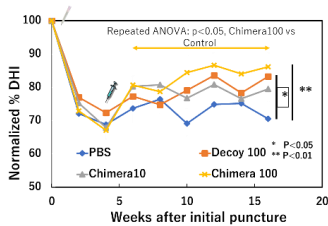


Chimera BMP

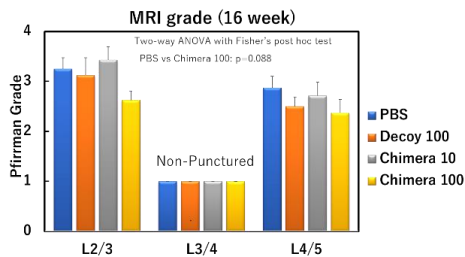
そこでも Chimera decoy のラビット変性椎間板に対しての投与は X 線で椎間板高を改善し、組織学的にも椎間板における細胞のクローニングや morphology を改善することが証明されました。



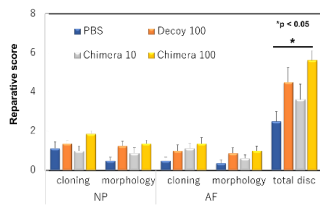
Rabbit 椎間板変性モデル



Radiographic assessment



MRI Pfirman grade

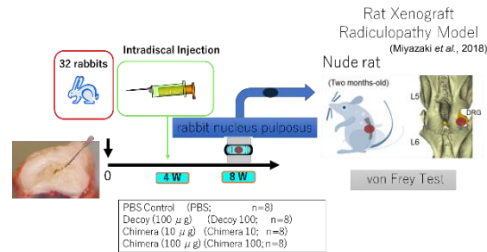


Histological grading score

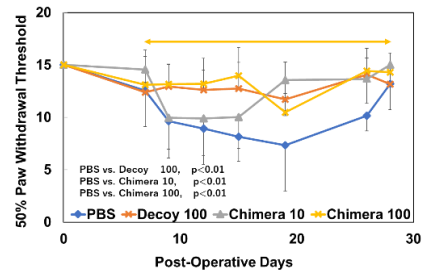
しかし、薬剤の効果を検証するには組織の修復だけでなく疼痛に対する効果も非常に重要な要因となります。ラビットのような中型動物は組織が大きく X 線や MRI 評価には優れますが、疼痛に対する評価のための行動学的試験が行えないデメリットがあります。そこで、川上先生のモデルを参考

にラビット変性椎間板モデルの髄核を摘出し、ヌードラット（胸腺をもたないため免疫機能を持たないラット）の神経根に髄核を移植した Xenograft model [2]を作成し、行動評価を行いました。

そこでも Chimera decoy で treatment を受けた変性髄核の留置はコントロールと比べ疼痛閾値が下がらないことが示され Chimera decoy の臨床前試験として椎間板変性抑制と疼痛改善効果を示すことができました。



Rat Xenograft model



von Frey test

その他にも非常にたくさんの種類の実験をさせていただきましたし、多くの失敗も経験しました。インキュベーターの設定温度を 56°Cにするのを間違って 256°Cに設定しており、チューブラックで芸術作品を作成したこともありました。また、舛田先生からは基礎研究のオーガナイズをどのように

するのか、データの処理や管理方法について、日々のスケジュールの組み方など、基礎研究のみならず医師としての今後に大変役立つことを教えていただきました。



チューブラック溶解事件

研究成果

論文

- Fukui D Masuda K, Zimmer M, Adachi YM, Arimoto N Kim J, Latterich M, Naughton KG A novel bioengineered material to reverse intervertebral disc degeneration J Med Surg Sci. 2020 April 4

発表

- Chimera Decoy Oligodeoxynucleotide Attenuated Intervertebral Disc Degeneration In a Rabbit Anular-puncture Model
Daisuke Fukui, Rikiya Baba, Natsuko Arimoto, Stephanie Y Adachi, Hiroshi Yamada, Takahiro Nakazawa, Koichi Masuda Orthopaedics Research Society Annual Meeting 2021, Gold coast, California.
- Newly Engineered Chimera Decoy Oligodeoxynucleotide Suppresses Proteoglycan Degradation

in the Human Intervertebral Disc

Daisuke Fukui, Rikiya Baba, Natsuko Arimoto, Stephanie Y Adachi, Hiroshi Yamada, Takahiro Nakazawa, Koichi Masuda

Orthopaedics Research Society Annual Meeting 2021, Gold coast, California.

- Evaluation of the Long-term Effect of a Single Transfection Treatment with Chimera Decoy of Chondrogenic Cells Cultured in a High-throughput Three-dimensional System
Daisuke Fukui, Rikiya Baba, Stephanie Adachi, Hiroshi Yamada, Junichi Yamada, Kenji Kato, Koichi Masuda Orthopaedics Research Society Annual Meeting 2020, Phoenix, Arizona.
- Activin A/BMP-7 Chimera (SAB704 and 715) Upregulate Extracellular Matrix Metabolism by Pig Meniscus Tissue and Meniscus Cells Cultured in Alginate Beads
Baba R, Fukui D, Adachi SY Alvarez A, Yoon S, Choe S, Masuda K
Orthopaedics Research Society Annual Meeting 2020, Phoenix, Arizona.

生活について

平日は朝から日付が変わるころまで lab で過ごし、サンディエゴの燦燦とした太陽を浴びる機会は限られていましたが、それでもサンディエゴでの生活は私たち家族にとって、人生の中でもかけがえのない経験と

なりました。渡米前の心配事は英語に触れたことが全くない長女と長男が現地小学校に入り学校生活を送れるのか？友達もできずに教室で一人ぼっこのつらい日々とならないだろうか？ということでしたが、その不安は小学校登校初日に払拭されました。涙を流してまで、日本を離れるのを嫌がっていた長女ですが、初登校した夜に学校はどうだったか？と聞くと「めっちゃ楽しかった！」とまさかの答えでした。米国は移民が多く、英語が話せない児童に先生も生徒も慣れていました。home partyにも誘ってもらったり、ハロウィンイベントにも友達と仮装して参加したり、長男は地域のサッカーチームに入り言葉の壁がある中、シーズン途中からレギュラーのポジションを獲得しました。帰国する際には、「あと1年アメリカにいたかった。」と言うほどアメリカ生活を楽しんでいました。これから、留学を考えられている先生方も、ある程度大きなお子様がいると子供のことが心配になるかとおもいますが、子供は大人と比べ周囲の環境に適応する能力が極めて高く、全く心配はいらないと思います。



子供たちの生活



留学を迷っている後輩の先生方へ

私は前述したように語学力もなく基礎研究

の経験も乏しい中で、半ば周囲の先生方に流される形で留学しました。しかしながら、振り返ってみると、大変貴重な人生の時間を過ごせたと実感しています。

私のようにあまり自信がなく、留学なんて敷居が高いと思っている先生方へ。

「人は他人の意見に流されてみないと、自分の想像を超えるような体験はできないかもしれない。」留学を終え、関西空港に帰ってきた時に私はふとそう思いました。

もし留学のチャンスがあるなら是非行ってください。行けば何とかなるものですし、一生の思い出に残る体験となるかと思います。

謝意

今回、取り柄の無い私に留学機会を与えてくださった舩田浩一先生、川上守先生、また、是非行って来なさいと後押しをしてくださった山田宏先生、医局員・同門会の先生方に改めて感謝の意を示させていただくとともに、今後の和歌山県の研究・医療の発展につながるよう努力いたします。

参考文献

1. Masuda K, Takegami K, An H, Kumano F, Chiba K, Andersson GB, et al. (2003) Recombinant osteogenic protein-1 upregulates extracellular matrix metabolism by rabbit annulus fibrosus and nucleus pulposus cells cultured in alginate beads. J Orthop Res 21:922-930
2. Miyazaki S, Diwan AD, Kato K, Cheng K, Bae WC, Sun Y, et al. (2018) ISSLS PRIZE IN BASIC SCIENCE 2018:

Growth differentiation factor-6 attenuated pro-inflammatory molecular changes in the rabbit anular-puncture model and degenerated disc-induced pain generation in the rat xenograft radiculopathy model.
Eur Spine J 27:739-751