

## 高橋國太郎先生を偲んで

東京女子医科大学学長  
宮崎 俊一

日本生理学会特別会員，東京大学名誉教授，明治薬科大学名誉教授 高橋國太郎先生が2011年5月9日，76歳で逝去されました。謹んで哀悼の意を捧げます。永年に亘りご指導・ご厚誼をいただいた者の1人として，先生を偲び，研究・教育における偉大な功績と，人々の尊敬を集めた研究者像とその軌跡を，本誌に書き留めさせていただきます。

高橋先生は山梨県立都留高校から東京大学理科二類を経て医学部に進学，「物理学専攻も考えたが，生物現象を物理化学的に説明することが面白そうだった」と聞きました。人間の精神活動と行動にも興味をもち，また社会にも目を向け，医学部自治会委員長を務めました。時実利彦教授の脳研究施設生理部門（脳研生理）で動物実験や読書会に参加し，卒後大学院生として入室，島津浩 助教授（当時）の支援を受けて本格的な研究活動が始まります。以来高橋先生の仕事は常に我が国における「さきがけ」の研究でした。まず，脳研究はニューロンの電気活動を地道に記録解析することからとの考えで，自分でアンプを作り，ガラス微小電極法によってネコ大脳皮質錐体細胞の興奮伝導速度と発火特性を明らかにし（Takahashi, J Neurophysiol, 1965）学位を取得しました。

1965年，カリフォルニア大学ロスアンゼルス校の萩原生長教授のもとに留学。当時萩原先生は，Hodgkin & Huxley の $\text{Na}^+$ 説に基づく“ $\text{Na}^+$  spike”に対して，フジツボの巨大筋細胞を用いて $\text{Ca}^{2+}$ 依存性活動電位を発見していましたが，高橋先生が加わって2価イオンの選択性や電流特性を解析して“ $\text{Ca}^{2+}$  spike”を確立し，また膜電位固定下で興奮-収縮連関を解析しました（なお数年後の共同研



究で，内向き整流性 $\text{K}^+$ 電流の特性や，筋細胞の $\text{Cl}^-$ 透過性を発表しています）。さらにハーバード大学のKuffler教授が主宰するNeurobiology教室でグルタミン酸シナプス伝達の生化学を修得して帰国。以後高橋先生を通じ10数名が萩原研に留学し，国際的に活躍する第一線の研究者を輩出させる大きな役割を果たしました。

1968年，脳研生理の助手に着任。興奮膜の分化を原索動物ホヤ胚で追跡する独創的な研究を計画します。ホヤ胚は脊椎動物胚の原型であり，且つ神経・筋などへの分化予定割球が初期発生時で決まるモザイク胚であること，受精後3日でオタマジャクシ幼生が完成することに着目されました。大学紛争時の研究室封鎖により1年半くらい経って実験が始まり，故城所良明先生（群馬大学名誉教授）が共同研究者で，研修医の私が加わりました。まず幼生の尾部の筋細胞から $\text{Ca}^{2+}$  spikeが記

録され、当時はそれだけでも歓声ものでした。胚発生を遡ると、なんと未受精卵に  $\text{Na}^+$  と  $\text{Ca}^{2+}$  に依存する活動電位が記録され、早速 Science に発表されました (1972)。ホヤの採取・飼育から、受精・胚発生の誘導、電気生理実験系の確立などの大変な労力が懐かしく思い出されます。高橋先生はとにかくよく動き、連夜教室のソファに寝ていました。実験を共にして、これほどまでに自然科学の素養を持ち、何事をも素早く把握する優れた頭脳を持ち、創意工夫して実験を展開させる人があるのかと驚きでした。何もかもが新鮮で、教室も和やかで活気があり、研究という「面白い」世界があることを気づかせてもらいました。

当時 NIH の偉大な生理学者である田崎一二先生は、興奮現象は一様な膜相におこる相転移 (膜の固定電荷数あるいは膜のイオン選択係数の急激な変化) によるとして、イカ巨大神経の細胞内還流実験でデータを示しておられ、日本では渡辺昭先生をはじめ田崎スクールの先生方がこの領域のリーダーでしたので、「チャンネル」の考えを強調することが憚られる状況でした。高橋先生は分子実体が異なるイオンチャンネルの存在を実証し、J. Physiology に続々と論文を発表して新しい旗頭になっていきました。1974-1982 年の高橋研では、ホヤ卵での解析が大学院生を指導して行なわれ、球形細胞での膜電位固定法と細胞内還流法を確立して独立した  $\text{Na}^+$  および  $\text{Ca}^{2+}$  電流の記録とイオン選択性を示し (吉井らと 1978)、早くもノイズ解析法により  $\text{Na}^+$  チャンネルと内向き整流性  $\text{K}^+$  チャンネルの単一チャンネル電流を推定し (大森 1978)、そしてパッチクランプ法により両チャンネルの単一電流の記録に成功しました (福島 1981)。Conti & Neher が初めてイカ巨大神経で  $\text{K}^+$  単一チャンネル電流を記録した翌年です。またサソリ毒の結合を利用して  $\text{Na}^+$  チャンネル蛋白質の単離が試みられました (岡本らと 1977)。先生は大学院生に対し常に共同研究者のスタンスでよく議論し、笑いと気さくな独特の語り口でいささかもプレッシャーを感じさせず、良いアイデアは早速とりいれました。立派な論文が出来上がるのは高橋先生の力なのですが、若手はいつの間にか一気に高いレベルに引

き上げられ、そこから高いポテンシャルで研究を継続できることとなります。これは研究者育成の極意と思われまふ。

1980 年に脳研神経生物部門の教授になり、神経・筋の興奮性の発生誘導の研究を進めました。まず、16 細胞胚をサイトカラシン B で卵割を停止させても、予定運命領域を持った各割球のイオンチャンネルは正常通り分化することを見出し、これにより比較的大きな割球のまま膜電位固定法や可視化法が適用でき、また割球 1 個を胚から外して分化過程を観察できる卓抜した実験系を確立します。未受精卵に見られる  $\text{Na}^+$  チャンネル・ $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルは発生過程で消失し、「神経分化予定割球」では新たに分化型  $\text{Na}^+$  チャンネルが、「筋分化予定割球」では  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルが発現し、また両割球に外向きおよび内向き整流性  $\text{K}^+$  チャンネルが発達することを見事に示しました (平野、山下らと 1984)。また、8 細胞胚から分離した神経分化予定割球は単独では神経  $\text{Na}^+$  チャンネル分化能を持たず表皮型になるが、同割球と予定脊索域割球とを接着させた 2 細胞系で分化誘導させることに成功します (岡戸と 1988)。この分化誘導は 64 細胞期～囊胚中期に相当する時間に限定して起こり、ギャップ結合を介する両割球間相互作用と、その後ギャップ結合が切れることが必須であること (斉藤、稲澤と 1996) を示しました。さらにホヤ胚のニューロンに発現シラット脳型にホモロジーの高い  $\text{Na}^+$  チャンネルがクローニングされ (TuNaI, 岡村ら 1991)、その誘導因子として basic FGF が発見されました (岡村、設楽 1990)。同様に筋細胞、表皮細胞への分化誘導が明らかにされました。いずれも膨大な実験量で精緻を極め、論文は読者が疲れてしまうほどの重厚なものばかりです。

1995 年に明治薬科大学に移ってから、田中資子助教授 (現鈴鹿医療科学大学教授) と 4 細胞期以前の多能性初期胚からの分化誘導の研究を進めるとともに、病態生理学の担当と薬学部 6 年教育の立案、大学院教育システムの構築に尽力されました。2005 年に同大学を退職後も、東大三崎臨海実験所に泊まり込んで実験を続けていました。本当に実験が好きでたまらず、やりたいことが沢

山あるという思いだったに違いありません。後に知りましたが、この頃には体調不良が判明していたと思われます。改めて先生の研究に対する情熱と強い意志に頭が下がる思いです。

高橋先生の研究は、発生学における分化機構解明の突破口としての一大研究課題である Speermann 以来の細胞間相互作用による神経系誘導機構を、形態変化を除いた単細胞の実験系で、チャネルという単一蛋白をマーカーとして定量的に提示した先駆的な研究であると位置づけられると思います。先生のライフワークは Physiological Review (Takahashi & Okamura, 1998) にまとめられています。発生分化機構の真の解明は将来に託されますが、現在ホヤが分子発生学的研究の重要な対象となっており、高橋先生の研究が将来の重要な指標として遺るに違いありません。

先生の偉大なところはご自身の研究ばかりでなく、関連した様々な研究課題に各門下生が取り組み、さらに独自の領域へと進化して 17 名の教授を輩出し開花させたことにあると思います。門下生に限らず、多くの人々が研究の面であるいは研究以外の面で先生から貴重な示唆を受けたことと思います。先生の本領は 1 対 1 の対話の中にあり、誰の話をも真摯に受けとめ、親身になって意見を述べ激励する、全人的なメンターでした。

先生は生理学教育に熱心で、多くの大学で特別講義を行い、標準生理学などの教科書を執筆しました。生理学会では常任幹事 (1987~99)、JJP、JPS 編集委員 (1991~2011) などを務め、今年 3 月に特別会員に推挙されました。また、学術審議会専門委員、大学設置・学校法人審議会専門委員、大学・研究所の外部評価委員を務め、学術の発展に尽力されました。

このように高橋先生は多大な功績を挙げられま

した。先生は目立つリーダー的存在には立とうとはされず、接する人々や組織に側からお役に立てばというスタンスを貫かれました。それが先生の哲学だったと思います。言わば「偉そうでない偉い先生」として多くの人々に影響を与えてきました。これからも人々の中に生き続けることでしょう。若手学会員の方々には、このような研究教育者がおられたことを記憶に留めていただければと念じています。

高橋國太郎先生のご冥福をお祈り致します。

#### 高橋國太郎先生 略歴

- 1960 年 3 月 東京大学医学部医学科卒業
- 1961 年 7 月 同附属病院実地修練生を経て医師免許取得
- 1965 年 3 月 同大学院医学研究科博士課程修了  
博士号取得
- 1965 年 4 月~1968 年 8 月  
カリフォルニア大学およびハーバード大学留学
- 1968 年 9 月 東京大学医学部附属脳研究施設生理部門助手
- 1972 年 4 月 同助教授
- 1980 年 8 月 同神経生物部門教授
- 1992 年 4 月~1994 年 3 月  
脳研究施設長
- 1995 年 3 月 東京大学定年退任 東京大学名誉教授
- 1995 年 4 月 明治薬科大学病態生理学教授
- 2000 年 3 月 同定年退任
- 2000 年 5 月~2005 年 3 月  
明治薬科大学客員教授
- 2001 年 12 月 明治薬科大学名誉教授