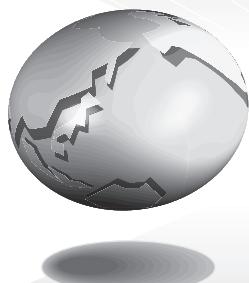


学術交流委員会だより



平成 23 年度 海外短期留学報告書

スタンフォード大学短期留学報告書

留学先：スタンフォード大学フォーク心血管研究センター
期間：2011年9月20日～2012年1月20日

派遣員 山本智朗 国際医療福祉大学

1. 留学の動機

平成 22 年 10 月下旬、核医学分科会の河村分科会長から、「誰か短期留学を希望する人に心当たりはないか?」というメールが届いた。海外での研究というものに興味はあったが、私には無縁なことであろうと思っていた。事実、相談できるような知り合いもいなかつたし、年齢的にも留学するような歳は過ぎていると思っていた。しかし「自分は興味を持っているが、知り合いもいないので難しいと思います。他を探してみます」とあまり深い考えもなく返信してしまった。河村分科会長は知り合いなどに聞いてみるとことになったが、申込期限まで 1 カ月程しかなく、どのみち時間的にも厳しいと思っていた。すると、平成 21 年度にスタンフォード大学に短期留学した松浦由佳氏を紹介してくださり、直接お会いしてお話を聞き、研究責任者であった Dr. Michael McConnell(以下、Mike)に連絡して下さることを快く引き受けてくれた。個人的には肝臓の機能評価や脳機能解析に興味があったのだが、心臓も核医学では長くやってきたし研究もしてきた。松浦氏の報告書を読み、「何とかなるかな?」と考え始め、無縁だと思っていた海外留学が急速に現実的なものに変わってきた。しかし、仕事の代行が難しい大学の教員の場合、講義・実験・学生指導のほか、膨大な事務仕事を誰が引き受けてくれるのかという問題もあった。幸いにも私の担当講義や実験は前期に集中しており、後期は 2 コマの講義だけであったし、代理講義も福喜多博義教授と非常勤講師の清水慶昭先生が快く引き受けてくださることになった。卒業研究指導や事務仕事も他の教員の皆さんのご協力で何とかなりそうになったが、その期間の私の処遇

も問題であった。事務に相談すると短期留学という実績は過去になく、どのように対応してよいのか判断が難しいと事務でも困っていたようであった。そして出された処遇は、短期留学 4 カ月のうち 3 カ月分は研修扱いとするが、給料は約 1/3 に減額、賞与も 3 カ月分は控除するということであった。当初、これは研究・教育の一環であると思っていたので示された条件には納得がいかない部分もあったが、家族も先行投資(リターンが必要?)ということで了解してくれた。その後、有識者からの推薦書 2 通も快く引き受けただけた。残る最大の問題は Mike からの返事である。事前に聞かされていなし渡米後に痛感したが、Mike からの返信は尋常でなく遅い。松浦氏からメールで OK の返事が来たという連絡は申し込み締め切りの数日前であった。書類は準備していたので直ぐに郵送した。その翌月に学会で承認され、渡米が確定的になった。以上のように、実は勢いだけで短期留学が決まってしまったのである。

2. 渡米準備

年明けの平成 23 年 1 月下旬から本格的に書類の準備に取り掛かった。まずは履歴書(curriculum vitae; CV)とカバーレター(cover letter; CL)を作成する。日本のように決まった書式はないので、ネットで調べて書き方を真似して作成後、こういった書類を専門に添削する業者にネイティブチェックを依頼し、立派な CV と CL が完成した。早々にこれを送る。その後 Mike の秘書である Kat から追加の書類を送るように指示された。さらにその 5 カ月後、やっと手元に DS-2019 などの必要書類が郵送されてきた。ようやく VISA 申請に必要な書類の作

成ができ、同時にアメリカ大使館に面接の予約を入れることができた。ここまで来ると話は早く、無事に J-1 VISA を取得できた。銀行口座の開設と、航空券も手配し、すべての準備が整ったのは 9 月上旬で、出発まである程度の余裕が持てたのは幸いであった。

3. 渡米後の手続き

入国審査も観光とは異なり質問事項も多く、矢継ぎ早に質問されたが問題なくクリアできた。スタンフォード大学に到着すると、私のボスである Mike と秘書の Kat、さらには事務の Anne までが夏季休暇で 2 週間ほど休みとなっており、何をどうしていいのかわからない。何せ建物に入るにはカードキーが必要で、これが無いとラボに入ることさえできないのである。その時、日本人の方がいて本当によかったと心底思った。小菅寿徳先生が事務員の Scott にお願いし、カードキーの作成を依頼してくださった。さらには Stanford ID の作成も手伝ってくださいり、とりあえずオフィスに入ることができた。その後 International Center にて受入の手続きを完了し、登録手続きも終わった。

住居も決まったが、研究に先立ちやらねばならないことはまだまだある。ラボ内には 3.0 T の MR 装置があるが、ここに入るだけでも入室訓練および試験にパスしないとカードキーの許可が出ない。さらに、個人情報取扱や、動物実験を行うための教育訓練と試験をこなしていく必要があった。また、放射性同位元素の取扱にも日本と同様に教育訓練の受講と試験(詳細は HP 参照)にパスする必要があった。

さらに、カリフォルニア州の条例で 3 カ月以上の VISA 滞在者が車を運転する場合、住居を定めた日から 10 日以内に自動車運転免許取得申請をしなければならないとあり、早々に申請をした。いくつかの試験を受けたが、一番緊張した試験は自動車運転免許の筆記試験と実技試験であった。渡米後約 1 カ月は、このようなことをしながらアップという間に過ぎていった。

4. ス坦フォード大学での研究

研究するために来たからといって、直ぐに希望の研究に着手できるような甘い状況ではない。何せ、私が使える研究費というものは 1 セントだってないので。また、オフィスは小菅先生、北川先生と共有で、部屋内は日本人だけであり、当然日本語で話すことになる。ただでさえ下手な英語の進歩もますます厳しい。そんな中、まずは言葉の問題がない両先生方の研究を見学することから始めさせていただいた。実験はわれわれの Falk Center のほか、Clark Center の imaging lab や、

Beckman Center など複数の施設を使用するが、小菅先生の実験は細胞レベルの実験であり、培養と顕微鏡での観察と、全くわからない領域の話である。北川先生はマウスを使った研究であったが、当初はマウスの腹部大動脈をエコーで観察しており、人間のエコーもよくわからないのに、マウスのエコーなぞわかるはずもない。そこで私のやるべきことはまず、彼らの研究に関する論文を検索しそれを読むことである。幸いスタンフォード大学のライブラリにある論文検索は大変強力で、ほとんどの原著をダウンロード可能であった。ついでに自分の研究分野のものや興味のあるものを片端からダウンロードさせてもらった。両先生方の研究は未知の領域で、その難しさは尋常ではなかったので、オフィスに居るときの私の仕事は関連論文を読むことであり、実験の大半の日はそれが唯一の仕事でもあった。

ラボでは毎週の定期ミーティングのほか、ほぼ毎日どこかで開催されているランチョンセミナーに参加することで昼食代を浮かしていたが、毎回同じようなメニューなので、少々飽きながらも勉強とヒアリングの練習を兼ねセミナーにはできるだけ参加した。また、金曜の夕方は世界各国から来ているポスドク達が交代で自分の研究を発表する会があり、ビールを飲みながら自分の故郷の話も混ぜて研究の話をするというフランクな会であったため、私はヒアリングとビール目的で参加した。また、ネットで色々調べていると核医学部門で basic science lectures という早朝講義が毎週木曜日に行われているのを発見した。内容は私が学生に講義をしているもののレジュメであった。直ぐに担当の Dr. Craig Leven に受講させて欲しい旨をメールすると大歓迎と了解してもらった。この講義を聞いているのは学生ではなく、核医学の若手医師たちだ。彼らは装置の特性やデータ収集法、再構成理論などを勉強するために来ている。内容は初歩的なことであったが、自分の講義内容と同じものをすべて英語で聞けるのは大変よい勉強になったし、何よりヒアリングの練習には非常に有用であった。

見学させていただいている実験の内容も段々わかってきたある日、他の研究室の池野先生から「今度 PET/CT をやるけど、画像を見てもらえる? 僕ら核はよくわからないから」といわれ、やっと自分がわかる領域の実験に参加できると思い、是非見学させて欲しいとお願いした。最初の実験で、動物取扱技師である Alfredo に会った。彼とはその後、冗談をいって馬鹿笑いするほど仲良くなつたが、初めは非常に怖かった。英語に慣れていない日本人は、聞いた英語を頭で日本語に訳し、その返答を日本語で考え、英語に直してから発声



Photo 1 豚の心筋梗塞モデルの作成はラボ内の装置にて、人間と同じ手技と清潔度で実施される

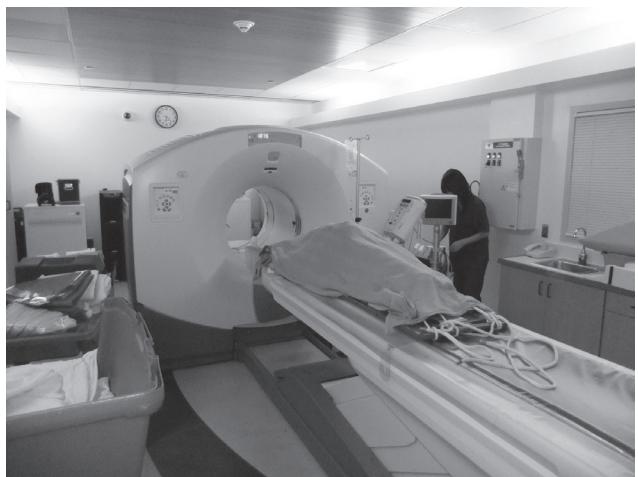


Photo 2 豚の PET/CT 撮像は病院の臨床機で実施する

するのだろうと思う。少なくとも私はそうだった。さらに悪いことは、できもしないのに文法も完璧でカッコいい英語を話そうとする。しかし実際の会話では成り立たないことを Alfredo の最初の一言で強く思い知らされた。彼は私に「日本で何の研究をしているのか? 何でここを選んだのか?」と質問してきた。彼の言葉は理解できたが、それに対する返答を頭の中で考えてしまっているその瞬間に Alfredo は「おいおい、彼は英語できないの?」と他の研究者に聞いた。さすがにそれに対してはまずいと思い、「いや、わかるのだけど私の英語が下手だから。で、日本での研究は…、ここを選んだのは…」と無茶苦茶な英語で必死に答えた。ちょっと苦笑いの Alfredo はそれ以来あまり話しかけてこなくなってしまった。英語力の無さを痛感した瞬間であった。しかし、自ら行動しなければもっと相手にされないだろうと思い、できることは積極的にやるように心掛けた。まずは実験で使う豚の運搬と固定であるが、それくらいしかできることがなかったし、完全に Alfredo の助手として実験に参加していた。それでも参加できていることに、ホッとしていたように思う。

実験ではまず、カテ室で豚の LAD をバルーンで 1 時間血流を途絶させ、心筋梗塞モデルを作る(Photo 1)。その 2 週間後から心筋梗塞巣に ES 細胞を移植し、細胞が定着しているかの評価を、MR と PET/CT で評価しようというものである。ある実験中、reperfusion させた瞬間に ventricular fibrillation(VF) になり、初めて豚の心臓マッサージを行ったが、残念ながら死んでしまったこともあった。MR の造影剤も独自開発しているものもあり、DSA と MR(3.0 T)はラボ内の人間用の装置を使用する。しかし PET/CT は病院の装置を一般診療終了後に使用する(Photo 2)。完全に見えないようにしては

いるが、PET/CT で豚の撮像をしている反対側の部屋の SPECT/CT ではまだ患者さんを検査していたこともあり、日本ではまず考えられない光景だ。ES 細胞は静注のほか、カテで冠動脈から投与したり、開胸して心筋に直接筋注したりするなど、さまざまな実験を重ねながら、そのたびに MR や PET/CT で撮像を行った。最後は薬殺し心臓を取り出して終了するが、1 匹の豚に掛かる実験費用は数百万円にもなるそうで、さまざまな研究者が実験に参加する。勿論数匹の豚を使用するので、一連の研究に掛かる費用は相当の額である。

ある実験で PET/CT 撮像直後、病院の技師が画像を表示し、それを各研究者がいじって集積を確認しながら色々と話しあっていた。私はそれを「カラーテーブルを変えればわかりやすいのに」と思いながら後ろで見ていた。ある瞬間、研究者全員の手が止まって考え込んでいた。その時、私はちょっとマウスを拝借し、カラーテーブルを変更して集積部位を判りやすいように画像を調整してあげた。研究者達は「Oh, good job!!」といってくれたが、誰にでもできる、あまりに単純なことに、逆に恥ずかしくなってしまった。しかしこの簡単なことが、今後私に意見を聞いてくれたりするきっかけになったのは間違いないと思う。また、豚を開胸して心臓を取り出す際に、研究者の Dr. Patricia Nguyen(以下 Tricia)が標本写真を撮りたかったらしく、私はデジカメを持ち歩くようになっていたので、心臓の標本撮影をかけていた。初めはほとんど喋ってくれなかつた Tricia も「Hi, Tomo」と、見たこともない素敵な笑顔とともに名前を呼んでくれるようになった。さらには cardiovascular medicine だけではなく早朝講義出席のおかげで nuclear medicine の医師たちとも話をする機会がどんどん増えていった。

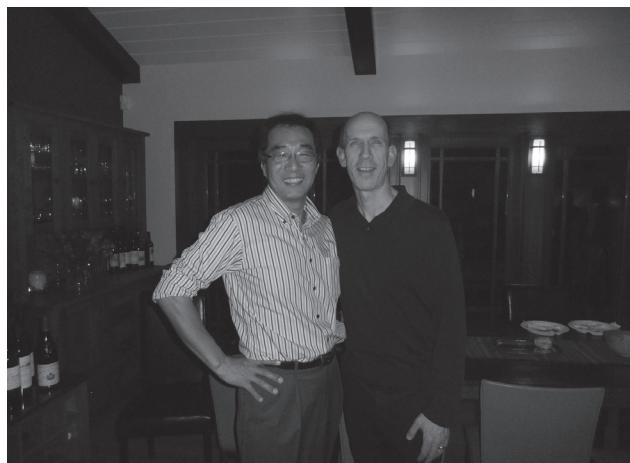


Photo 3 ポスの Dr. Michael McConnell とホームパーティにて

最終的にはいくつかの実験に見学および参加をさせていただき、二つの実験では discussion の場にも参加させていただいた。その二つのうちの一つは北川先生の実験で、腹部大動脈瘤にスタンフォード大学独自のトレーサーである¹⁸F-FPPRGD2 が集積するかということで、私はマウスの扱いのほか、autoradiography で少しは役に立てたのではないかと思う^{1~4)}。もう一つは豚の実験で、Dr. Phillip Yang(以下 Phil)、Dr. Rajesh Dash(以下 Raj) および Tricia と PET/CT のデータ解析(トレーサーは¹⁸F-FHBG)で collaboration させていただけるというありがたいお話をいただき、帰国後もデータ解析をさせていただくことになり、貴重なデータを CD に保存し解析を託してくれた^{5~15)}。しかし普段は陽気で明るい Phil も Raj も、データ解析にはさすがに厳しく、解析期限については厳守するように真剣な表情で依頼してきたので、重大な仕事を依頼されたと改めて思った。これらの結果も含めて論文を作成し、私も coauthor として名前を載せるといわれ、accept されれば私がここに来た証になるという期待が膨らんだとともに、本当に来てよかったですと感じた瞬間でもあった。

しかしながら、研究では PET/CT のデータ解析のため GE Healthcare 社の work station を使ったかったが、それは核医学部門の読影室にあった。私の所属は radiology ではないので、読影室へ自由に入る許可がない。18 時以降で読影医がいる間なら使ってよいといわれたが、戸締りの問題もあるので、実際には 1 時間程度しか使用できなかつたし、土日は全く使えないなど中途半端であった。そのため Mike に入室許可を依頼したのだが、これが全然進まない。会うたびに確認するのだが、「今やっているから、わかつたら連絡するから」としか返答がない。結局私の要求が通ったのは 1 カ月後で、帰国の数日前であった。実はそのために、データ解

析は日本への持越しとなり、GE ヘルスケア・ジャパン(GE 社)にお世話になることになってしまった。

5. カリフォルニアでの生活

スタンフォード周辺は全米屈指の治安のよさだといわれている。しかし、それも次第に変わってきているようだ。大学近郊でも夜間の路上強盗が複数発生し、大学内の学生寮にも拳銃強盗が入るなど犯罪が増えているという。渡米後早々に中古車を購入した。そのおかげで、実験が遅くなっても安心して通勤できたり、行動範囲がかなり広だったので、休日も充実した日々を過ごすことができた。

渡米期間はさまざまな行事のある時期であった。Thanks Giving Day、Halloween、Christmas そして Count Down など。Halloween では夜に近所の子供たちが「Trick or Treat !!!」と家を訪れ、念のために用意しておいたお菓子を喜んで貰っていた。

年明け早々、Mike がホームパーティを開いてくれた(Photo 3)。超高級住宅地という Los Altos Hills の高台に建つ豪邸のリビングは、余裕で 20 人以上の立食パーティーができる広さであった。このパーティーでは、real time MRI や fMRI の権威である Dr. John Pauly や、stem cell の研究で有名な Dr. Joseph Wu なども参加しており、Dr. Wu とは少しだが話す機会も持てた。また、心臓関連のラボに集まる日本人研究者たちが開催している“Do-Hatsu の会”(詳細は省略)にも呼んでくださいり、広い人脈を築くことができたことは今後の大変素晴らしい財産になったと思う。

6. 留学を終えて

帰国前に Phil たちが締め切り以上に強調したのは、PET/CT のデータだけで解析をしてほしいということ。

つまり、私にはMR画像などは見せないということであった。この趣旨は、彼らはここに集積があるはずという先入観で画像をみてしまうので、PET画像についてはそのようなバイアスの掛からない状態で評価してほしいということであった。しかし集積率は決して高くなく、正常心筋には集積しないため結構難しい。帰国後の翌日午後には職場の会議に出席したが、時差ボケがさすがにひどく、体内時計が完全に日本時間に一致するのに10日ほどかかった。その後にGE社の協力を得てデータ解析を開始し、できる限りの結果を作成する日々となり、大学業務も重なり帰国後もゆっくりする時間はあまりなかった。MRのデータを見せられていない状況で本研究の解析の検討を進めると、造影CT画像もないためさまざまな問題が発生し、GE社には専用のマクロを組んでもらっては予備結果をメールで添付し、今後の方針を検討しながらまた解析…と進めてきた。私が集積ありと評価した場所とMRの結果に相関があればよいわけである。彼らが満足できる結果を提供できたのかどうかは論文の進行状況を待たねばならない。

留学といつても4ヶ月という短期で何かができるることは非常に困難である。正直、見学程度になる覚悟で渡米した。しかし、1ヶ月後くらいから実験を見学させてもらい、ちょっとしたことで研究にも参加させていただ

き、重要で貴重なデータ解析を託してくれたことは、私にとっては想像を超えたご褒美と感じることができた。今後も本学会の国際交流が継続できるように、また、やる気に満ち溢れている本学会会員の手助けができるよう、微力ながら尽力したいと思う。

謝 辞

本留学については、日本放射線技術学会 真田茂代表理事、橋田昌弘学術交流委員長、事務局の澤井奈央氏、また、さまざまなアドバイスを下さった純真学園大学の河村誠治先生、県立広島大学大学院の大西英雄先生、国際医療福祉大学の勝俣健一郎先生、そして三度スタンフォードに旅立つ松浦由佳氏には大変お世話になりました。さらに、留学を引き受けてくださったDr. Michael McConnellと、特に研究でお世話になった小菅寿徳先生、北川知郎先生、池野文昭先生、中川香先生、Dr. Phillip Yang, Dr. Rajesh Dash, Dr. Patricia Nguyen, Mr. Alfredo Greenほか、スタンフォード病院核医学部門の医師と核医学技師の皆様、GE日本本社の関係者の皆様および国際医療福祉大学保健医療学部放射線・情報科学科の教職員の皆様に深く感謝いたします。

参考文献

- 1) Choyke PL. Pilot study of FPPRGD2 for imaging $\alpha(v)\beta(3)$ integrin--how integral are integrins? Radiology 2011; 260(1): 1-2.
- 2) Mittra ES, Goris ML, Iagaru AH, et al. Pilot pharmacokinetic and dosimetric studies of (18)F-FPPRGD2: a PET radiopharmaceutical agent for imaging $\alpha(v)\beta(3)$ integrin levels. Radiology 2011; 260(1): 182-191.
- 3) Lixin L, Weihua L, Ning G, et al. Comparison study of [¹⁸F]FAI-NOTA-PRGD2, [¹⁸F]FPPRGD2, and [⁶⁸Ga]Ga-NOTA-PRGD2 for PET imaging of U87MG tumors in mice. Bioconjug Chem 2011; A-E.
- 4) Sun X, Yan Y, Liu S, et al. 18F-FPPRGD2 and 18F-FDG PET of response to Abraxane therapy. J Nucl Med 2011; 52(1): 140-146.
- 5) Tjuvajev JG, Doubrovin M, Akhurst T, et al. Comparison of radiolabeled nucleoside probes (FIAU, FHBG, and FHPG) for PET imaging of HSV1-tk gene expression. J Nucl Med 2002; 43(8): 1072-1083.
- 6) Emarson CP, Mei T, Frank CM III, et al. Imaging long-term fate of intramyocardially implanted mesenchymal stem cells in a porcine myocardial infarction model. PLoS ONE 2011; 6(9): 1-12.
- 7) Soghomonyan S, Hajitou A, Rangel R, et al. Molecular PET imaging of HSV1-tk reporter gene expression using [¹⁸F]FEAU. Nat Protoc 2007; 2(2): 416-423.
- 8) Tjuvajev JG, Stockhammer G, Desai R, et al. Imaging the expression of transfected genes in vivo. Cancer Res 1995; 55(24): 6126-6132.
- 9) Tjuvajev JG, Avril N, Oku T, et al. Imaging herpes virus thymidine kinase gene transfer and expression by positron emission tomography. Cancer Res 1998; 58(19): 4333-4341.
- 10) Doubrovin M, Ponomarev V, Beresten T, et al. Imaging transcriptional regulation of p53-dependent genes with positron emission tomography in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98(16): 9300-9305.
- 11) Isner JM. Myocardial gene therapy. Nature 2002; 415(6868): 234-239.
- 12) Miyagawa M, Anton M, Wagner B, et al. Non-invasive imaging of cardiac transgene expression with PET: comparison of the human sodium/iodide symporter gene and HSV1-tk as the reporter gene. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; 32(9): 1108-1114.
- 13) Forrester JS, Price MJ, Makkar RR. Stem cell repair of infarcted myocardium: an overview for clinicians. Circulation 2003; 108(9): 1139-1145.
- 14) Doyle B, Kemp BJ, Chareonthaitawee P, et al. Dynamic tracking during intracoronary injection of 18F-FDG-labeled progenitor cell therapy for acute myocardial infarction. J Nucl Med 2007; 48(10): 1708-1714.
- 15) Gyöngyösi M, Blanco J, Marian T, et al. Serial noninvasive in vivo positron emission tomographic tracking of percutaneously intramyocardially injected autologous porcine mesenchymal stem cells modified for transgene reporter gene expression. Circ Cardiovasc Imaging 2008; 1(2): 94-103.