

# カナダでの留学を終えて

徳島大学 西 庄 俊 彦

はじめに

2017年4月からカナダ・バンクーバーにあるブリティッシュコロンビア大学、病理学教室 (Department of Pathology and Laboratory Medicine, Genetic Pathology Evaluation Centre, Vancouver General Hospital, University of British Columbia) へ留学し、2018年7月いっぱいまで帰国しました。

ボスの Torsten Nielsen は骨軟部腫瘍の病理医として臨床業務をこなす傍ら、隣の建物にラボを持ち基礎研究もしている clinician-scientist です。私自身も肉腫細胞株を用いた基礎研究を行いながら、週に1~2回の臨床カンファレンスに参加してカナダの肉腫診療についても学びました。

現在日本で日常業務に埋没しながらあの頃のことを思い返せば、なんだか夢の中のような出来事だったように思えてきます。今回、同門会誌に原稿を書く機会をいただいたので、振り返ってみたいと思います。



図1 2017年はカナダ建国150年でした

研究について

ちょっとマニアな話をします。

バンクーバーでは、私は肉腫における「がん抑制遺伝子 p53」に注目した研究を行ってきました。この p53 というのは有名なタンパクですのでご存じの方も多いと思いますが、細胞ががん化してしまったときに、その細胞が増えてしまう前に細胞死 (アポトーシス) へと導きます。つまり、p53 が正常に働いていれば、少々細胞ががん化しようとも適切に処分されるというわけです。一方、多くの悪性腫瘍で p53 の変異が見つかっています。変異 p53 タンパクはうまく機能しないので、ちゃんとがん化細胞を処理できません。このため異常細胞が増えて「がん」ができてしまうわけです。この p53 タンパクが滑膜肉腫においてどのような役割を果たしているのか明らかにするというのが私の与えられたテーマでした。

まず多くの滑膜肉腫では p53 の変異がないことがわかりました。それなのに機能はよくない。作られている p53 自身は正常なのに、アポトーシスがうまく機能していない。どうも上記で述べたような変異 p53 のあるがんとは違うメカニズムが働いているようです。私の前任者がいろいろ調べた結果、滑膜肉腫特異的な融合遺伝子 SS18-SSX をノックダウンするとアポトーシス関連の p16, p14 が活性化するというのを見い出しました。これら p16, p14 は MDM2 という p53 を不活性にするタンパクをおさえることで、p53 を活性化します。つまり融合遺伝子 SS18-SSX は細胞のアポトーシス機構を抑えてしまうことで、本来死ねべきだった腫瘍細胞を生存させてしまう可能性

があるということです。以上より、まず SS18-SSX を siRNA の手法をもちいてノックダウンし、p53 が活性化されるかどうかについて調べました。

ところが、いくら SS18-SSX をノックダウンしても p53 の発現は上昇しません。タンパクレベル、mRNA レベルいずれも調べましたが、ひき目にみても上昇していませんでした。

「これはまずい」

大学院生で数々の苦勞をしてきた私は直感しました。そもそも病理の教室ということで、免疫染色と臨床データを解析して成績をみたりするような半分臨床的な研究を想像していたのですが、実際にふたを開けたらド基礎の研究でした。ド基礎の研究というのはキーデータがでるまで大変時間がかかります。またボスが思う様なデータであれば問題無く研究は進むのですが、それとは違ったデータがでてしまうと大変です。「確かに正しくない」ということをしっかり証明しないといけません。時間がかかることが容易に想像できました。果たして限られた留学という期間内で成果が上げることができるのだろうか…そんな不安がよぎりました。

ただ、いろいろ考えていても仕方がありません。研究というものは実験して結果を出すしか

ありません。時間や濃度をかえてかなり条件検討しました。繰り返しの実験も行いました。しかし、やはり思っていたようなデータは得られませんでした。仕方が無く negative data をボスに説明し、方針変えようかとなったときはすでに半年以上過ぎていました。

もうあまり時間がありません。次のプロジェクトとして、新規の MDM2 阻害剤の滑膜肉腫に対する効果をみることになりました。ただこれもあまり強い効果を認めませんでした。この時はさすがに万事休すと思いました。それでもあきらめずに文献を調べていると、白血病においては Bcl-2 というタンパクを阻害する薬剤を MDM2 阻害剤と併用することで、抗腫瘍効果を示すという論文を見つけました。Bcl-2 はアポトーシスに関連する重要な因子で、実は前任者や共同実験者のデータで Bcl-2 の滑膜肉腫における重要性は認識されていましたが、Bcl-2 阻害剤単剤では効果が無いことがわかっていました。もしかしたら、と思い MDM2 阻害剤と Bcl-2 阻害剤を組み合わせたところ、2 剤を併用することで強い効果を発揮したのです。

ここで私はあることを思いつきました。いままでは野生型 p53 を持つ SYO-1 という滑膜肉腫細胞株を使用していましたが、p53 変異を持



図2 スキー場まで1時間

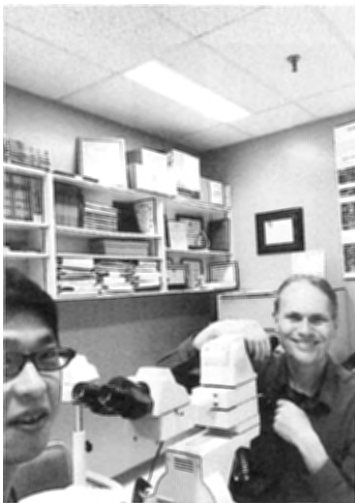


図3 ボスと病理 Case review



図4 車を飛ばしてシアトルにイチローと大谷を見に行きました

つ Yamato-ss という細胞株を用いてみたらどうだろうと考えました。Yamato-ss は p53 変異があるものの、Bcl-2 の発現はほとんどないため、我々の仮説が正しければ MDM2 阻害剤と Bcl-2 阻害剤の併用療法は効果がないはずで、早速 SYO-1 と Yamato-ss を比較したところ、明らかに違いがある結果が出ました。すなわち滑膜肉腫では、野生型 p53 を持ちかつ Bcl-2 発現があるもの（多くの滑膜肉腫はこのタイプです）に対して、これらの阻害剤を併用することで、治療効果が期待できることがわかりました。これは将来的なゲノムベースの個別治療に繋がる結果でした。この時は大変うれしかったのを覚えています。Torsten はとてもフレンドリーなボスですが、実は研究に対してはかなり厳しく、批判されることはあっても褒めてくれることは殆どありませんでした。しかし、このときばかりは褒めてくれました。その後も研究をつづけ、なんとか結果を出して帰国することができました。最後は本当に時間が無くて焦りながらぎりぎりまで実験していたのを覚えています。

## 臨床について

基礎研究が主な仕事ですが、せっかくですの臨床についても見させて貰っていました。主には月曜日朝のサルコーマカンファレンスおよび病理組織レビュー、水曜日朝の整形外科カンファレンス、また時折病理の切り出しなどに参加していました。

まずバンクーバー・ブリティッシュコロンビア州の肉腫診療は多職種連携、地域連携がしっかりしているという印象を受けました。州のがんの中心医療施設が1つあり、さらにそれぞれの地域に小規模のがんセンターがありました。手術は中心施設で、化学療法・放射線治療は中心施設の他、地方のがんセンターで行われていました。

また、各診療科の専門性もきっちりわかれていました。腫瘍整形外科医は四肢骨盤鎖骨をや

れば良く、腹壁や後腹膜などは一般外科医の肉腫専門医が、脊椎は脊椎の腫瘍専門医が行っていました。化学療法は外科医の仕事ではなく、腫瘍内科医の仕事です。生検はほとんど放射線科医が行っており（整形外科は open biopsy のみ）、放射線治療医は自らフォローアップもしていました。日本では放射線治療のみを行ってもその後のフォローアップは各原発科が行っているの、対照的と思いました。

さて病理部門についてですが、骨軟部の専門家が2～3名いました。Torsten はサルコーマカンファレンスの中心的存在ですので、カンファの症例は全て review していましたが、それぞれ担当症例や担当日が決まっており、Torsten は「今日は on service だから clinical office にいるよ」とか「今日は on service ではないからラボのオフィスにいるよ」とよく言っていました。自分が担当の日で、レジデントがいないときには「Toshi、手伝ってくれ」といって、私も時々お供させてもらいました。Torsten の仕事は早く、検体など手際よく処理します。私にも作業を教えてくれましたが、一昔前の外科医を彷彿とさせる教え方でした。また、長期休暇の前には患者さんに結果を待たしたくないと言って、できるだけ早く頑張っって切り出していました。研究だけでなく臨床も真摯な姿勢で取り組んでいると感じました。ただ、結構イラチなのでパソコンがうまく work しないとすぐに別のパソコンを探していました（笑）。そういえば待つのが嫌いなのか、エレベーターは使わずに階段ばかり使っていました。

腫瘍整形外科の担当は、Paul というオーストラリア出身の先生で、同じ専門ということで仲良くさせてもらい、ときどきご飯をご一緒させて貰いました。彼に1週間のスケジュールを聞いてみたところ、

月曜日：カンファレンスと外来。

火曜日：手術。

水曜日：Quiet day といって、定期の仕事は入れずに小児の緊急用にあけてお

り、特に何も無ければ paper work していると言っていました。

木曜日：手術。

金曜日：外来。

日中は大変多忙そうでした。あるときは1日20件も手術をして、さすがに多かったと言っていました。徳島大学だと小さな手術でも1日では3件やるのが精一杯なので、ずいぶんと能率良くやっているのだとおもいました。

バンクーバーは人口200万人の都市圏をもち、バンクーバーのあるブリティッシュコロンビア州は460万人の人口がいますが、後述するようにカナダの人口当たりの医師数はさほど日本と変わりません。違う点としては、患者を集約化し、専門性で完全に分業化しているというところ です。Torsten や Paul をみていると、カナダといえども医師はやはり忙しそうですが、能率よく働き、業績を上げているようにみえます。もっとも general physician がいたり、診療科の人数構成も全然違ったりしますので、すぐ日本で同じようなシステムを行うことは不可能と思います。現在日本では肉腫の集約化が叫ばれています。しかしそれを実現するには内科医・放射線科医を増やして整形外科医を減らす必要があると思います。更に人口分布も違います。たとえばブリティッシュコロンビア州と四国を比べると、ブリティッシュコロンビア州はバンクーバーに一極集中ですが、四国は各県の県庁付近に人口密集地帯が有ります。つまり肉腫の集約化という問題は、我々骨軟部腫瘍医内だけでは解決できない問題で、日本全体、医療全体を変えないと難しいと思います。個人的には集約化するのはいいことだと思っていますので、現在の日本にあったスタイルを確立していくのがよいと考えています。

カナダの医療について

カナダ全体の医療をみますと、いいことばかりではありません。カナダの医療水準自体は高いのですが、アクセスが大変悪く待ち時間が長

い傾向にあります。

私が個人的に得た情報ですと、専門医の予約は数ヶ月から1年、脊椎の緊急以外の手術で3年待ち、肩の腱板手術だと2年待ちです。

在カナダ大使館のホームページからの引用ですが、フレーザー研究所のデータ(2011年)によれば、家庭医から専門医までの紹介待ち時間はカナダ全州・全科の平均で9.5週、専門医から実際の治療までの待ち時間は9.5週です。数が少ない整形外科医の場合、紹介待ち時間は19.7週、治療までの待ち時間は19.4週です。また、CT検査の待ち時間は4.6週、MRIの待ち時間は9.2週と報告されています。

これはカナダの医療体制に起因します。カナダはアメリカと違って国民皆保険です。例えば我々のような収入のない家族ですと、月75カナダドル(6300円程度)でほとんど無料です。これは1人分ではなくて家族4人(私、妻、4歳児と、3歳児)で75ドルです。支払いは外来で処方された薬のみです。入院治療は無料です。また我々のような移民でも3カ月以上のビザがあれば簡単にはいることができます。

ただし、多くの limitation があります。まず、カナダでは基本家庭医を持つことを推奨されるのですが、その家庭医自体が患者数に制限を設けています。たくさん患者をみても収入はあまり代わらないように設定されているためです。したがって、新規の移民ですと、家庭医を持ちたくても受け入れてくれる先がほとんどありません。このためか、各地に walk in clinic が存在し、急な病気の場合にはとりあえずかかるということになります。更に時間外の場合は大きな病院の ER を受診することになりますが、ここではまずナースが待合室でトリアージを行い、緊急性低いと判断されれば6時間以上待たされることもあるようです。

歯科治療は保険がききませんので、全額自費です。一本やむを得ず治療したのですが、当時の大学の月給が殆ど無くなるぐらいかかりました。

理学療法は少なくとも外来レベルで保険がカバーされる制度はありません。カナダの理学療法士は単独で開業することができるため、ところどころに「Physio」と銘打ったクリニックがあり、自費にはなりますがそこでリハビリをうけることができます。

こうした医療はカナダ人には受け入れられているようですが、近年そのアクセスの悪さから、MRIを早期に撮影できるプライベートクリニックが多く開設されたり（制限するかどうか問題になっている）、国境を越えてシアトルに受診しにいったりすることがあるようです。また医療費の負担は増やそうとする動きもあるようですが、それはなかなか受け入れられないようです。

医師の給料は日本より少し良いぐらいのようです（日本の大学病院とは比較していませんが）。英語の壁もありませんので、収入を考えてアメリカに行く医師も少なくないようです。Torstenは“Brain drain（頭脳の流出）が問題なんだ”とっていました。

医療体制のためかどうかはわかりませんが、カナダ人は健康に気をつけています。暇があれば自転車にのったり走ったりしています。太っている人も少ないと思います。



図5 整形脊椎チーム御一行 部屋のバルコニーでバーベキュー

カナダの医療をみていますと、日本の医療制度はずいぶん無理をしているように感じます。病院は赤字だとつぶれてしまうので儲けようとしします。保険点数が厳しくなる昨今、不急の手術でもどんどん行うことが推奨されます。儲けができれば評価されます。しかしそれは公的な財源からですから、みんなの保険金や税金が使われます。公的保険医療制度としては考え方間違っている気がするの私だけでしょうか？

患者さんは日本ではすぐに診てもらえます。カナダと日本は医者構成は違いますが、全ての医師数の人口に対する割合は同じぐらいです。WHOによれば人口1000人あたりの医師数は日本では2.297人で55位、カナダは2.068人で58位とほとんど変わりがありません。人口あたりの人数がかわらないのに、短い待ち時間で診て貰えるということは、日本の現場の医師は相当無理をしているのではないのでしょうか？患者さんはこうした事に気がついているのでしょうか？

カナダの東、ケベック州では医師が自らの昇級の実現に反対署名を出したようです。CNNによりますと、カナダのケベック州で、総額7億ドルに上る医師の昇給が実現したことに対し、医師自らが抗議の署名運動を展開している、



図6 トレイルはハードだけど楽しい

医師よりも、看護師など医療従事者の昇給や、患者の医療費負担軽減に予算を充てるべきだというのがその主張だ、ということです。日本の医療従事者や患者さんはこのニュースをみてどのように思うのでしょうか？

早く診て貰って安くついて最高の医療を提供してもらおう、確かにいまの日本の医療制度は世界最高だと思いますが、医療サイドの努力や税金事情を考えますと、そろそろ限界と思います。

もしも国民がいまの医療制度の維持を望んでいるのであれば、もっとデメリットも含めてしっかりとした認識を広める必要があるように思います。このままいけば、アメリカみたいに資本主義に基づいた医療制度になると思います。医療側も患者側も決して幸福になるとは思えませんが、いまの医療側の考え方や患者さんのニーズを鑑みるとやむを得ないように思います。本来であれば、もっと日本全体で真剣に考えるべき課題と思うのですが、世間を賑わすのはオブジーボが魔法の薬かのように錯覚させるような話題ばかりです。

ところで我々家族は留学中ほとんど病気ありませんでした。私が歯科にかかったこと、奥さんが歯科に1度かかり、また風邪で4日ぐらいねこんだこと、3歳の息子は発熱が2回ぐらいでありましたが病院に行くことなく治癒し、4歳の娘はいたって健康でした。医療機関は歯科以外にはかからずにすみました。健康にすごせたことを心から感謝します。外国にきて健康ほど大事なことはないと思いました。

### カナダ・バンクーバーの生活

- ・ 案外寒くない。
- ・ 山歩きを覚える
- ・ 冬はスキーが週末ごとにできる。というか、平地は雨なので、山にいったってスキーしないとすることがない。
- ・ 雨は日本みたいにザーザー降らないが、しとしと降り続く。傘をさす人は少ない。
- ・ スキー場まで1時間、ウイスラーまで3時間、

日帰りできる。

- ・ ウイスラーまでの道は片側1車線だけど、制限速度は100km/h。
- ・ シアトルまでは実質3時間ぐらいだが、国境を越えるに時間がかかるので5時間ぐらいかかる時がある。
- ・ 基本キロ・リットル表示なので、アメリカに旅行したときにマイルやガロンの間隔がつかめず苦労する。
- ・ とにかくビーチが好き。5月になって晴れたらすぐ水着になって肌を焼き出す。
- ・ 大半が移民のためか、移民に緩い。
- ・ 中国人が多いので、地域によっては違和感なく溶け込んでしまう。
- ・ 中国人は金持ちばかりと思うようになる。
- ・ 英語ができないと判断されると、「ちょっとお前の言葉わかるやつ連れてきてやる」といって中国語を話す人が連れてこられる。
- ・ 9時に業者と約束してもだいたい10時になる。9時半にくると早く来たなと思ってしまう。
- ・ 飲み会7時からとして7時に来る人は少数。正確には「7時からきてもよい」という意味である。10分集合する人はまずいない。
- ・ 飲み会は乾杯から始まらない。だんだらとはじまって1時間ぐらいたってあいさつがあって、まただんだらっとしゃべって終わる。
- ・ スターバックスが至る所にある。日本のコンビニといい勝負。安い。
- ・ ごはんは各国の料理がたくさんあり、基本困らない。SUSHI、いわゆるカルフォルニアロールは最初邪道と思っていたが、食べてみるとおいしいので好きになった。
- ・ バスに自転車がのせることができるので便利だった。
- ・ シェアカーをスマートフォンで簡単に借りることができるので便利だった。
- ・ 税金は高いらしい
- ・ 工事現場の人たちは案外高給取りらしい
- ・ 夜間工事という概念はない。4カ月ぐらい閉

鎖して道路工事する。

- ・午後6時になると職場にはだれもいない。
- ・年末は大学休み、病院はやっているので年末に残って働くのはボスだけだった。
- ・こどもに優しい

最後に

徳島大学の整形外科でカナダに留学したのは私が初めてではないかと思います。アメリカよりも商業的なエンターテインメントは少ないですが、移民に優しいし、自然近しいし、英語が少々悪くても許してくれます。わたしにとってカナダは大好きな国の1つになりました。皆様の中で興味のある方がいれば、是非今後旅行や留学でいってほしいと思います。留学中には日本への望郷の念が出る人もいますが、我々は日本に帰りたいと思ったことは一度もありません。

でました（日本が忙しすぎたのかもしれませんが）。日本もいい国とは思いますが、絶対日本でないといけないようなこともないと思う様になりました。また、良いボス、良い友人にも巡り会えて大満足の留学でした。立場上、一時はあきらめていた留学ですが、実現して本当に良かったと思います。

この留学にご理解とご協力をくださった西良浩一教授、きっかけを作っていただいた酒井紀典准教授、私の代わりに骨・軟部腫瘍診療をしてくれた宮城亮先生、ならびにさまざまなアドバイスをくださった先輩や友人、徳島大学同門の先生方、留学先で知り合ったラボメンバーや友達、そして留学生活を共に過ごした家族に感謝の意を表し、結びの言葉とさせていただきます。

## Thanks nice people in Vancouver!



図7 お世話になった皆さん