

UAB (University of Alabama at Birmingham) 留学報告

曾根勝 真弓

この度、2017/4～2019/6 まで米国アラバマ州に研究留学をさせていただきました。本来の自分では決して経験できなかったような苦悩、喜び etc...非常に貴重な期間となりましたこと、医局の皆様には厚く御礼申し上げます。

留学までの経緯

私は 2010 年に医師免許を取得し、2012 年和歌山県立医科大学整形外科学教室に入局しました。大学院にはいつかは進学したいなど漠然と思っていた中、早速当時の医局長からお声掛け頂き、2013 年に大学院へ入学、パッチクランプ法という電気生理学的な手法を用いて脊髄内での疼痛メカニズムについての研究を行いました。大学院 3 年生の秋に、研究結果をシカゴで開催された Society for Neuroscience で発表した際、当科の大先輩である中塚映政先生の留学時代のボスである Dr. Jianguo G. Gu と出会い、ポスドクとして有給でうちに来ないかとオファーを頂戴しました。思ってもみなかったことで大変驚きましたが、当時の吉田教授をはじめ、周囲の人たちに相談し、成長のチャンスということで米国留学を決意、University of Alabama at Birmingham の Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine 内にある Dr. Gu ラボへ飛び込みました。

アラバマ州の地理、歴史

アラバマ州はアメリカ南部の中心で、Heart

of Dixie というニックネームを持ちます。北にはテネシー州、東にはジョージア州、西にはミシシッピ州、そして南にはフロリダ州とメキシコ湾が位置しており、緯度は殆ど西日本と同じで、四季のある、ハリケーンの多い地域でした。かの有名なヘレンケラーやカールルイスもアラバマ州の出身です。第二次世界大戦以前は綿花栽培が主な産業の貧しい州でしたが、戦後は鉱業、金融、航空宇宙、医療、教育で目まぐるしい発展を遂げ、現在 UAB のあるバーミングラム市は Magic city と呼ばれています。

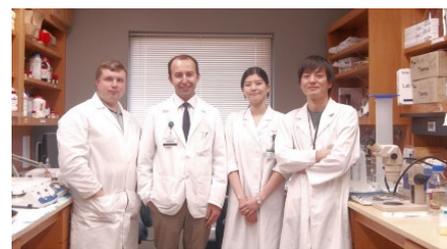


←オレンジビーチ。

フロリダから続く白い砂、シュガーサンドが美しい。

↓毎日議論し切磋琢磨した

Dr. Gu lab ポスドク仲間



研究内容

Dr. Gu ラボに仲間入り後すぐに、大きな NIH のグラントが取れている touch project を前任のポスドクから引き継ぎました。優しい触刺激を検知するメルケル細胞に ex vivo でパッチクランプをするという非常に難しい研究で、半年経っても手技が安定しませんでした (図 1)。不安と焦り

のなか、パッチクランプを一旦中止し、**nerve fiber recording** という細胞外記録法で、**whisker hair follicle** に投射する感覚神経を用い、抗がん剤の副作用（しびれ）などについての研究を行いました（図 2）。

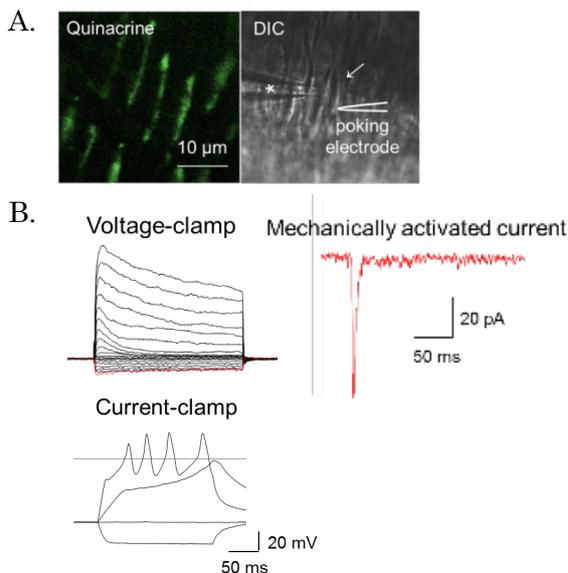


図 1 A) マウス whisker hair follicle (毛包) 内のメルケル細胞のプレパレーションとガラス電極
B) メルケル細胞の Voltage-clamp と Current-clamp 応答、機械刺激に対する MA current 応答

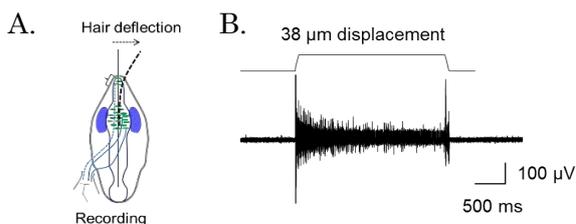


図 2 A) マウス whisker hair follicle の模式図
B) 機械刺激に対する nerve fiber recording

転機が訪れたのは留学をして約 1 年が過ぎた頃、様々な薬理実験を重ねながら図 2B の様な結果を眺めているうちに、機械刺激の与え方によって、応答する神経の波形にはいくつかのパターンが混ざっている、ということに気が付きました。これまでヒ

トの指先に相同する部分として、マウスの **whisker hair follicle**、つまりヒゲの根元の部分を触覚の研究に使用しており（マウスは指先ではなくヒゲで物体の形状を認識する）、**fiber recording** では **hair follicle** に投射する神経全体（三叉神経第 2 枝から分岐した神経束）の活動を記録していました。しかしどう見てもこの複合電位の中には、極めて規則的に発火している神経が混ざっている、神経束の複合電位ではなく、1 本 1 本の神経からの発火が記録できれば非常にクールなのは、と思うようになり、ボスとディスカッションを重ねながら開発、確立したのが、**”Pressure clamped-single fiber recording”** です（図 3）。

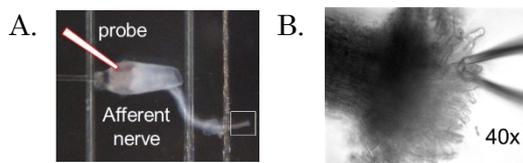


図 3 A) Pressure clamped-single fiber recording のプレパレーション B) A の白四角部分。40 倍鏡視下で、直径 5-10μm のガラス電極で 1 本の有髄神経を吸引。

ヒトの皮膚と一緒に、マイスナー小体やパチーニ小体のように **dynamic phase** のみ発火する **RA (rapidly adapting)**、メルケル細胞に投射している神経線維からの発火であると考えられる **SA1 (slowly adapting type 1)**、そしてルフィーニ終末のように **static phase** の間 **regular** に発火する **SA2** の応答を得ることができました（図 4）。更には坐骨神経と電気刺激を用い、**Aβ** 線維のみでなく **Aδ**、**C** 線維からの応答も記録できることを証明し、従来の **single unit recording** よりもはるかに正確かつ簡便な

この方法は、あらゆる分野の神経研究の発展に大きく寄与できるだろうと、ボスと一緒に大喜びしました。留学当初には想像もしていなかった方向へ進みましたが、この新しい手法はすでにいくつかの学会賞を受賞しております。現在は日々の臨床業務に追われ、まだ書き終えられていない論文がいくつかありますので、早く皆様にご報告できるようがんばりたいと思います。

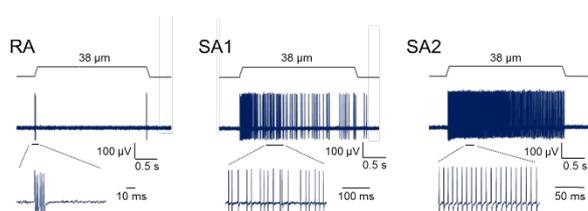


図 4 Pressure clamped-single fiber recording で得られた whisker hair follicle に投射する 3 種類の機械応答

成果

- ▷ *Sonekatsu M, Gu SL, Kanda H, Gu JG*: Effects of norepinephrine and β_2 receptor antagonist ICI 118,551 on whisker hair follicle mechanoreceptors dissatisfy Merkel discs being adrenergic synapses. *Mol Brain* 3:12(1):31, 2019
- ▷ *Sonekatsu M, Gu JG*: Functional properties of mechanoreceptors in mouse whisker hair follicles determined by the pressure-clamped single-fiber recording technique. *Neurosci Lett* Jun 7;707:134321, 2019
- ▷ 2017, 2018, 2019 Society for Neuroscience ポスター発表
- ▷ 2018, 2019 Orthopaedic Research Society ポスター、oral 発表
- ▷ 2019 ORS Travel Award in Orthopaedic Research Translation 受賞
- ▷ 第 17 回整形外科痛みを語る会奨励賞 最優秀賞受賞
- ▷ 第 30 回日本末梢神経学会 学会賞 (基礎系) 受賞

アラバマでの生活

車はトヨタのカローラを購入。
左ハンドルで外車気分。→



1 人暮らしでもあり、強烈なホームシックにかかり、家族で留学している人たちをとっても羨ましく思いました。でも 1 人だったからこそ、外国人の友人がたくさんでき、夢を英語で見るくらいになりました。



日本からの留学生たちは勿論のこと、アメリカに永住している日本人たち (UAB 病院で臨床をしているドクターやプロの音楽家等) ともたくさん知り合い、様々な人生に触れることができました。

最後に

数えきれないほどの手元の写真を見直せば楽しい時間のものばかりなのですが、アメリカでの研究生活は正直に申し上げて、4分の3はつらい、悔しい、苦しい思い出です。それでも最後まで逃げ出さずに踏ん張ることができたのは、いつも遠くから心配し応援してくれた家族、医局の先生方、友人たちのお蔭です。これから少しでも還元していければと思っております。この度は医局の人手不足のなか、成長のために留学させて頂き、誠に有難うございました。