

University of Louisville 留学報告

医歯学総合病院 歯周病診療室 医員 土 門 久 哲

「大学院修了後の進路をどうするか？」

元はと言えば、私は歯学部6年生時代に大学院進学を決めた理由は「まだまだ自分には勉強が足りない」と思ったからでした。当時私はお世辞にも優秀な学生とは言えませんでした。大学院に進んで論文を出し、博士号を取得するのはきっと大変な努力が必要で、それに向けて頑張れば良い歯科医になれるのではないかと漠然と考えていました。しかしどちらかという臨床志向の方が強かったので、臨床系の大学院で……と考えて歯周診断・再建学分野に入局させていただきました。勿論理由は他にもあり、新潟出身だし街を歩けば歯科医院ばかり、開業とか難しいだろうし、暫く大学に残るのが得策なのかな……と打算的に考えたのも無きにしも非ずでしたが。そこから3年半、どちらかと言えば研究主体で大学院生活を過ごし、おかげ様で国際誌に論文が掲載されました。そして卒業半年前になり、指導教授の山崎先生に1行目の質問について聞かれました。私は大学に残りたいこと、可能ならば(将来的に)留学を考えている旨を伝えました。この時私が丸括弧の中身(将来的に)を伝え忘れたことがその後を大きく変えたように思います。

翌日、私が大学に来るとすぐに山崎先生からお話があり、アメリカのケンタッキー州ルイビル大学の Dr. George Hajishengallis に私の学位論文と共にメールを送って下さったこと、早速 George から返事が来て、すぐにでもポストドクに来てほしいとおっしゃっていること、現在の研究内容、……後は年俸〇〇ドルでどうか? といったことまで書かれていました。今から思えば降って湧いたような幸運だったと思いますが、当時の私としてみれば、ただただ驚き、急なことで戸惑うばかりでした。

とまあこの様に急に留学が決まり、留学準備等でドタバタしましたが、2008年4月～2010年4月までルイビル大学に留学して参りました。ケンタッキー州はアメリカ中東部にあり、最大都市はルイビルで、人口は約55万人です。我々日本人にとってみれば、おそらくフライドチキンで有名な地かもしれませんが、アメリカ人にとってみれば、それよりも競走馬と牧草地、そしてバーボンの産地として有名です。ここまで説明すると大半の方は気が付くと思いますが、かなりの田舎です。Downtown のど真ん中でさえ、車の通行は出勤と帰宅ラッシュ時に多くなる程度で、外を歩い



留学当初、ラボのメンバーと

てみても人は殆ど歩いていない状況でした。家の近くにはスーパーマーケットもほとんど無く、あっても若干治安の悪い地域だったり……（治安が悪いと言っても田舎ですし、アメリカ国内から見ればルイビルは段違いに治安のいい場所です。）また、現地の気候は新潟と似ていて、冬になれば曇りの日が多く、雪もしばしば降る地域でした。違いといえば春と秋の期間が短く、すぐ夏と冬に移行すること、湿度が低いのでスナック菓子を開けたまま放置しても、しばらくの間美味しく食べられることくらいでしょうか。

さて、私の留学したルイビル大学ですが、1798年に設立された歴史のある公立大学で、研究面においては1999年以降のNIHランキングの上昇が全米一であり、またNIHから得たグラント額の全米中の歯学部ランキングは2002年で38位でしたが、2009年では14位まで、額面にして約8倍に上昇している研究での発展が目覚ましい大学です。キャンパスは4つに分かれており、メインキャンパスであるBelknap Campus（新大で言うところの五十嵐キャンパス）、病院の立ち並ぶHealth Sciences Campus（旭町キャンパス）、他2つの小さなキャンパスがあります。私はHealth Sciences Campusにある歯学部でポスドクとして所属しました。我々のラボは歯学部院内の診療室のすぐ隣にあり、他にもいくつかのPI (Principal Investigator) のラボがそこに並んでいました。そしてその中の一つがDr. Denis Kinaneのラボであり、以前本学歯周科に所属した留学生のGaliciaさんがポスドクとして所属していました。（現在はラボごと

University of Pennsylvaniaに移動。）留学したばかりでまだ英語に慣れていない時代は、アパートの契約を手伝ってくれたり、生活必需品の買い物に連れていってくれたりとお大変お世話になりました。

次にラボでの生活と、研究内容を紹介させていただきます。私は向こうに到着してすぐにマウス加齢モデルにおける歯周炎の進行に関するプロジェクトに参加しました。ただ、研究する環境が変わったものですから、まずは向こうのラボで使っている試薬や機器の使い方を同僚から教わりつつ、英語によるコミュニケーションも徐々に慣らしていきました。また、マウスを扱う研究は初めてでしたので、動物実験を行うための講習を受け、簡単な試験を受けて合格する必要がありました。そんなこんなで研究していくうちに、若齢マウス（8-10週齢）と比較して加齢マウス（18月齢）において有意に歯槽骨吸収が増加することが判明しました。また双方のマウスの歯牙周囲から採取した歯肉中における炎症性サイトカイン遺伝子発現を比較したところ、加齢マウスではIL-1 β 、TNF- α 等の炎症性サイトカイン発現の上昇が見られることから、加齢マウスでは口腔内常在菌によって歯肉に炎症が惹起された結果、歯槽骨吸収が起こることがわかりました。幸か不幸かルイビル大学のHealth Science Campusではおそらく日本人は私しか在籍しておらず（少なくとも一度も日本人研究者に会うことはありませんでした。）、Galiciaさん以外とは日本語を喋る機会がなかったため、英語に慣れやすい環境にはあったと思います。留学して一年ほど過ぎた頃



Galiciaさんと、ルイビル都市部をバックに



同僚とラボにて

からは、当時の George ラボのメインプロジェクトである補体-TLRの相互作用と歯周病原細菌である *P. gingivalis* の関連についてのプロジェクトに参加することができました。ご存知のようにマクロファージは代表的な貪食細胞であり、*P. gingivalis* 等の細菌(異物)を貪食して細胞内で消化し、殺菌しますが、補体成分である C5a を培地に添加すると *P. gingivalis* がうまく殺菌されないことがわかりました。通常 *P. gingivalis* 刺激によりマクロファージは殺菌成分である一酸化窒素を合成します。しかし *P. gingivalis* による TLR2 刺激に加えて C5a 受容体刺激を行う事で、一酸化窒素の合成が阻害されることにより *P. gingivalis* の生存率に影響を及ぼすことがわかりました。この論文は2010年2月16日付の Science Signaling 誌にも掲載され、表紙を飾ることもできましたので興味のある方は是非一度読んでみてください。

今まで新潟を出て生活をした事が無かったということもあり、留学前は正直申しまして不安しか

ありませんでしたが、ケンタッキー州は人種差別もほとんどなくて親切な人が多く、また、ラボのメンバーも気立てがいい人ばかりで、様々な面で助けてもらいました。研究面では、院生時代は経験できなかった様々な研究手技を身につけることができたように思います。公立大学のラボであったため、George は大学院生の指導も引き受けていましたが、私も彼等の実際の研究手技の指導に携わることもでき、良い経験となりました。とは申しましても手技は教えつつ、英語で説明ができない箇所は彼等から表現を教わったりしながらでしたが……。お互いを先生としつつ、成長できたのではと思います。それらの経験を糧として、今後の日本での仕事に活かしていきたいと考えています。

最後になりますが、無事留学をして帰ってこられたのは、留学を快諾してくださった吉江弘正教授、大学院在籍中から指導していただき、留学先の紹介もしていただいた山崎和久教授のご指導の賜物と考えております。心より感謝いたします。



最終日に George の部屋にて

ミシガン大学留学報告

予防歯科学・助教 岩崎正則

はじめに

私は2008年11月から2009年4月、また2009年11月から2010年3月まで米国ミシガン大学 (University of Michigan) に留学し、Dr. George W. Taylor の下で勉強させて頂きました。Dr. Taylor は1974年に Harvard School of Dental Medicine にて D.M.D. degree を取得、1982年に M.P.H.、また1994年に Dr.P.H. を University of Michigan にて取得、現在 University of Michigan、School of Dentistry および School of Public Health の教授として仕事をされています。Dr. Taylor の主な研究のテーマは歯周病と糖尿病に関する疫学調査、および secondary data analysis of complex survey data を用いた歯周病と血糖コントロールとの双方向の関連を見ることです。Dr. Taylor はこの分野を中心にコホート研究や臨床研究、Review 等を行っており、さらに現在米国内の複数の医療機関が合同となって行う、歯周病治療が血糖コントロールに与える影響についての大規模臨床研究の主任研究者となっています。

大学紹介

次に簡単に大学の紹介をさせていただきます。ミシガン大学は全米で最も歴史のある州公立大学であり、さらに毎年大学ランキングの最上位グループに名を連ねる全米屈指の名門大学でもあります。20を超える学部には3万人以上の学生が勉強しています。ミシガン大学のあるミシガン州はアメリカの北東部に位置し、緯度は日本の北海道とほぼ同じです。キャンパスのある町 Ann Arbor は人口11万人程の小さな町です。アメリカと聞くと街の治安についてご心配される方も多いですが、Ann Arbor は治安が良く、全米の安全な町ランキングでも上位にランクされています。仕事を退職し、余生を Ann Arbor で暮らすという方も

少なくありません。フリーウェイが Ann Arbor を囲んで環状道路のように走っており、町の中心がミシガン大学のセントラル・キャンパスになっています。私が勉強していた歯学部はセントラル・キャンパスにあります。他に文系の学部・大学院や医学部・歯学部がセントラル・キャンパスを本拠としています。キャンパスは他にノース・キャンパス、サウス・キャンパスの2つがあります。ノース・キャンパスはセントラル・キャンパスの北東に新しく作られたキャンパスで、主に工学部と芸術系の学科が使用しており、そのほか学部生、大学院生のための寮やアパートもあります。サウス・キャンパスは主にミシガン・スタジアムや、クライスラー・アリーナ、ヨースト・アイスアリーナなどのスポーツ施設があります。3つのキャンパス間は、ブルー・バスと呼ばれる大学運営の無料バスにより行き来できます。

学習内容

私のこちらでの学習内容は大きく分けて2つです。

1つ目は全身と口腔との関連について、特に糖尿病およびその合併症と歯周病との関連、また慢性腎臓病 (CKD) と歯周病との関連についての調査・研究です。米国では NCHS : National Center for Health Statistics (米国立衛



ミシガン大学歯学部

生統計センター)とCDC: Centers for Disease Control and Prevention (米疾病対策センター)が、米国民の健康状態と栄養状態に関する情報を収集するために実施するNational Health and Nutrition Examination Survey: NHANES (国民健康栄養調査)といった調査があり、私はNHANES IIIのデータを用い、糖尿病の合併症(脳血管疾患、心血管疾患、網膜症、腎症、足趾壊疽)と歯周病との関連をcross-sectional analysisとしてまとめました。研究対象者は40歳以上の2型糖尿病患者1,135名です。4mm以上のアタッチメントロスおよび喪失歯をベースに計算されるperiodontal disease scoreをmain exposureとし、糖尿病合併症数をOutcomeとしたmultivariable cumulative regression analysisを行いました。その結果2型糖尿病患者でさらに歯周病を持つ者は、健康な口腔を持つ者と比べ、年齢、性別、人種、収入、喫煙、高血圧、通院・入院の有無、蛋白尿、総コレステロール、血糖コントロール状態、およびCRPで調整した後の糖尿病合併症に対する相対危険度が有意に高いことが示されました。この結果から、歯周病は糖尿病だけでなく、糖尿病合併症に対しても危険因子である可能性が示唆されました。現在さらに詳しい解析を行っております。

2つ目はデータの処理と解析に用いる統計学についての知識を深めることです。Data handlingから始まり、Cross-sectional analysisおよびLongitudinal analysisにおけるテクニック、また一般線形モデルそして一般化線



研究室にて Dr. Taylor と

形モデルまでを順を追って学習してきました。統計に使用するソフト(SASおよびSUDAAN)に関する勉強も並行して行いました。

以上2つの内容のほかにも、大学が開講しているNon-native speakerを対象とするAcademic English Presentationに関するCourseを受講し、効果的なプレゼンテーションの方法を学びました。このCourseでは英語で行うプレゼンテーションの際の、日常会話とは異なる言い回しや、表現の仕方、またパワーポイントスライドのデザインまで非常に多岐にわたる内容を学習できました。今までこういったプレゼンテーションの知識・技術について系統立てて学習する機会がありませんでしたので、非常に勉強になりました。4ヶ月ほどのCourseの中で、3回、受講者全員の前で発表を行う機会があり、その様子はビデオで撮影され、インストラクターと後日フィードバックを行うこともできました。自分の発表を観てみると、英語のスキルを含め、改善すべき点がまだまだ沢山あることに気付かされました。

2008年12月3日にはMichigan Dental Associationが主催するOral/Systemic Health Conferenceに出席してきました。内容は主に歯周病と全身(心臓病、糖尿病、早産)であり、数多くの講師の口演を聞くことで、全身と口腔に関する知識を深めることができました。

さらに2009年2月と2010年2月にはミシガン大学で行われたResearch Dayにポスタープレゼンターとして出席しました。それぞれ『Longitudinal relationship between dietary docosahexaenoic acid and periodontal disease』(2009)、『Dietary ratio of ω -6 to ω -3 polyunsaturated fatty acids and periodontal disease in a community-based older Japanese: a 3-year follow up study』(2010)の題目でポスタープレゼンテーションを行い、他の出席者と意見を交わすことで、今後の研究における課題及び目標を見つけることが出来ました。2009年の発表内容はオメガ3脂肪酸と歯周病の関係についての5年間の経年評価の結果です。オメガ3脂肪

酸は炎症性サイトカイン産生に必要な細胞内情報伝達系を遮断することにより、その産生を抑制し、抗炎症作用を発揮します。歯周病は口腔における細菌感染による炎症性疾患であり、高齢者における歯の喪失の主な原因の一つとなっています。食事から摂取するオメガ3脂肪酸と歯周病との関連を経年的に評価することを目的とし、73歳高齢者36名（男性20名、女性16名）を対象としたオメガ3脂肪酸(DHA・EPA)摂取量と歯周病の発生・進行との関連についての5年間の経年調査を行いました。その結果DHA摂取量の少ない者の歯周病発生・進行リスクは多い者と比較して約1.5倍であることが示されました。オメガ3脂肪酸の主な供給源は魚であり、本研究結果から日本人高齢者において魚の摂取が歯周病の予防・治療、さらに歯周病によって引き起こされる歯の喪失の防止に有効的に働く可能性が示唆されました。

おわりに

以上が2回の留学内容の簡単な報告となります。報告の大部分が自分の研究結果に関する説明で占められていて『留学報告』として適切ではないかもしれませんがミシガン大学に留学した時期が両方とも秋から冬にかけてということもあり、Ann Arborの街およびその周辺を観光することなどは出来ず、かなりストイックに研究のみをすることとなりました。あちらに留学する前にミシガン州が寒いということは聞いていたのですが、私は大学生時代を北海道で過ごしていたので、まあ大丈夫だろうと軽く考えていました。しかし想像を上回る寒さ（一番寒い夜はマイナス20度くらい）でした。ちょうど何十年かに一度の寒波の

冬だったようです。大学の周りを散策すると凍死するのではないかと思いましたがほとんど研究室に潜っていました（大学含め、建物の中は外がどんなに寒くても、セントラルヒーティングですので暖かいです）。大学周辺の散策は残念ながら叶いませんでしたが、アメリカの主要な都市や景勝地（ニューヨーク、シカゴ、デトロイト、ラスベガス、ワシントン、マイアミ、グランドキャニオン、キーウエスト etc）には観光に行ったり出来たので、学業もプライベートも充実したものとなりました。

ミシガン大学の環境はすばらしく、自分のスキルを向上させるための機会が至る所にありました。そのチャンスを積極的に捉えていくことで学ぶ喜びを実感できました。向こうにいる間は自分から働きかけていかないと中々そういったチャンスをもにすることが出来ないの、能動的にならなければ何も出来ないまま終わってしまう可能性のあるシビアな環境でもありました。そのような緊張感は私にとって非常に心地良く、モチベーションを高く維持することが出来、留学期間全体を通し、退屈に感じることはありませんでした。さらに御指導いただいた Dr. Taylor は非常に素晴らしい人物で、彼の下で勉強できたことは今後の自分の研究活動に大きなプラスとなると考えています。日本に帰国後もこの経験を生かして活躍できればと思います。

未筆ではございますが、この度の留学をサポートして下さったすべての皆様に心より感謝申し上げます。私の留学報告を終わろうと思います。どうも有り難うございました。