

カナダ トロント大学留学報告

加藤隆児

Reports of Study Abroad at the University of Toronto

Ryuji KATO

*Department of Cardiovascular Pharmacotherapy and Toxicology, Osaka University of Pharmaceutical Sciences,
4-20-1 Nasahara, Takatsuki, Osaka, Japan 569-1094*

(Received October 25, 2017)

— Report —

カナダ トロント大学留学報告

加藤隆児

Reports of Study Abroad at the University of Toronto

Ryuji KATO

*Department of Cardiovascular Pharmacotherapy and Toxicology, Osaka University of Pharmaceutical Sciences,
4-20-1 Nasahara, Takatsuki, Osaka, Japan 569-1094*

(Received October 25, 2017)

Abstract I had the opportunity to study abroad at Professor Jack Utrecht's laboratory at the University of Toronto in Canada from February 2016 until March 2017. Members of the laboratory are mainly students of the doctoral course studying their own themes mainly using animals and cells. I studied the mechanism of drug-induced liver injury using cells in the field of toxicology. In the laboratory, I had a lot of discussions on various things, including education and research with Jack and members. Although I was sometimes confused by the language barrier and cultural differences, I learned about various ways of thinking. In addition, it was a valuable experience when I felt that the concept of research was common to all countries. I would like to make use of what I experienced and learned through this study abroad in education and research at our university in the future.

Key words — University of Toronto, idiosyncratic drug induced liver injury, inflammasome, danger signal, antigen presenting cells

1. はじめに

私は2016年2月から2017年3月までの1年2か月間、カナダのトロント大学薬学部（図1）Jack Utrecht 教授の研究室に留学する機会をいただきました。留学先であるトロント大学、研究内容、大学院制度、カナダの医療制度、また広大なカナダの自然について報告します。



図1 トロント大学薬学部

2. トロント大学について

トロント大学は、オンタリオ州にある州立大学で、創立は1827年と古く、構内には非常に古い建物が多く残っています（図2）。研究も非常に盛んであり、インスリンの発見などノーベル賞受賞者も多数輩出しています。また、幹細胞研究発祥の地としても知られ、国および州からの援助を受け、盛んに研究が行われています。トロント大学のキャンパスはトロント市のダウンタウンにあるセントジョージキャンパス、隣のミシサガ市にあるミシサガキャンパス、トロント市の東部にあるスカボロキャンパスの3つがあり、学生数はおよそ86,000人とカナダでは最大規模の大学です。私は最も大きいセントジョージキャンパスにある薬学部で留学していました。留学生は世界165か国から集まってきており、最も留学生が多い国は中国で、およそ9,000人もの学生が在籍していま

す。大学院生の活動も非常に活発であり、学部ごとに学生団体が組織されており、学生主体で様々なイベントを行っています。また、薬学部では毎年6月に大学院生の研究成果を発表する graduate research in progress symposium (GRIP) が開催され、学部内での研究交流が行われています。その会場である hart house も 1919 年に建設されたかなり古い建物で、内部はハリーポッターのホグワーツ

魔法魔術学校の様でした (図 3)。トロント大学には3つのキャンパスを合わせると44もの図書館があり、各々特徴があります。最も大きい図書館は北米最大規模といわれている Robarts Library で、1日に18,000人以上が利用しています。その図書館に隣接している Thomas Fisher Rare Book Library は、図書館と博物館が融合したような非常に美しい神秘的な図書館でした (図 4)。



図 2 トロント大学構内で最も有名な建物として知られているユニバーシティカレッジ (1853年建設)



図 3 GRIP の会場である Hart house と会場内の様子



図 4 神秘的な雰囲気 of Thomas Fisher Rare Book Library

3. 研究について

研究室を主宰されている Jack Utrecht 教授は、特異体質性薬物反応について研究を続けており、薬疹や肝障害などを中心にその発症機序の解明を行っています。研究室のメンバーは博士課程の学生が中心であり、私が在籍していた時期は6名の学生が動物や細胞実験を中心に各自のテーマを研究していました(図5)。特異体質性薬物副反応の発症機序の一つとして、hapten and danger hypotheses が提唱されています。この仮説は、薬物あるいはその反応性代謝物がタンパク質などに結合し hapten となるだけではなく (hapten hypothesis), 反応性代謝物が細胞ストレスとなることで danger signal が放出され、抗原提示細胞 (antigen presenting cell, APC) においてインフラマソーム活性化などが起こり、その結果免疫反応が活性化され副反応が起こるというものです (danger hypothesis) (図6)¹⁾。Hapten hypothesis については多くの報告があり、ある程度解明されていますが、特異体質性薬物副反応に danger hypothesis が関与するかは未だわかっていません。

私は留学中に COMT 阻害剤であるトルカポン、エンタカポン、チアゾリジン系糖尿病薬であるトログリタゾン、ピオグリタゾン、マラリア治療薬であるアモジアキン、HIV-1 感染症治療薬であるネビラピンを用いて、それら代謝物が原因となってインフラマソーム反応の活性化が起こるか検討を行いました。その結果、トルカポン、エンタカポン、トログリタゾンおよびネビラピンについては、その代謝物が原因となりインフラマソーム反応の活性化が起こることがわかりました^{2,3)}。アモジアキンについては、薬物自身あるいはその代謝物の両者が免疫細胞を活性化させることがわかりました²⁾。なお、トログリタゾンは2000年に重篤な肝障害にて死亡例が出たため市場撤退した薬剤であり、その発症メカニズムの解明に繋がるものと考えられます。Jack 先生のオフィスは常に扉が解放されており、いつでもディスカッションができる環境でした。研究の進捗や今後の計画など研究の話し合いはもちろん、学生の教育や医療制度の違いなど様々な話をする事が出来、とてもいい経験になりました。

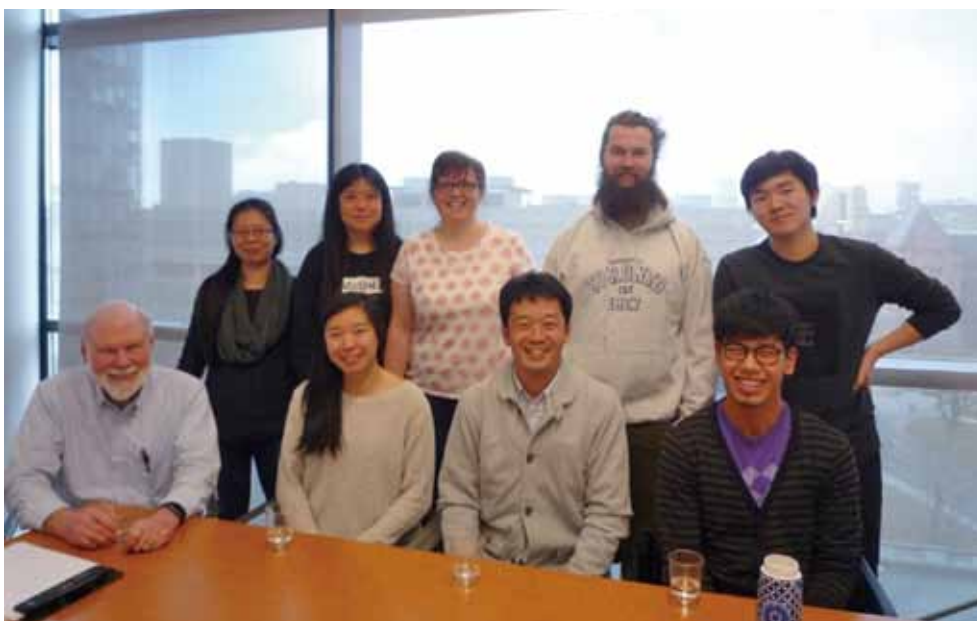


図5 Jack 研究室のメンバー (前列一番左が Jack Utrecht 教授, 左から3番目が著者)

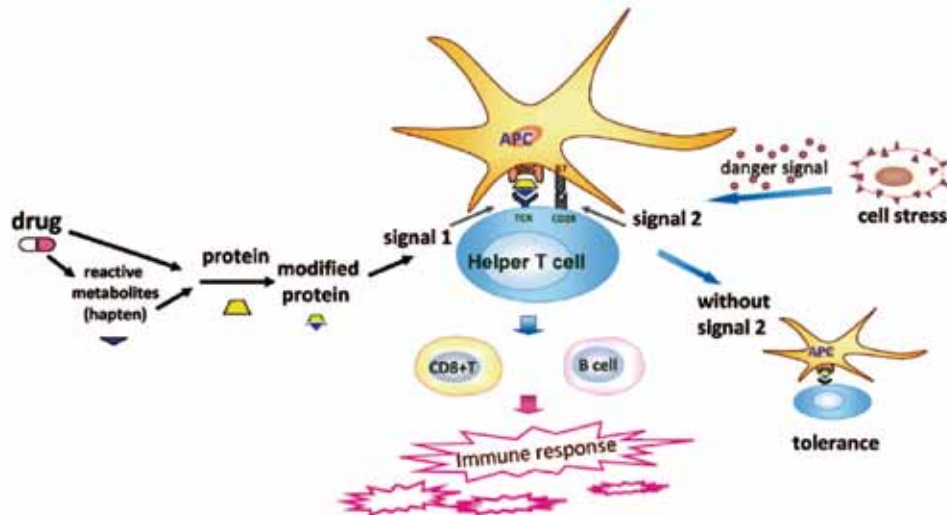


図6 特異体質性薬物反応において提唱されている hapten and danger hypotheses¹⁾

4. 大学院制度について

私が所属していた研究室には博士後期課程の学生が5名在籍していました。大学院には入学試験はなく、各研究室の教授との面談で在籍できるかが決まります。面談時には今までの経歴や現在持っている実験テクニック、専門性など様々な面から人物評価が行われます。トロント大学では、大学院生に Graduate Student Funding が支給される規約があります。博士後期課程の学生では年間約24,000カナダドル（2017年度現在の支給額、日本円で約240万円）が支給され、教授と大学が半々で負担します。そのため、所属研究室の教授としては大学院生を雇っている形にもなり、大学院生を採用する際の面接は必然的に厳しいものとなります。大学院を志望する学生側も様々な方法で自分をアピールします。カナダでは大学生の夏休みは5月から8月までと長く、その期間研究室に所属して研究を行うサマープログラムが開催されています。有名な研究室にサマープログラムを利用して所属し、その研究室の教授に推薦書を書いてもらうことで、大学院や他学部入試などに非常に有利となります。大学院生は、その他にティーチングアシスタントも行っており、そちらからも給与をもらいながら研究生を送っていました。トロント大学薬学部では博士後期課程卒業までの平均在籍年数は5年で、実際の卒業時期は所属研究

室の教授との話し合いで決まります。そのせいもあってか、学生は卒業に対して焦る感じはなく、じっくりと研究を行っていました。

5. カナダの医療制度と Drug Safety Clinic

カナダの医療制度は日本と同様、国民皆保険制度となっています。トロントに住んでいる場合、オンタリオ州から健康保険証が発行され、受診医療機関では受診前に保険証を提示するだけで特に費用を支払う必要はありません。私のように海外から来た場合は、初めの3か月間は保険が認められないため、渡航後しばらくの間は個人で保険に加入しておく必要があります。処方される薬剤については全額自己負担となります。また、歯科についても全額自己負担でした。そのため、現地に住んでいる方の多くは、薬剤費や歯科治療代をカバーする保険に個人的に加入あるいは雇用者側が負担し加入していました。薬剤費と歯科治療代に対して保険が適応されないことが日本との大きな違いですが、もう一つ異なっていたことは、医療費が無くなってくると医療サービスが打ち切られるということでした。そのため、検査で異常が見つかった場合でも予算が無くなれば、医療サービスは受けられず予算が下りるまでしばらく待たなければなりません。日本であれば、平等に医療が



図7 ナイアガラの滝(左)とカナダでは一般的な乗り物であるカヌー(右)。ナイアガラの滝に浮かぶ船は、アメリカ滝からカナダ滝の滝壺へ向かう霧の乙女号です。

受けられなければ問題になりますが、カナダでは予算が無ければ仕方がないと国民も納得しているようで、文化の違いを感じました。

また、トロント大学と連携している病院の中の Sunnybrook 病院は、Drug Safety Clinic という副作用を扱う診療科を持っていました。もともとは1986年に皮膚科に属する部門として立ち上げられ、薬疹などの副作用を扱っていたのですが、1996年にグラクソスミスクライン株式会社の寄付により独立した診療科となりました。独立した際には、「副作用クリニック」など様々な名称が考えられたそうなのですが、患者さんに悪い印象がないよう Drug Safety Clinic という名称になったそうです。患者さんは皮疹などの薬剤によるアレルギーを相談に来る方がほとんどで、被疑薬を用いてプリックテストや皮内テストが行われていました。医師、薬剤師、看護師が常にディスカッションしながら対応しており、チーム医療がうまく機能していると感じました。

6. カナダの自然

カナダの国土面積は日本の約27倍と非常に大きいですが、人口は日本の約4分の1（およそ3500万人）と少なく、さらに人口の約3分の1がトロント市のあるオンタリオ州に集中しています。トロントから少し離れると広大な大自然が広がっており、四季折々の自然を十分に感じることが出来ます。ナイアガラの滝も車で1時間半ほど

の距離にあり、その水量の多さには圧倒されました（図7）。また、地図を見ていただくとわかりますが、カナダには湖が非常に多く存在しています。小さいものを含めると、カナダにはおよそ300万ほどの湖があり、世界中の湖の実に60パーセントを占めていると言われています。したがって、カナダではカヌーが自転車と同じくらい一般的です。私も Jack 教授のコテージに遊びに行った際に教授所有のカヌーでコテージの前にある湖を案内して頂き、大自然を存分に感じる事が出来ました（図7）。

7. 終わりに

今回留学の機会をいただき、大変貴重で有意義な経験をすることができました。今後は留学で得たことを、大学の教育・研究に生かしたいと思っています。最後になりましたが、今回貴重な機会を与えて頂きました本学教職員の方々、また海外研修員としてご支援頂きました日本臨床薬理学会に心より御礼申し上げます。

文献

- 1) Uetrecht J., Chem. Res. Toxicol., **21**, 84-92 (2008).
- 2) Kato R., Uetrecht J., Chem. Res. Toxicol., **30**, 1327-1332 (2017).
- 3) Mak A., Kato R., Weston K., Hayes A., Uetrecht J., Toxicol. Sci., in press.