

2007年度 国際産学リンクージプログラム 海外インターンシップ報告書

東京医科歯科大学大学院 生命情報科学教育部
博士(後期)課程2年 柴田潤子



1. 自己紹介

博士(前期)課程より、後天性免疫不全症候群(AIDS)の原因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス(HIV)について研究を行っており、特に、HIVの薬剤耐性獲得機構について興味をもち、分子生物学的な実験とバイオインフォマティクスによる解析の両アプローチから研究を行なっている。

2. 志望動機

～ HIV研究の最先端をゆく米国企業および研究所を訪問したい。～

HIV研究は世界各国で行われ、その内容も多岐にわたっているが、中でも米国企業および研究所における業績は素晴らしく、例をあげると、

▶ Merck & CO., Inc., のMerck Research Laboratoriesに所属するDr. D. Hazuda等が開発した抗HIV薬、Raltegravir (製品名ISENTRESS) の使用が2007年10月12日、米国食品医薬品局 (FDA) により承認された^[1]。

▶ National Institutes of Health (NIH) にはHIV研究を行なっている複数の研究室が存在し、また、NIHの一つの機関であるNational Cancer Institute (NCI) にはHIV研究を行う専門組織であるHIV Drug Resistance Program (HIV DRP) が存在する。

以上のことから、HIVの薬剤耐性に関する研究を行なっている私は、上記のような米国企業および研究所へ訪問することに興味をもっており、本インターンシップへの応募に至った。

[1] Hazuda DJ, Young SD, Guare JP, Anthony NJ, Gomez RP, Wai JS, Vacca JP, Handt L, Motzel SL, Klein HJ, Dornadula G, Danovich RM, Witmer MV, Wilson KA, Tussey L, Schleif WA, Gabryelski LS, Jin L, Miller MD, Casimiro DR, Emini EA, Shiver JW. Integrase inhibitors and cellular immunity suppress retroviral replication in rhesus macaques.

3. 訪問企業および研究所

滞在期間: 2008. 03. 10 ~ 03. 23

- ▶ Merck & Co., Inc. (New Jersey, U.S.A.)
- ▶ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, U.S.A.)
- ▶ National Institutes of Health (Frederick, Maryland, U.S.A.)
- ▶ National Institutes of Health (Bethesda, Maryland, U.S.A.)



▶ Merckとは、そして、新薬の承認

Merckは1891年に設立された本社をニュージャージー州に置く医薬品企業である。1990年代までは、医薬品業での世界売上高が断続的にトップであったが、2000年代になるとM&Aの加速によりPfizerやGlaxoSmithKline等に抜かれ、2006年の医薬品企業売上ランキングでは7位となっている。Merckの日本法人は万有製薬であり、2003年には万有が完全に子会社化している。

前述したように、2007年10月にMerck Research LaboratoriesのDr. D. Hazuda等が開発した抗HIV薬、Raltegravir (製品名ISENTRRESS)の使用がFDAにより承認された。Raltegravirは、HIVがもつインテグラーゼという酵素を標的とする薬剤であるが(つまりインテグラーゼ阻害剤)、インテグラーゼ阻害剤としては初めて承認された薬剤でもある。

▶ 薬剤開発チームの見学

Philadelphiaの空港から北へ数10km程移動したところにMerckはある。Merck内での写真撮影は外観を含め一切禁止されており、残念ながら社内の様子を報告することはできないが、施設内に入ってまず驚いたのはその広さだ。私は“West point”と“North Wales”の2か所のキャンパスを訪れたのだが、キャンパス内のビルの移動にも車を利用するくらいだった。研究者数もかなり多いのではないだろうか。Merckでの滞在は丸2日であったが、Dr. Hazudaは研究所に在籍する20名近くの研究者たちと各々30分前後ディスカッションする機会を与えて下さった。

“West point”キャンパスでは、化学、構造生物学、コンピュータ生物学分野の研究者と会った。印象的だったのは、候補化合物の探索を行うラボの先生の本棚に、科学雑誌と共にたくさんの「特許公報のコピー」が並んでいたことだ。特許公報には市場に流通している薬剤の化学式が載っているが、時間がある時にそれらを眺めていると、ふとした瞬間にインスピレーションがわくそうだ。化合物ライブラリーの構築やコンピュータシミュレーションによる*in silico*創薬が主流になっている現代において、自らの頭でも薬剤の探索を行なっているという姿勢は意外だった。

Raltegravirの開発には約10年もの月日がかかったそうだ。現在ではRaltegravirの宣伝のため、Dr. Hazudaは世界各国で講演しているそうだ。しかし、研究チームとしてはほっとする間もなく、

第2の新薬を見つけ出すための研究が既に発進している。

次ページでは“North Wales”キャンパスについてご紹介したい。

“Achieving Results. Accelerating Discovery. Regaining Leadership. 2007 Annual Review, Merck” より

写真がDr. D. Hazuda.



▶ Tour of Robotics

“North Wales”キャンパスでは“Tour of Robotics”と題されたツアーが用意されていたのだが、正にその通りで、どのラボに行っても大型のロボットや機器があり、それらが化合物ライブラリーの管理からスクリーニング実験に至る多くの作業を行っていた。これらは大学では絶対に目にすることのできない光景だった。私も実験で96穴プレートを用いることはあるが、こちらでは3,456穴プレートを用いて、さらにロボットが実験する訳だから、数では到底勝負できないと感じた。

▶ 企業における研究から見たこと

Merckにおける「薬剤開発から臨床応用まで」の研究体制は、きっちりと細分化・役割分担されていた。彼らの専門分野は前述した分野以外にも薬剤代謝や細胞イメージング、RNAi等と多岐に渡っており、それぞれの分野に専門の研究者がいた。そして、彼らは「薬剤の臨床応用」という目標に向かって互いに密に交流し合い、分野は異なるが一体となって研究を遂行していた。

また、企業の研究所というと、利益重視の志向が強いのではないかと思っていたが、実際に見学してみると私の予想は違っていた。今回私が訪れなかったもう一つのキャンパスにマーケティングを専門に行う部門があるのだそうだが、研究所では比較的柔軟に研究ができるようだった。ある研究者が「Merckでの研究環境は他の製薬企業に比べ恵まれている」と言っていたのも印象的だった。

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center



▶ NY留学中の日本人大学院生との交流

Amtrakという日本でいう新幹線のような列車に乗って、PhiladelphiaからNew Yorkへ移動した。セントラルパークの東側にはMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerという癌治療専門の医療機関があり、この研究所のDr. Franziska Michorのラボに留学中である波江野洋君を訪ねた。

残念ながらDr. Michorは不在だったが、波江野君に話を伺うことができた。彼らは「数理モデル」を用いて、ウイルスなどが薬剤耐性を獲得するメカニズムや、正常細胞ががん細胞に変化する過程について研究している。同じ研究分野ではあるものの、私の場合、薬剤耐性獲得を分子レベルで着目しているが、数理モデルではメカニズムの全体像を表現できる点で興味深く、今後も互いに意見交換したいと思った。

波江野君は私と同学年でありながら、既に海外で研究を行っており、大変刺激を受けた。彼は、翌月から日本学術振興会特別研究員に採用されるということだったが、特別研究員は採用期間の半分(1年)であれば留学が認められており、これから約1年間、Dr. Michorのラボで研究を行なうという。後に、ラボトップであるDr. Michorも実は私と同じ歳であると聞いて衝撃を受けた。



研究所外観



研究所からの眺め

National Institutes of Health (Bethesda, Maryland, U.S.A.)

▶ NIHにラボをもつ日本人研究者

AmtrakでNew YorkからWashington D.C.へ移動し、NIHのメインキャンパス、Bethesdaに自身の研究室をもつ日本人研究者・向山洋介先生を訪ね、血管・神経の発生に関する興味深い話を伺った。今回、HIV研究を行うラボ訪問が多かった中で、他分野の研究室訪問は新鮮だった。「実験で用いる道具の開発は重要だ」というお言葉が印象的で、他分野では、HIVを含むレトロウイルスはベクターのような実験道具としての可能性が期待されていることを知った。

ここで余談であるが、米国での医学教育は日本とは大きく異なり、まず4年生大学を出たのち、2年程のボランティア活動を経てからメディカルスクールの入学試験を受けるのが一般的だそうだ。ボランティアとしては主に研究所等での研究活動が挙げられ、今回、このボランティア活動中の学生さんにラボを案内してもらった。但し、ボランティアと言っても彼らはラボで中心的に研究活動を行っており、日本の大学院生以上にモチベーションが高いように思われた。

この日の晩は、NIHで働く3人の日本人ポスドクと夕食を一緒に食べた。ビザ取得のお話や英語でのコミュニケーションのアドバイス等、米国留学では欠かせないお話を頂いた。



NIH, Building 10

▶HIV研究をするラボの訪問

Dr. Klaus Strebler, Dr. Judith G. Levinのラボにはアジアを含む外国からの留学生が多いためか、私の慣れない英語でのプレゼンにも熱心に耳を傾けて下さり、有意義なディスカッションができ、また、最新の研究内容についてもレクチャーして頂いた。



NIH, Building 6

こちらでも3人の日本人ポスドクとディスカッションする機会に恵まれた。一般的に、NIHでのポスドクの給与は大学でのそれ以上であるとか、NIHには数多くの研究室が存在するが、留学する際にはどの研究室が本当に良いか充分に見極める必要があるとか、普段なかなか聞けない内部事情まで皆さん本音で語って下さった。



Bethesda station



キャンパス内には花を付けた桜も

また、HIVのワクチン研究をしている研究者から、最近Merckが開発したワクチンに有効性がなかったばかりか、感染率を高めてしまう可能性があったという結果が出たという話を伺った。つい先週までMerckを訪問し、新薬Raltegravirの成功の舞台を目にしていた訳だが、HIVのワクチン開発の難しさを改めて知った。

National Institutes of Health (Frederick, Maryland, U.S.A.)

▶HIV Drug Resistance Programへ

Bethesdaから北へ60km程行ったFrederickへ移動し、NIHの一機関であるNational Cancer Institute (NCI)へ行った。NCIは米国陸軍基地、Fort Detrickの敷地内にあり、エントランスでは米軍によるチェックがある等、Bethesdaキャンパスとは雰囲気が大きく異なった(ビル内での撮影は許されたが、キャンパス内での撮影は出来なかった)。HIV Drug Resistance Program (HIV DRP)のDr. Stuart F. J. Le Griceの研究室へ行った。彼らはmolecular biologyやchemical biologyの手法から研究を行なっているが、他機関のmass spectrographyのグループやNMRのグループとのコラボレーションを行なっており、毎月のように彼らとディスカッションしているとのことだった。やはり、様々な分野と共同研究し、異なる手法・視点で研究を進めていくことは今後も重要となるのだろう。

HIV DRPでは、他にもDr. Eric O. FreedやDr. Vineet N. KewalRamaniの研究室を見学させてもらった。



Dr. LeGrice's lab

▶NCIで働く日本人研究者

さらに、医科歯科大の先輩である中川草さんの紹介で、ネコのMHC領域の解析等を行なっているNCIの柚木直也先生と会った。柚木先生は、「益々バイオインフォマティクスは重要となり、生物学者でもプログラムを書けるようにならないといけないだろう」とおっしゃっていたのが印象的だった。まさに私の目指すところだが、どうしても私は生物学よりの研究をしがちなので、ハッとさせられた。

▶Dr. LeGriceのご自宅に宿泊

FrederickではDr. LeGriceのご自宅に宿泊することになった。1泊だけではあったものの、海外の著名な研究者のご自宅に宿泊するのは大変恐縮であったが、可愛い犬2匹に囲まれた、物語に出てくるような素敵なお家での一時にすっかりリラックスしてしまった。また、イースターが近いこともあり、奥様にイースター・エッグの作り方を教えて頂いた。ご夫婦はヨーロッパの出身ということもあり、米国との文化の違いなど興味深いお話も頂き、充実した時間を過ごすことができた。



Easter egg



4. 本プログラムで得られたこと

▶ 企業とアカデミックの両方を見て感じたこと

企業での研究は閉鎖されたものというイメージが強く、その内部は想像しがいいものだったが、抗HIV薬の開発から臨床応用に成功したMerckのラボを見学し、それらがどのような体制で行われていたか、一連の流れを実際に目にすることができたのは貴重な経験となった。Merckにおける研究体制は、化合物ライブラリーを管理する部門、化合物の合成をする部門、X線構造解析をする部門、コンピュータシミュレーションをする部門、薬剤代謝を調べる部門...といったように役割分担が明確にされており、それらが連携して一つの仕事を作り上げているところは無駄がなく、学ぶところも多かった。

一方で、アカデミックな研究所ではマーケティングを意識しないで良い分、柔軟に研究テーマを設定できているように感じた。どちらが良いとか悪いではなく、上手く住み分けができているのだろう。また、アカデミックでも積極的に他機関や病院、企業と共同研究を行なっているラボも多く、今後はやはり相互のコミュニケーションが重要になってくると感じた。現在、我が国においても大学等における研究成果であっても知的財産化することは急務となっており、産学官連携による研究も推進されている。産業の発展に寄与する研究・発明をすることは益々重要になってくるのだろう。

▶ 多くの研究者との出会い

今回の訪問では、企業の研究者の方も、研究所の研究者の方も熱心にご自分の研究について話して下さいました。HIV研究における多くのプロフェッショナルと交流し、改めてHIV研究の幅の広さを実感し、多くの視点から研究が行われていることを知った。また、私の研究に対して頂いたアドバイスは今後の研究に活かしていきたいと思う。帰り際に、「質問があれば帰国後であっても連絡をしてくれ」と言って頂けることも多く、本プログラムにおいて、米国で活躍する多くの研究者と交流し、知り合えたのは私にとって大きな財産となった。

▶ 米国で活躍する日本人との交流

本プログラムで私は、NIHにラボを構えるスタッフ(1名)、NIH Bethesdaキャンパスで働くポスドク(6名)、Frederickキャンパスで働くポスドク(4名)、また、Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerに留学中の大学院生(1名)、総勢12名の米国で活躍する日本人研究者と交流することができた。残念ながら、Merckのラボに日本人研究者は在籍していないそうだが、NIHには400名を超える日本人研究者が在籍しているようだ^[2]。今回、日本人研究者からは研究の話にとどまらず、ビザ取得の話や英語コミュニケーションのアドバイス、米国での生活、文化の違い等、米国留学では欠かせない話も伺うことができた。将来、米国留学も視野に入れている私にとっては大変興味深いものだった。

[2] <http://www.nistep.go.jp/achiev/ftx/jpn/mat116j/pdf/mat116j.pdf>

4. 本プログラムで得られたこと -番外編-

▶ ビザの取り方

通常、米国2週間の滞在であればVISAは必要ないのだが、HIV DRPへの入館にあたりB-1 VISA (商用VISA)が必要だと出発直前になり言われてしまった。VISAの発行までにはある程度時間がかかるため、余裕を持って申請しなければならないのだが、申請をしたのは出発の2週間前だった。ビザ申請には様々な証明書や書類が必要で、また、大使館に赴いて大使館員と面接もしなければならなかった。面接は受験面接のようなものを想像してドキドキしていたのだが、実際は銀行窓口のようなところであっさりと終わり、胸をなで下ろした。しかし、DRPからの推薦状を追加書類として提出するよう催促され、その準備にまた追われることとなってしまった。ビザの申請から発行まで、パスポートは大使館に預けてあるので、出国までに間に合うかハラハラさせられたが、結果的には出発の1週間前に届き、ほっとした。今思えば貴重な経験ができた。

5. 今後のキャリア形成について

本プログラムに参加することで、将来の進路を考える上での視野は確実に広がった。

▶ 留学という選択肢

将来、私は国際的にも活躍できるような研究者になりたいと考えており、留学という選択肢も頭の中にはあった。しかし、そのイメージは漠然としていて、どこか遠くの国での話のようだった。今回、本プログラムに参加し、自分が海外で研究する姿を以前よりはっきりとイメージできるようになった。そして、海外で研究したいという気持ちを以前より増してもつことができた。

▶ 他分野にも目を向ける

「ポスドクは研究分野を変更するチャンスでもある。」というNIHの向山先生のお言葉は印象的だった。私は修士よりHIVの研究に従事しているため、どうしてもHIV研究にばかり目を向けてしまいがちだったが、博士課程修了までに他分野にも広く目を向けようと思うきっかけを与えて下さった。

これから本プログラムへ挑戦する院生へのメッセージ

海外旅行の経験はあるものの、単身で2週間も海外に滞在するという経験は勿論初めてで、英語での日常会話もままならない私にとって不安は大きかったです。それでも米国での研究生活を実際に目で見てみたいという気持ちが強く、体当たりで行って来ました。

案の定、英語でのプレゼンは上手くいかないし、通りすがりの人に道を訪ねるも「何を言っているか分からない」ときつい言葉で返されたりと、悲しくなるような失敗も多かったのですが、自分の足りないところを見つめることができたり、多くの方に出会うことができたりと、失敗以上に得ることの方が大きかったです。また、将来の進路を考える上での視野が広がったことも確かです。私のような学生でも行けるのですから、チャンスがあれば、ぜひ皆さんも参加してみてください。

また、余談ですが... 訪問先で、「君はポスドク先探しの面接で来たのか。」と聞かれることも多く、実際に面接のために訪ねてくる現地の大学院生にも遭遇しました。ポスドク先を選ぶ際に、実際にそのラボに行ってボスと面接(研究についてのディスカッション、自分の売り込み等?)をすることは一般的なようです。私は今回、具体的に留学したいポスドク先を決めていた訳ではなかったのですが、もし、そのような希望があるのであれば、この機会に行くのも良いのかもしれない。

謝辞

このような貴重な機会を与えて下さった国際リンケージプログラムの竹本佳弘先生、本インターンシップ応募の際に推薦書作成を快く引き受けて下さった東京医科歯科大学・田中博教授に深く感謝致します。また、企業および研究所訪問先を紹介して下さいました名古屋医療センターの杉浦互先生、岩谷靖雅先生に心より感謝致します。ありがとうございました。