

トロント小児病院留学報告書

北里大学医学部脳神経外科 柴原一陽

1. はじめに

2018年11月12日から2019年5月12日までの6か月間、カナダのオンタリオ州トロント市にあるトロント小児病院 (通称: Sickkids) 脳神経外科への臨床見学、及び、Sickkids Research Institute、Developmental & Stem Cell Biology で脳神経外科医 Michael Taylor 先生が主催されている研究室でのリサーチフェローとして、留学させて頂きました。



Sickkids home page より

留学先の Sickkids は、トロント小児病院と、Peter Gligan Centre for Research and Learning と呼ばれる研究棟より構成されています。また、Sickkids は Toronto General Hospital、Toronto Western Hospital、Princess



Margaret Cancer Centre という病院群と連携し、University Hospital Network (UHN)の一部を担っています。上の写真の通り、研究棟は数年前に完成した非常に新しい建物になります。一方、小児病院は築70年ほどの古い建物です。現在、小児病院を建て替えるための寄付を募っており、左の様な看板が街のいたるところに掲示されていました。病院の内部には大きな横断幕が飾られており、寄付だけで既に650million 即ち6億5千万ドルが集まっている様です。お金持ちの人が寄付する慣習がある



としても、すごい額が寄付されていました。

2. 留学への思い

2012年に東北大学大学院医学系研究科博士課程を修了しました。悪性神経膠腫の臨床検体を用いた遺伝子解析及び臨床データの解析で学位を取得しました。2016年4月より、脳腫瘍を専門とされる隈部俊宏教授の北里大学医学部脳神経外科で勉強する機会を頂きました。脳腫瘍の患者さんの手術と治療に携わり、やり甲斐を持って、日々を過ごしておりました。

2018年初旬ごろに、隈部教授より、半年間だが、留学してこないか、と言って頂きました。その当時、留学のことは考えておらず、日々の診療に充実感もあり、留学のお話を頂いたにも関わらず、現実的には留学している自分自身を想像できず、頭の片隅に留めておくだけでした。2018年4月頃に、再度隈部教授に「北里脳外科には人が少ないので大変だが、柴原の将来を考えても、短期間にせよ留学することはプラスになる。紹介できる先生は、ドイツ、アメリカのサンフランシスコ、そしてカナダのトロントにいる」と言って頂きました。私の将来を踏まえて言ってくださったこと、そして、人が少ない中、私を出すことは非常に大変であることを想像し、こうした助言を下されたことで、留学をさせて頂こうと思いました。幼少期にスイスとアメリカに住んだことがあるため、留学先は未知のカナダのトロントにしました。行先を決めると、すぐにTaylor先生に連絡して下さり、喜んで受け入れてくれると返事を頂き、留学が正式に決まりました。

3. 留学先でしたいこと

6か月は長いようで短いです。いつか留学できる日のために、学生時代

から勉強し米国医師国家試験に合格し、米国医師免許を取得していました。ですが、1年であれば臨床フェローとして勤務できるが、半年では短くて臨床フェローはできないことがわかりました。例えば、日本の医師免許を持っていても、海外の医師が日本に半年だけ滞在して手術含む臨床をして帰国することは、現実的にはありえませんが、至極当然のことです。一方で、大学院で研究をしてきた人間として、半年で基礎研究の結果を出すことも不可能です。将来を見据え、半年の留学が最大限有益であることを考え、以下の3つを目標としました。

- ① 脳腫瘍の手術症例を見学し、カナダの手術を体感する
- ② ガンゲノムのバイオインフォマティクス解析を学ぶ
- ③ 進行している他のプロジェクトに関与する

4. Sickkids での臨床及び脳腫瘍手術見学

i. 手術

Sickkids では、年間 150 例ほどの小児脳腫瘍症例があるとのこと。他にも水頭症、先天奇形、脳動静脈奇形などの血管奇形、脊椎、外傷、感染症など症例は多岐に渡ります。スタッフは *Journal of Neurosurgery* の editor in chief である James Rutka 先生 (UHN の Department of Surgery のトップ)、James Drake 先生 (Sickkids の Department of Neurosurgery のトップ)、そして Peter Dirks 先生、Michael Taylor 先生、さらに二人の医師からなります。彼らの下に世界各国から Clinical fellow が 5 人程と、小児脳神経外科をローテーションする neurosurgery や neurology の resident がおり、診療を行っております。Fellow の中で、Chief fellow という立場の人が、基本的には各種カンファレンスを仕切り、手術の執刀もスタッフと共にメインオペレーターとして執刀します。そして、こうしたメンバーの下に、さらに Observer が短期では数週間、長期では半年単位で入れ替わり存在します。

私の少し前に信州大学脳神経外科から金谷康平先生が臨床見学を開始していました。私は基本的には Taylor 研究室で研究をしていましたので、金谷先生から腫瘍手術があれば教えてもらい研究の合間に見学をしました。手術は、小児病院ですので、全例小児の脳腫瘍例であり、見学した症例は pilocytic astrocytoma、medulloblastoma、glioblastoma、craniopharyngioma、meningioma と多岐に渡りました。手術のほとんどがルーペを用い、手術のスタイルは、顕微鏡を使う場合も立位で、基本的に術者と助手の 4 本の手を入れて同時に行い、術中エコーを多用しており、エコーで腫瘍の位置を確認していました。MEP と SEP はルーチンで検査技師が行っていました。術野には、どのスタッフも症例数が多く経験も豊富なためか、誰が担当しても、手術をそつなくこなす印象でし

た。

非常に印象的であったのは3点です。1つ目は、水頭症の症例への対応が非常に早く、必要な症例に対しては、待つことなくドレナージもしくは第三脳室開窓術を施行していました。2つ目は、悪い意味ですが、手術の動画を一切残していないことです。術中写真も、前述のエコーの画像も残しておりません。手術の様相を回診で聞かれても、一言「摘出できました」と伝えて終わりでした。3つ目は、手術の検体の扱いになります。まず、脳腫瘍検体を管理する専門の事務職の人がおり、ポケベルを持っていて、常にオンコール体制にあります。深夜であろうが、症例があると呼び出され、手術室に行き、組織を得て、適切な方法で処理し、凍結検体として保存していました。また、フレッシュな組織を用いて行う研究が進行しているために、手術の時は研究室のリサーチャーが腫瘍を処理して細胞培養や遺伝子解析のために、緊急体制で実験をしていました。

ii. 臨床カンファレンス

水曜の午前7時から脳神経外科の総回診、そして木曜の午後5時から Neuro-oncology ラウンドがありました。総回診では、脳外科医の他、各種コメディカル、放射線診断医がおり、先天奇形、外傷、膿瘍など、幅広い症例提示があり治療方針の決定や検討がなされていました。前述の通り、手術動画はありませんので、臨床経過と画像の提示が主で、1時間程度で終わるものでした。

一方、Neuro-oncology ラウンドは、さらに病理医、放射線治療医と小児腫瘍医、そして研究者の一部も参加していました。新患の小児脳腫瘍例の経過、画像、そして病理像の提示があり、病理医が主要な遺伝子解析は全て行っていました。新患の手術後の患者に対しては、遺伝子結果も踏まえて、術後療法が決定され、詳細は不明ですが、臨床研究がいくつも平行して進んでいるようで、どの治療に入れるのかの議論がされていました。経過の長い再発例も多数あり、上衣腫の再発例に対し、再手術をするか、照射をするか、などの議論もありました。

またトロント大学内で進行している様々な研究分野の第一人者のセミナーも多数ありました。特に、KiCS (Kids Cancer Sequencing Program) という Sickkids で進んでいるプロジェクトは、小児腫瘍に対し、Cancer Panel、Whole genome sequence、RNA sequence を行なって、ここで同定される変異を患児への治療に還元するというもので、bench to bedside が体言されており、感銘を受けました。

5. バイオインフォマティクス解析

1953年にワトソンとクリックにより DNA ラせん構造が明らかとなりま

した。その 50 周年となる 2003 年にヒトゲノムプロジェクトが完了し、ヒトゲノムは 24 本の染色体(23 番染色体は X か Y)に、A、T、G、C の 4 つの塩基が約 30 億塩基対存在することがわかりました。そして、当時は数十億ドルという値段のしたゲノム解析が、機器の進歩により、現在は 1000 ドルゲノム時代と呼ばれるほど安価となり、それに伴い膨大なゲノム情報が解析によって得ることができる様になりました。

がん研究におけるがんゲノム解析も同様で、あらゆる癌腫に対し、次世代シーケンスを用いた解析がなされています。悪性腫瘍、特に悪性脳腫瘍の臨床と研究をしてきた人間として、遺伝子解析は避けて通れませんが、近年 high impact factor journal と呼ばれる雑誌には難解な図と言葉が羅列され、がんゲノム解析による発見の重大さすら理解できずに論文を読むという状態に陥っておりました。

Taylor ラボは、髄芽腫の分子分類を報告したラボであり、世界中から集められた多数の臨床検体を多額の研究費を用いて Whole genome sequence、RNA sequence、single cell RNA sequence しています。ここでバイオインフォマティクス解析を少しでも学ぶことができれば、今後の自分にとってのツールとなると考えました。

i. 実際

ビックデータを用いた遺伝子解析は、いわゆるパソコンで言うプログラミングの応用になります。コンピューター言語と呼ばれる言葉でパソコンに命令をし、それに従ってコンピューターが解析をするということになります。その結果が、論文に掲載される色とりどりの美しい図になります。そもそも私はパソコンに疎いため、コンピューター言語自体知らず、こうした言語の先にあの遺伝子解析があることも知らずにいました。

なぜコンピューター言語を用い、コンピューターに解析させないといけないか、の一番の理由はデータ量の多さにあると思います。一検体を全ゲノム解析すると 100 ギガバイト程度の巨大なデータ量となり、その巨大なデータの中には、A、T、G、C という文字が延々と記載されています。それを人間が見ても、結局のところ何もわからないのです。そして、100 ギガバイトのファイルは当然通常のコンピューターで開くことすらできませんので、ファイルを開いてまとめる様なエクセルの解析は成り立ちません。しかし、膨大なファイルはある一定のルールに則り記載されているため、中身を見ずして、コンピューターに命令し、中身を吟味する解析ということになります。

ii. はじまり

こうしたバイオインフォマティクス解析を研究の中でも Dry lab、そして、いわゆる細胞やマウスを用いた実験のことを Wet lab、と区別するこ

とを知りました。Dry lab に、名古屋大学脳神経外科から鈴木啓道先生がポスドクとして2年半前からいました。鈴木先生は、Dry lab で大きな仕事を多数されており、私に Dry lab の世界を教えてくださいました。

初めにコンピューター言語の勉強を始めました。ファイルの開き方、言語の読み方、言語の書き方の最低限を学び、簡単なタスクを少しずつこなすという日々が続きました。また、こうした言語を書くためには、コンピューターの設定を変更し、ソフトウェアをダウンロードして環境設定も築く必要があります。こうしたちょっとした一つのことをするのに、方法がわからず、調べながら数日かけてやっとできる、というペースでしか物事は進みません。非常に不毛で、投げ出したくなりましたが、根気強く続けました。

iii. 進歩

3 か月経った頃から少しずつ、最低限のことができるようになってきました。全ゲノム解析のデータをいじり、正常データと比較して、変異コールすることが可能となりました。変異コールとは、腫瘍検体の遺伝子配列が正常配列と異なる遺伝子配列の場合、そこをピックアップすることになります。変異コールを達成するためのソフトウェアも多数あり、ソフトウェアによって偽陽性や偽陰性の程度が異なります。また、次世代シーケンス自体も塩基配列を正常に読まず間違っただけの配列をデータとして抽出することもあります。そうした多数のエラーを含みうるものの、変異コールで1万から100万個という多数の遺伝子異常が見つかります。ここからいかにして、重要な変異を絞り込むか、というのは各施設の有するデータのストックと各解析者の技量と、解析検体数の数の論理、によることになります。

バイオインフォマティクス解析に関しては、最低限の知識と技術を学ぶことができましたので、今後も継続して勉強を続けていかなければならないと考えています。開始当初考えていた遺伝子解析のイメージと全く異なり、このバイオインフォマティクスという分野はこれだけで一生を捧げても良いぐらい深く広い分野であり、半年でどうにかできるという考えは非常に甘かったです。ですが、この経験により、今後バイオインフォマティクスと議論することが可能となりますので、今後の研究には重要な経験でありました。

6. Taylor 先生

非常に忙しい方で、月の半分ほどは国内外に行って講演やミーティングなどを行っている様で、密接にかかわることはできませんでした。そんな中、飲み会に呼んで下さったり、細目に声をかけて下さったり、と隈部教授の下から来た私に対して良くしてくださいました。Science をこよなく愛

しており、当然研究にはお金がかかるのですが、お金を考えて研究をするのではなく、研究のために、Scienceのために必要なのであれば、お金は考えないで追求すべきだ、と熱く語って下さいました。ラボミーティングでは、非常に厳しい発言をされ、研究をしてみてもその結果が世の中を動かす大きな仕事でなさそう、ということがわかった場合 (すなわち Nature、Science、Cell と言った one-word journal に載る可能性のない研究)は、お金も時間もかけるのは無駄だからある程度のところで見切りをつけよう、とおっしゃっていました。Taylor 先生、そしてそのラボが世の中に対して応えなければならない期待の大きさは莫大で、研究の世界、そして Science の厳しさを感じました。

7. カナダ

私達日本人にとって北米であるアメリカもカナダも似たような英語を話す国と言う認識です。しかし、実際にカナダに住んでみて、アメリカ人とは全く異なる国民性であることがわかりました。大きな違いは、アメリカ人は”I’m sorry”と言わず自信満々でどちらかというと傲慢な国民性とされ、カナダ人は”I’m sorry”と言い、謙虚であるとされる様です。そういう意味で日本人と似ている部分もありました。アメリカと異なり銃規制もされており、安全な国だと感じる事ができました。国土はロシアに次いで世界 2 番目に広く、一方人口は 3000 万人です。車で少し走ると、人が住んでない広大な大地が広がっています。カナダは移民に非常に寛大で、言い換えると、移民がいなければ成り立たない程広大な国であり、多様性があることがカナダの誇りであるという思想があり、目に見える人種差別もなく、外国人にとって住みやすい国でした。

私自身カナダで楽しんだことの一つにビールがあります。たくさんの Brewery があり、お酒屋さんに行くと、選べないほどのビールが置いてあります。毎日晚酌をするわけではありませんが、ビール選び、そして各 Brewery のビールの味を堪能することは楽しみでした。

8. 交流

Taylor ラボは非常に大きなラボでざっと 30 人近い人が出入りしています。脳神経外科医の resident、フィンランドや中国から研究に来ている脳神経外科医、そして、MD-PhD コースで研究している医学生、イタリア人、スペイン人、そしてカナダ人のポスドクや大学院生など、幅広い人たちと友好を深め、将来 Science を一緒にしようと語りました。みんな同年代もしくは若い人たちで、彼らが将来成長し、もちろん私も成長し、学問そして人材の交流ができればと思います。



9. おわりに

この度は留学という機会をご高配下さり、そして Taylor 先生を紹介して下さった隈部教授に心より感謝申し上げます。また、留学の間、大変な思いをされた北里大学脳神経外科のすべての人々に感謝申し上げます。半年はあっという間でしたが、期間の長短に関わらず、留学できたことは私の中でプラスにしかありませんでした。半年という期間は、例えば2年の研究留学をして、留学先で論文を書いてくる、という留学ではありません。それ故に、この半年間の留学が私の人生においてどういう意味があったのかは、この経験を糧にし、私が今後何を生み出すかで評価されると思っています。カナダでの脳神経外科医の技術を臨床見学して体感でき、また小児脳腫瘍研究でトップランナーであるラボに出入りし Science に対する姿勢を知り、そして、バイオインフォマティクス解析を学ぶことができました。これらを生かして新たな足跡を残したいと思います。