談
話
室

シニアの短期海外留学記

—カナダ国立研究協会・生物診断研究所へ—

藤原正子

東北大学大学院医学系研究科分子代謝病態学分野 /
東北大学21世紀COEプログラム医薬開発統括学術分野創生と人材育成拠点

1. 定年とNMR メタボロミクス

うかうかと会社勤めをし定年まで1年であることにはたと気がついたのは、2006年の春も終わろうというころであった。勤務表を調べてみると4ヵ月以上の有給休暇が消化しないまま残っていた。

実は2年前くらいから私は新しいテーマとしてNMRを用いたメタボロームの研究を始めていてそれに夢中であった。が、研究は会社ではなかなか思うに任せなかったのも、この休暇を利用して海外の機関や大学に勉強に行ければと思うようになった。NMRメタボロミクスに関して世界的に名を馳せているのは英国インペリアル大学のNicholsonのグループだから、ここについてを求めて留学しようか、あるいは多変量解析の方法論を学ぶならスウェーデンのウメア大学あたりに行こうかなどと考えていた。

ちょうどそのころ第20回国際生化学・分子生物学会(IUBMB)が京都で行われ、この中のワークショップで「Metabolic profiling using NMR-based multivariate analysis and its clinical application combined with mass spectrometry」という講演をした。永山国昭先生(岡崎統合バイオサイエンスセンター)に司会をしていただいたので、その話をしたら、「イアンのところに行ってこい」といわれた。「イアンって何者?」と聞いたら国際生物物理学会の会長でカナダウィニペグにある国立研究所でメタボローム研究をしているという。そういう名前は初耳であった。あとで検索すると、カナダ国立研

究協会(National Research Council Canada, 以下NRC)のIan C. P. Smithは生体サンプルのNMRやESRを用いた研究の先駆者でたくさんの業績があった¹⁾。いくつかを見ているうちに、20年も前からメタボローム研究をしているということが、始めたばかりの私にはたまらない魅力に感じられ、すっかりカナダに向かって気持ちが傾いてしまった。

そのときはもう夏のはじめであった。ウィニペグという地名もはじめて聞いたが、ここの冬の寒さは半端ではないと知ったので、寒くならないうちにまとまった休暇をとるには一刻も早く出発する必要がある。

会社からの出張で行ければいいとも思ったし、NRCからお金をもらうことも考えたが、なにしろ急がれたし、現役で留学する最後のチャンスだと思ったので自費で行くことにした。永山先生と私の勤務先社長の推薦状をIan Smithに送ったところ、向こうの委員会から客員研究員のポストを与えられたのでさっそくカナダに飛ぶことにした。8月の末であった。

2. ウィニペグそしてホームステイ

そんなだったから、ウィニペグでのステイ先も決めずに、夏の服装で4ヵ月先の真冬の支度までを詰め込んであわただしく渡航した。

ウィニペグは北米大陸の真ん中に位置する人口60万ほどの都市である。北側が湖に囲まれた大平原にある町で、市内を南から北へ大きく蛇行するレッドリバーはさざなみのたつ水面をみても、どちらに流れている

A Research Visit to 'National Research Council Canada'

Masako FUJIWARA

Tohoku University Graduate School of Medicine, Division of Molecular Metabolism and Diabetes /

The Tohoku University 21st Century COE Program, Comprehensive Research and Education for Planning of Drug Development and Clinical Evaluation

かわからないような緩やかな流れの川である (Fig. 1). 中心部は近代的なビルも多いが, ビルとビルの間は広いパーキングだったり, 芝生だったり, 町の向こうに広がるプレーリーを感じさせた. 9月はじめは日の入りが夜の8時過ぎにもなり, 空はきらきらと極地の雰囲気をかもしだし, ドライな風がポプラをそよがせて, 遠くまで来たなあという実感がした.

さて, 私は足が悪いので歩き回れないし, 4ヵ月という短期間にできるだけ研究所の連中と議論したり勉強したりしたいと思っていたので, ホームステイなどができないものかと思っていた. 研究所の人事担当者に聞いてみたらちょうどうまくホストファミリーが見つかった. 子供のいないご夫婦で, すでに韓国の学生などに部屋を提供したことのあるお宅だとのことであった. 研究所のあるダウントウンから車で15分, 1戸建てのかわいい家の並ぶ静かな住宅街の一角, 公園に面したそのお宅の地下室に1部屋をいただいた. 学生の世話は慣れている彼らも私のようなシニアは初めてであったろうが, わが町のNRCに来た guest researcher だといっていきなり歓待されてしまった. 朝晩は彼らと一緒に食事をし, ランチまで作ってもらって研究所に通うことになった. 私は毎日の仕事や家事の一切から開放され, まるで学生に戻った気分であった. そして子リスがちょろちょろする夕なずむ庭でご夫婦とディナーをとるのが, 初秋の日課となった. なんとすばらしい休暇であったろう (Fig. 2).

そのお宅のご主人は自宅の2階を仕事場にマッサージセラピストをしていた. 私の研究がNMRだというとwebでいろいろ調べては質問してきた. 「magnetic resonance かあ〜」といい, 自分の仕事はhuman resonance だといって満足そうな顔をした. ご夫婦ともインテリで知識も豊富だったし, ステイ最後のころには少しは文化, 政治論めいた議論が彼らとできるようになった. 私の英語は日常会話もままならないところか

ら始まったが, 何とかやりとりをするうちに問題は英語力というよりコミュニケーション能力と話題だと思うにいたった. この年になると, 何かしら共通の経験 (失敗談?) があって, 話題は必ず探せるし, 相手を理解する力も増しているのがこれが英語の力も伸ばしたように思う.

そんなわけでホストファミリーに恵まれて私のカナダ生活は順調にすべりだした.

3. カナダ NRC 生物診断研究所

永山先生が本誌47号に書いておられるように²⁾, 多くの日本人がアメリカは知っていてもカナダのことはあまり知らない. ましてやウィニペグのこともNRCのことも知られていない. NRCはカナダ国内に数ヵ所あり工学から生物農学まで広い範囲をカバーしているが, ウィニペグにあるのは生物診断研究所 (Institute for Biodiagnostics) で, 非侵襲の (痛みを伴わない) 医療診断方法を開発するという目的をもつユニークな研究所である. 11テスラを始めとする数台のMRIが組織, ヒト, 動物, 脳などの測定に稼動していた. さらに市内の病院と連携してMRIを用いてがんなどの初期診断や予兆を見いだす研究を精力的に行っている. 非侵襲というテーマであるからMRIの研究は当然大きな比重を占め, woodchuck というカナダリスを使った病態モデル実験やヒト脳のf-MRIなど実験と方法の開発がさかんに行われていた. すでに乳がんのマモングラフィに代わる高精度のMRI診断などが成果をあげている. その他は, 超音波画像診断やNIR (近赤外) で火傷の度合いを診断する方法, あるいは尿や血清または組織そのもののNMRスペクトル解析など広範囲の研究を行っている. NMRでは腎臓移植後の予後観察を尿のNMRスペクトルパターンで調べるというプロジェクトがあり³⁾, まさにメタボロームの医療応用が何年も前から行われ, 方法論が蓄

Fig. 1
レッドリバーとウィニペグの街. 上方にNRC, ホストファミリー宅は右下方にある.

Fig. 2
ホストファミリーのコンサヴァトリで.

積されていた。

研究所はMRIやNMRのグループ、IRのグループなどに分かれていた。研究員は約100名、その他マネジメントの部門などで100名、総勢200名の研究所である。真ん中にガラス張りの吹き抜けのある明るい近代的な建物である。着いた当初は室内がえらく寒かったので冬が来るのを恐れていたが、冬になってみるとほかほかと暖房が効いて快適であった。夏はまじめに冷房をしていたのだと後になってわかった。内陸なので夏も暑く冷房が要るのだという。どのビルも家庭も窓ガラスは3重の備えであり、室内は真冬になっても心配していたような寒さはまったくなく安堵した。室内から出て車に乗り込むまでの一瞬の極寒（時には -30°C にもなった）に注意すればいいだけであった。

カナダは移民の国で町の人たちは皮膚も髪の色もさまざまなが、研究所内も街中のようすに負けずヘテロである。人種はもちろん老若男女、車椅子の研究者もいてカジュアルでくつろいだ雰囲気であった。

私はBioInformaticsのグループに属したが、リーダーである69歳のSomorjai教授はハンガリー人だし、アメリカ、カナダはもちろんのことロシア、フランス、イタリア、ドイツ、チリ、ニュージーランド、リトアニア、ナイジェリア、エチオピア、アルゼンチンとまるで人種の標本館のようだった。インド、韓国、中国も数人ずついたが日本人は私以外いなかったし、日本に対する知識もお粗末なものだった。テクノロジーが進んだ日本には水中都市があると聞いたがとか、ゲイシャとサムライはまだいるのかとかいうのだ。新聞を見せたら縦書き文章に目を丸くしていた。

4. BioInformaticsのグループ

このグループの大半はMRIの画像処理のソフト開発に携わっていた。グループリーダーのSomorjai教授とその下の数人はNMRスペクトルのパターン認識による病態と健常の区別をする方法論とソフトの開発をしていた。私は

a) 私たちが開発したNMRスペクトルのパターン認識ソフトウェアを用いて、彼らのがんや腫瘍などの病態データを解析する

b) 彼らの開発した方法を学び取りソフトウェアを使わせてもらう

という2つをミッションとしていた。

ところが、彼らにとっては4ヵ月という短期間の休暇を使って自費で研究所にくるなどとは想定外のお客さんだったのだろう。かなり大きな部屋とPCとID

Fig. 3
女性研究者と研究所アトリウムで。

を与えられはしたが、教授からはグループのメンバーに紹介もされないでいた。頼りとするIanは世界を駆けめぐっており私が行ったところは研究所にはほとんどいないようだったので、私は不安な思いをしていた。

それでもお昼にはロシアやリトアニアの女性研究者たちとランチを広げてのおしゃべりをするうちに、研究所内のセミナーの情報もわかり、TGIFやらPot Luck Luncheonなど*)所内の楽しい催しがあることもわかり、こういう議論をするには誰がいいかなども教えてもらうようになった (Fig. 3)

研究者たちは一部屋ずつもっていてノックしていかないと向こうから話をしに来ることはない。こちらも英語力もなく歯がゆかったがなにしろ滞在予定は短期なのでもたもたしてもいられない。自分の論文とソフトウェアを入れたノートPCを抱えてこれだと思うところにノックして話しに行くことにした。研究所のイントラネットにNMRやMRIのグループの顔写真がのっているのを、これを参考にしてツアーを始めた。そうしてはみたものの、各人は忙しい仕事をもっており、興味を示す研究者もいたがなかなか、データももらったりするところまでこぎつけられない。仕方なくミッションをa)からb)へ方針転換することにした。イントラネットにある多変量解析ソフトウェア(MATLAB上で開発した)にアクセス権を設定してもらってなんとか使い始めた。

10月半ばになって、私の勤務先から友人2人が研究所に遊びに寄ることになったのをいいことに共同研究者が来るからと、Ianの秘書にアポイントをとりつけ、セミナーをすることにした。所長のIanを中心にSomorjai教授やグループの面々に、私たちのNMRメタボロミクス研究の成果を発表した。私たちはたった

*TGIF (Thank God Its Friday): 金曜夕方定例のパーティ
Pot Luck Luncheon: 料理を持ち寄るパーティ

の2年の経験であり、彼らの20年とは比べ物にならない。それでもプレゼンしたお茶200種類⁴⁾や腎臓病モデルラットの尿や先天代謝異常の赤ちゃん尿などのNMR測定と統計解析結果は、彼らの刺激になったようだった。さっそく翌朝 Somorjai 教授が Masako のソフトウェアで解析して欲しいとデータをもって来た。これが具体的な研究交流の第一歩となった。Ian やグループの人たちに自分の話を聞いてもらえたことも含めて、やっと私はNRCに来てミッションが果たせるなとほっとした。

このあともいくつか彼らの病態データ(がんと健常)を解析させてもらったが、どれも彼らの方法と十分比肩しうる結果を得た。データによっては私たちの用いるPCA(主成分分析)やSIMCA(部分空間法)⁵⁾の組み合わせが全体のサンプル分布のサーヴェイを与え、見通しがよい表現となることもあることがわかり、私たちの研究成果が世界に通用しうる技術になっていることを実感した。

5. パターン認識方法論とソフトウェア

彼らの焦点は2つのグループ(病気と健常)のクラス分けであり、できるだけクラス分離のよい特徴選択と結果の表示法にある。私たちが使っているPCAやSIMCAは正規分布を仮定する統計学にのっとった方法であり、一方、彼らの方法は正規分布を仮定しないnon-parametricな方法である。これは統計的にはモデルの作れない少ないサンプルでも利用可能な方法である。彼らが長年の医療メタボロミクスの貴重な経験から導き出した実用的なやり方であろう。医療や診断の現場では数十、数百のサンプルが揃うことはきわめてまれで、ときには数個のサンプルで議論しないといけないこともある。こういうときに多変量解析をどう使うか、彼らは長い間試行錯誤してきて、開発したもの

を2つのソフトウェアにまとめている。

1つはGA(遺伝的アルゴリズム)を用いた最適領域選択ともいべきアルゴリズム⁶⁾で、いってみればマーカー候補を効率よく導出するためのプログラムである。インストールしてもらったが、ユニックスのコマンドを打ち込んで使うもので、グラフィックユーザーインターフェイスもなければチュートリアルもない。オペレーションを理解するには、インプットデータを変えアウトプットを調べ、それをプログラマーの部屋にもって行くと、なかなか大変だった。それでも何とかようすがわかって、私たちが測定した高血圧モデルラット尿のNMRスペクトルデータ⁷⁾を用いて計算してみると、私たちの方法と同じようなマーカー変数を選出してくることがわかった。

もう1つは特徴選択した結果のサンプルの分布を可視化するソフトウェア⁸⁾でこれは当然のことながらグラフィックユーザーインターフェイスが備わっている。webで公開されていて誰でも使うことができる(<http://www.scopira.org/>)。これもやはり2種のクラスの分離を最も際立たせる2個のサンプルを選び、変数空間で2個のサンプルを結んだ直線上に他のサンプルを射影するという方法である。データの性質によってよく特徴を現す距離尺度を選択できるようになっているなど、実際的なものである。

そして最終的な議論の結果、Somorjai 教授から彼らのソフトウェア2つの未公開最新版を無償で提供され、私たちの方法との比較論文を書くように依頼された。彼らの方法は少なくとも日本では全く紹介されていないもので、その意味では来た甲斐もあったというものである。

ソフトウェアだけでなくNRCで見聞したメタボロミクスの実際は今後、医療サンプルなどの解析にはすべて参考になると思われる。何より、これからも彼らとフランクに議論できる関係になれたのはいちばんのお土産かなと思った。

そうこうするうちに雪が降って -10°C だ、 -20°C だと毎日寒くなってエスキモーのような冬支度で通うようになった。あっという間に12月も末、極寒のホワイトクリスマスが楽しかったことはいうまでもない。ホストファミリーがチャーチミサやライトツアーなど盛りだくさんの催しで短いステイの最後を飾ってくれたし、女友達のアパートにも招かれて民族料理を振舞われ名残を惜しんだ。

Fig. 4
左から会社からの友人, Somorjai教授, 筆者, Roxanne副所長, Ian所長.

6. 女性として研究者として

さて私自身のことをいえば、子育ても家庭の事情もあって研究活動には長いブランクがあり、一時は完全にあきらめていたこともあった。子供が自立した今になって異国の研究所に来ておしゃべりしてみると、事情の相違はあるものの、家庭や親の介護はカナダやアメリカでも共通の女のテーマであったことに驚いた。

パターン認識を専門とする女性研究者はリトアニアの大学の助教授を辞めてNRCに来ていたが、10月末に父親が倒れたと知らせを受けて急遽帰国した。ランチタイムに彼女を欠いた仲良し女性たちは毎日やきもきしていた。3週間たってようやく落ち着いたからと戻ってきたときは大分疲れたようすだったが、それでも連れて来た次男の学校の用意に奔走していた。しばらくすると笑顔になり、家族の世話も研究もするんだから女のほうが強いわよといっていた。

その後、私が帰国してからまだ3ヵ月にもならないのに、彼女はファーストネームでの新論文2報を私にメールしてきている。そして生体サンプルの模擬実験をしようと私にもちかけて、こちらが模擬混合物を作ってNMR測定し、彼女が主になって新しい理論を構築するという案で今のところ進めている。こういうアクティブな共同研究者かつ女友達がカナダで得られることまでは予想していなかった。

7. まとめ

留学の準備もろくにしないまま、定年退職にせかされて出かけた4ヵ月であり、あちらの生活に慣れるのがやっとというのが正直、実感であった。ようやく友達ができ、研究面での交流もこれからというときに帰らなければならないのは残念だった。もう一度訪れて議論したいと思っている。

自費で留学というとなんでもなく高いように思うかもしれないが、物価はすべて東京より安かったし、飛行機も格安チケットで十分だった。私は足が悪いのでタクシーで通うなどの余分の出費はあったが、歩ける人ならレッドリバーのほとり、シルバーメープル林の散策というおまけもついておつりが来るのではないかしら。もちろん若いときに1度留学していたら英語も自由であったろう。実際、思うことが伝えられないで悔しい思いをすることは多かった。が、

それにもかかわらず恐れることはないとも思う。わかったことは、こちらがテーマをもって切り込んでいけばブロークンでも通じるということであった。英語ができるに越したことはないが、彼らだって日本語ができるわけではないので、恥じる必要はない。大事なのはこちらのもつコンセプトやアイディアであって、意思をはっきり伝えたいと思うことである。

おそらく若いときには気がつかなかっただろうことも、自分の経験に照らして感じるが多かったし、そのことが短い期間であっても彼らといろいろな交流ができたことにつながったのだと思う。

定年といっても、引退したくない人にはその先も長い時代である。新しいテーマに食いついたとしても第2の人生であれば、余裕をもって純粋に楽しめるような気がする。過去の経験はパターン認識として脳に埋め込まれ⁹⁾、新しい事態に遭遇しても対処する術がするすると出てくるのではとなかろうか。

私の場合、幸運にも定年以降、国立大学医学部でNMRメタボローム研究を続けられることになった。研究にもまた若い人たちの育成にも、カナダでの経験を生かして存分に楽しめればよいと思っている。

文 献

- 1) Smith, I. C. P. and Blandford, D. E. (1998), *Biochem. Cell Biol.* **76**, 472-476.
- 2) 永山国昭 (2007) 生物物理 **47**, 66-67.
- 3) Rush, D., Somorjai, R., Deslauriers, R., Shaw, A., Jeffery, J. and Nickerson, P. (2000) *Annal. Transplant* **2**, 44-48.
- 4) Fujiwara, M., Ando, I. and Arifuku, K. (2006) *Anal. Sci.* **22**, 1307-1314.
- 5) Wold, S. (1976) *Pattern Recognition* **8**, 127.
- 6) Fujiwara, M., Arifuku, K., Ando, I. and Nemoto, T. (2005) *Anal. Sci.* **21**, 1259-1262.
- 7) Nikulin, A., Dolenko, B., Bezabeh, T. and Somorjai, R. (1998) *NMR in Biomed.* **11**, 209-216.
- 8) Somorjai, R., Dlenko, B., Demko, A., Mandelzweig, M., Nikulin, A. E., Baumgartner, R. and Pizzi, N. J. (2004) *Biomed. Inform.* **37**, 366-379.
- 9) エルコノン・ゴールドバーグ (2006) 「老いて賢くなる脳」, NHK 出版.

藤原正子 (ふじわら まさこ)

東北大学大学院医学系研究科分子代謝病態学分野 / 東北大学 21世紀 COE プログラム医薬開発統括学術分野創生と人材育成拠点
連絡先: 〒 980-8578 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3
E-mail: fmasako@mail.tains.tohoku.ac.jp