

【退任記念講義】

## 研究渡世道半ば一多くの人に支えられ

初 山 俊 彦

東京慈恵会医科大学薬理学講座

### MY RESEACHER'S LIFE SUPPORTED BY MANY PEOPLE

Toshihiko MOMIYAMA

*Department of Pharmacology, The Jikei University School of Medicine*

#### I. はじめに

東京慈恵会医科大学（慈恵医大）を定年退任するにあたり、これまでの研究（教育）生活を振り返り、今後の展望につなげたいと思う。筆者は医学部卒業後ただちに基礎研究の道に入って今日に至っているが、計5つの施設に所属してきた。言ってみれば研究渡世人である。そこで本稿では、各施設に在職中の研究・教育生活を時系列で振り返ることにする。

#### II. 京都大学医学部薬理学講座（1988年4月-1994年4月）

京都大学（京大）医学部在学中より脳科学に興味を持っており、細胞レベル、特に伝達物質、受容体の観点から中枢神経系の機能を探求したいと考え、薬理学第二講座の高折修二教授（1927-2016）の門をたたいた。高折教授は薬理学研究に電気生理学的手法を導入した先駆者の一人であり、特に中枢ノルアドレナリン系の機能およびてんかんの発症機構の研究で顕著な成果をあげられた。また、京大退任後は島根医大学長として地方国立大学の運営にも貢献された。

下の写真は1992年2月、雪の日の京大医学部医化学薬理学本館である（Fig. 1）。向かって左半分が医化学講座、右半分が薬理学講座、各2講座体制である。真ん中に講堂があり、筆者が入学試験

を受けたことや、助手時代に医化学の本庶佑教授と一緒に入試の監督をやらせていただいたこと等を懐かしく思い出す。本稿でこの建物を紹介するのは理由がある。筆者が慈恵で15年間“住民”であったF棟とほぼ同じ時期（昭和初期）に建造され、内部は全く同じ様式なのである。筆者が使用させていただいた教授室は、内部で副室とつながっていること等、上述の高折教授の部屋と全く同一の構造である。京大の医科学薬理学本館は筆者の留学中（後述）に取り壊され、現在は近代的な建物となっている。筆者が慈恵に着任後、故高木敬三専務理事や栗原理事長にF棟の存続を強く訴えたり、F棟懇親会を企画したりしたのは“故郷への郷愁”の表れとも言える。

大学院生として研究を開始したわけであるが、生体位ラットを用いた細胞外記録法、およびスライス標本を用いた細胞内記録法によって中脳辺縁



Fig.1. 京都大学医学部医化学薬理学本館

系のドーパミン性ニューロンの電気生理学的特性を解析することになった。通常新人は、すでに動いているプロジェクトに参加することによって修行するケースが多いと思われるが、筆者の場合、笹征史助教授（後に広島大学医学部教授）に技術的な手ほどきを受けたとはいえ、先輩方が全く手を付けたことがない領域に単身挑むことになり、最初の1年間はまともなデータはほとんどとれないという結果になったが、このときの経験はその後の筆者の研究生活にとって貴重なものであり、また、“研究は基本的に個人単位のものである”という筆者の姿勢を形作る基礎となったと考えられる。1990年に大学院を中退して助手に就任し、1993年11月に学位を取得した。この間の成果は4編の論文として公表した<sup>1)~4)</sup>。

中枢神経系のニューロン、シナプスの機能をより詳細に検討する方法を模索していた筆者は、当時スライスパッチクランプ法<sup>5)</sup>を開発された高橋智幸先生（当時京大医学部講師、後に東大医学部教授、同志社大学生命科学部教授、現在はOIST ディスティンギッシュトプロフェッサー）のご意見を求めた。この技法は、実験時に生きたニューロンを顕微鏡下で直接見ながら記録することが可能であり、記録の安定性、ニューロン内外の条件設定、シナプス電流の解像度等、電気生理学的記録の技術革新であり、その後様々な改良が加えられ、現在に至っている。高橋先生は私のプロジェクトにこの技法を応用する方針を提示して下さい、その後の研究のためのブレイクスルーとなった。感謝にたえない。

### III. Department of Pharmacology, University College London (UCL, 1994年4月-1996年3月)

高橋智幸先生の紹介、推薦を受け、ご自身もかつて在籍したUniversity College London (UCL, Fig. 2) のDepartment of Pharmacology (薬理学講座) に留学する機会を得た。

UCLは、イギリスのロンドン市中心部ブルームズベリー及びカナリー・ワーフにキャンパスを置く、イギリスの総合大学である。建学の父である哲学者ジェレミ・ベンサム「すべての人に開

かれた大学を」という理念のもと、1826年に創設された。UCLはロンドン大学連合の旗艦校として設立され、現在ではロンドン大学を構成する他の教育・研究機関同様、独立して学位を授与している。1859年にチャールズ・ダーウィンが「種



UCL Wilkins building, 1995年8月

Fig. 2. University College London 見尾光庸教授（就実大学）撮影



Fig. 3. 1863年にやってきたUCL最初の日本人留学生（長州からの留学生）。上段左から、遠藤勤助、井上勝、伊藤博文。下段左から、井上馨、山尾庸三

の起源]を発表したことで世界的に有名である。日本では、初代内閣総理大臣・伊藤博文、五代友厚、森有礼などの明治維新に大きく影響を与えた人物達が学んだことで有名で、構内には記念碑が建てられている (Fig. 3)。また、夏目漱石もイギリス留学時に英文学の授業を聴講した。近年の著名人では元首相の小泉純一郎が留学したことでも知られている。医学、生物学分野では、上記の高橋智幸教授と同時代に慈恵の栗原敏現理事長も在籍され、心筋生理学分野で顕著な業績をあげられている。

Department of Pharmacology は薬理学講座であるが、日本の基礎医学講座の数倍の規模を有し、複数の教授のグループから構成され、David A. Brown 教授 (DAB) が Department Head として統括していた。そして筆者はその DAB のグループに所属する研究者となった。DAB は交感神経節においてムスカリン受容体を介して脱分極を生じる M-current を発見したことで有名であるが<sup>6)</sup>、筆者は DAB からは独立して、Joan A. Sim という女性研究者と 2人で、アルツハイマー病とも密接に関係する神経核である前脳基底核のシナプス伝達解析を行なった。グルタミン酸および GABA の遊離を制御するシナプス前ドーパミン受容体の機能について成果をあげることができ<sup>7,8)</sup>、それまでの研究を発展させることができたことは幸運であった。好きなようにやらせてくれた DAB には今でも感謝している。

UCL はかつて Hodgkin, Huxley がイオン説を確立し、また、Bernard Katz (BK) がシナプス伝達の基礎を築いた神経生理学、電気生理学のメッカであり、学内を歩いていても随所に歴史を感じることができる。こういった先人の中で BK は筆者の在籍中 80 台後半でまだ事実上現役であり、セミナーでは鋭い質問を連発し、若い研究者が自身の論文の査読を依頼すれば、どんな reviewer よりも厳しく適切なコメントが返ってきた。このような環境で研究生活を送ることができた幸運、幸福を改めて痛感し、周囲に感謝する次第である。毎日職員食堂で静かに昼食をとり、木曜日の午後には図書館で最新の Nature を精読していた BK の姿が懐かしい。

#### IV. 長崎大学医学部生理学講座 (1996年4月 - 1999年3月)

1996年3月に帰国し、一旦京大医学部に復職した後、縁あって長崎大学医学部生理学第二講座に移動した。長崎は西洋医学伝来の地であり、一般的にはオランダ人医師であるシーボルトの名が知られているが、オランダから正式に西洋医学を伝えたのはポンペ (1829-1908, Fig. 4)<sup>9)10)</sup> であり、医学部構内にあるポンペ会館は、同窓会館として様々な会合に使用されるとともに、西洋医学伝来

##### ポンペが長崎時代に残した言葉

医師は自らの天職をよく承知していなければならぬ。ひとたびこの職務を選んだ以上、もはや医師は自分自身のものではなく、病める人のものである。もしそれを好まぬなら、他の職業を選ぶがよい。

##### ヨハネス・レイディウス・カタリヌス・ポンペ・ファン・メールデルフォールト



ポンペの肖像

生誕	1829年5月5日 オランダ、ブルッヘ
死没	1908年10月7日 (79歳) ベルギー、ブリュッセル
国籍	オランダ
職業	医師
著名な実績	長崎医学伝習所 (後の長崎大学医学部) の設立および教授

Fig.4. ヨハネス・ポンペ・ファン・メールデルフォールト

の歴史を展示している。

当時の生理学第二講座の松田好弘教授は視床—大脳皮質の系の研究で知られる神経生理学者であるが、研究に関しては“何をやれ”とも“何をやるな”とも一切言われず、好きなようにやらせてくれた。ただ講義、実習を分担してくれる様に指示され、そして小児科から派遣されていた大学院生の古賀英子さんの学位指導をしてくれる様、要請された。そこで古賀さんと2人で、中脳腹側被蓋野のドーパミン性ニューロンに入力する興奮性シナプス伝達機構およびその修飾機構の解析に取り掛かった。幸い興味深いデータを得ることができ、古賀さんの学位論文として公表することができた<sup>11)</sup>。松田教授はauthorshipに関して筆者と同じ考え、すなわち真にその研究に貢献した者のみがauthorとして名を連ねるべき、という考えであり、また、小児科に対しては一切配慮しなかった。

長崎といえば原爆の件は避けて通れない。1945年（昭和20年）8月9日午前11時02分、医学部から約1 kmの地点に原爆が投下された。通常は夏休み期間中であるが、戦時下の不規則なカリキュラムのため、学年によっては当日講義が行われていた。したがって出席していた学生は、講義担当教員とともに全滅となった。ちなみに講義に出席せずにどこかへ遊びに行っていた学生は生き残り、後年教授になったとのことであるが、“生き残り組”の背負った十字架の重みは計り知れないものであったであろうと想像される。

長崎の原爆に関連する重要な人物の一人が永井隆博士（1908-1951）である。当時医学部放射線医学講座の助教授（戦後まもなく教授）であり、

被爆者の救護、治療に尽力されたが、自身も重症の原爆症に冒されて早逝された。「長崎の鐘」,「この子を残して」等の著作でも知られ、最期の病床があった如己堂は観光名所の一つとなっている。

## V. 生理学研究所脳形態解析研究部門（1999-2008）

1999年4月に、岡崎国立研究機構・生理学研究所・脳形態解析研究部門の助教授（後に准教授）に就任した。岡崎国立研究機構は、大学共同利用機関の一つであり、分子科学研究所、基礎生物学研究所、生理学研究所の3研究所によって1981年に発足し、2004年に核融合科学研究所および東京天文台が加わって、自然科学研究機構となり現在に至っている（Table 1）。自然科学研究機構は各研究所が独自の研究を進めるとともに、大学共同利用機関法人として、全国の大学等から積極的に多くの研究者を受け入れ、共同利用・共同研究を推進している。また、総合研究大学院大学として大学院教育を行うとともに、国公立大学の要請に応じて、大学院学生を「特別共同利用研究員」として受け入れて研究指導を行なっている。すなわち、共同利用・共同研究や特別共同利用研究員制度を通じて、大学等の研究者の研究を支援することで、大学の研究力強化に貢献している。

当時の生理学研究所・脳形態解析研究部門の重本隆一教授（現オーストリア国立研究所教授）は中枢神経系の微細構造に関する研究で顕著な業績をあげられた研究者であるが、筆者は独立して自身の研究を進めることができ、また、形態学者と

Table. 1

人間文化研究機構	自然科学研究機構	高エネルギー加速器研究機構	情報・システム研究機構
国立歴史民俗博物館 国文学研究資料館 国立国語研究所 国際日本文化研究センター 総合地球環境学研究所 国立民族学博物館	国立天文台 核融合科学研究所 基礎生物学研究所 生理学研究所 分子科学研究所	素粒子原子核研究所 物質構造科学研究所 加速器研究施設 共通基盤研究施設	国立極地研究所 国立情報学研究所 統計数理研究所 国立遺伝学研究所

1981年 岡崎国立共同研究機構 分子科学研究所 基礎生物学研究所 生理学研究所	2004年 自然科学研究機構 分子科学研究所 基礎生物学研究所 生理学研究所 核融合科学研究所 東京天文台
--	---

の議論によって構造と機能との相関に関して思考を深めることができたことは極めて有益であった。これまでの研究を発展させて、中枢シナプスにおける受容体とイオンチャネルとの選択的共役、およびその成語発達変化について報告することができた<sup>12)-14)</sup>。さらにこの時期他施設の研究者からの共同研究の提案が増え、特定の膜タンパクの欠損と中枢シナプス伝達異常との関係について報告した<sup>15)</sup>。また、大脳基底核のニューロン、シナプスに傷害が加わった際の再生機構に関する研究を開始し<sup>16)</sup>これは現在も継続している。

生理学研究所の一つの特質は、教員の内部昇格を認めないことである。すなわち人事はすべて外部から、そして教員は一定期間後に昇進の道を他施設へ求めることと規定されている。この件に関しては賛否両論あるかと思うが、筆者は、少なくとも基礎医学研究の発展のためには非常に良いシステムであると考え、全国的な規模で議論すべきであろう。

## VI. 東京慈恵会医科大学薬理学講座（2008年—現在）

2008年9月1日付で慈恵医大薬理学講座担当教授に就任した。医学の学部教育に携わるのは約10年ぶりであり、この間に制度、慣習ともにかなりの変化があったが、この点の実感については既に別稿で述べた<sup>17)</sup>のでここでは触れない。いずれにしても慈恵は自身の研究を進めるには非常に良い環境であり、この点感謝している。既にふれたことであるが、ある程度経験を積んだ教職員には独自の研究を推進し、論文も教授の名前を入れずに公表するように奨励した。この点教職員各位が期待に応じてくれて、各自が研究費を取得して業績をあげてくれたことを嬉しく、また誇りに思う。筆者自身は大脳基底核および前脳基底核のシナプス伝達修飾機構の解析を、着任当初は一人で、後に大学院生の西条琢真君（現愛知県医療療育総合センター・発達障害研究所研究員）および北海道大学から着任してくれた鈴木江津子助教（現講師）とともに進めることができた<sup>18)-21)</sup>。

慈恵医大では、生理学研究所時代に開始したプロジェクトも含めて、他施設との共同研究を発展

させることができた。中枢ニューロン、シナプスにおけるプロスタグランジン受容体サブタイプの機能<sup>22)23)</sup>、大脳基底核ニューロン活動におけるイノシトールリン酸誘導体の機能<sup>24)</sup>、小児科領域の難病に関連する遺伝子の脳皮質ニューロン活動、シナプス伝達における機能<sup>25)26)</sup>、ダウン症関連遺伝子のシナプス伝達およびてんかん発症における機能<sup>27)</sup>、昆虫フェロモンによるノルアドレナリン系刺激と記憶想起との関連<sup>28)</sup>、といった従来関連が不明であった領域を結び付ける研究成果を上げることができた。さらに、現在も継続しているプロジェクトとして、大脳基底核ニューロン、シナプスの再生機構に関する研究も着実に進展している<sup>29)30)</sup>。

## VII. おわりに

2023年3月末で慈恵医大は定年退任となり名誉教授を拝命したが、研究は続ける。自身のメインテーマである大脳基底核、前脳基底核におけるシナプス伝達修飾機構の解析はもちろん、現在横浜市立大学、筑波大学、福島県立医科大学、生理学研究所等との共同研究が進行している。引き続き周囲の皆様のご協力を仰ぐ次第である。

慈恵医大には15年間お世話になった。京大では学部学生の6年間を加えても12年であるから、上記5施設で慈恵が最長である。この15年間自由に泳がせてくれた慈恵の懐の深さ、育ちの良さ、鷹揚さ、真のgentlemanshipに対して心からの謝意と敬意を表して本稿を終える。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :  
本論文の研究内容に関連して特に申告なし

## 文 献

- 1) Momiyama T, Sasa M, Takaori S. D-2 receptor-mediated inhibition by a substituted quinolinone derivative, 7-[3-(4-(2,3-dimethylphenyl)piperazinyl)propoxy]-2(1H)-quinolinone (OPC-4392), of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Life Sci.* 1990; 47: 761-9.
- 2) Momiyama T, Sasa M, Takaori S. Inhibition by talipexole, a thiazolo-azepine derivative, of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Life Sci.* 1991; 49: 535-43.

- 3) Momiyama T, Todo N, Sasa M. A mechanism underlying dopamine D1 and D2 receptor-mediated inhibition of dopaminergic neurones in the ventral tegmental area in vitro. *Br J Pharmacol.* 1993; 109: 933-40.
- 4) Momiyama T, Sasa M, Takaori S. Enhancement of D2 receptor agonist-induced inhibition by D1 receptor agonist in the ventral tegmental area. *Br J Pharmacol.* 1993; 110: 713-8.
- 5) Edwards FA, Konnerth A, Sakmann B, Takahashi T. A thin slice preparation for patch clamp recordings from neurones of the mammalian central nervous system. *Pflugers Arch.* 1989; 414: 600-12.
- 6) Brown DA, Adams PR. Muscarinic suppression of a novel voltage-sensitive K<sup>+</sup> current in a vertebrate neurone. *Nature.* 1980; 283(5748): 673-6.
- 7) Momiyama T, Sim JA. Modulation of inhibitory transmission by dopamine in rat basal forebrain nuclei: activation of presynaptic D1-like dopaminergic receptors. *J Neurosci.* 1996; 16: 7505-12.
- 8) Momiyama T, Sim JA, Brown DA. Dopamine D1-like receptor-mediated presynaptic inhibition of excitatory transmission onto rat magnocellular basal forebrain neurons. *J Physiol.* 1996; 495: 97-106.
- 9) Wikipedia[internet]. ボンベ. 2023年9月8日(金) 21:26 UTC. <https://w.wiki/59Jb>. [accessed 2023-09-25]
- 10) 長崎大学医学部医学科[internet]. 医学部の歴史. [https://www.med.nagasaki-u.ac.jp/med/contents/001\\_01\\_history.html](https://www.med.nagasaki-u.ac.jp/med/contents/001_01_history.html). [accessed 2023-09-25]
- 11) Koga E, Momiyama T. Presynaptic dopamine D2-like receptors inhibit excitatory transmission onto rat ventral tegmental dopaminergic neurons. *J Physiol.* 2000; 523: 163-73.
- 12) Momiyama T. Parallel decrease in omega-conotoxin-sensitive transmission and dopamine-induced inhibition at the striatal synapse of developing rats. *J Physiol.* 2003; 546: 483-90.
- 13) Momiyama T, Fukazawa Y. D1-like dopamine receptors selectively block P/Q-type calcium channels to reduce glutamate release onto cholinergic basal forebrain neurones of immature rats. *J Physiol.* 2007; 580: 103-17.
- 14) Momiyama T, Koga E. Dopamine D(2)-like receptors selectively block N-type Ca(2+) channels to reduce GABA release onto rat striatal cholinergic interneurons. *J Physiol.* 2001; 533: 479-92.
- 15) Kaifu T, Nakahara J, Inui M, Mishima K, Momiyama T, Kaji M, et al. Osteopetrosis and thalamic hypomyelination with synaptic degeneration in DAP12-deficient mice. *J Clin Invest.* 2003; 111: 323-32.
- 16) Uchida K, Momiyama T, Okano H, Yuzaki M, Koizumi A, Mine Y, et al. Potential functional neural repair with grafted neural stem cells of early embryonic neuroepithelial origin. *Neurosci Res.* 2005; 52: 276-86.
- 17) 糊山俊彦. 医学教育雑感. 日薬理誌. 2019; 153: 51-52.
- 18) Momiyama T. Developmental increase in D1-like dopamine receptor-mediated inhibition of glutamatergic transmission through P/Q-type channel regulation in the basal forebrain of rats. *Eur J Neurosci.* 2010; 32: 579-90.
- 19) Nishijo T, Momiyama T. Serotonin 5-HT1B receptor-mediated calcium influx-independent presynaptic inhibition of GABA release onto rat basal forebrain cholinergic neurons. *Eur J Neurosci.* 2016; 44: 1747-60.
- 20) Nishijo T, Suzuki E, Momiyama T. Serotonin 5-HT1A and 5-HT1B receptor-mediated inhibition of glutamatergic transmission onto rat basal forebrain cholinergic neurons. *J Physiol.* 2022; 600: 3149-67.
- 21) Suzuki E, Momiyama T. M1 muscarinic acetylcholine receptor-mediated inhibition of GABA release from striatal medium spiny neurons onto cholinergic interneurons. *Eur J Neurosci.* 2021; 53: 796-813.
- 22) Mitsumori T, Furuyashiki T, Momiyama T, Nishi A, Shuto T, Hayakawa T, et al. Thromboxane receptor activation enhances striatal dopamine release, leading to suppression of GABAergic transmission and enhanced sugar intake. *Eur J Neurosci.* 2011; 34: 594-604.
- 23) Tanaka Y, Furuyashiki T, Momiyama T, Namba H, Mizoguchi A, Mitsumori T, Tanaka Y, et al. Prostaglandin E receptor EP1 enhances GABA-mediated inhibition of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and regulates dopamine level in the dorsal striatum. *Eur J Neurosci.* 2009; 30: 2338-46.
- 24) Sasaki J, Kofuji S, Itoh R, Momiyama T, Takayama K, Murakami H, et al. The PtdIns(3,4)P(2) phosphatase INPP4A is a suppressor of excitotoxic neuronal death. *Nature.* 2010; 465(7297): 497-501.
- 25) Hamada N, Ito H, Nishijo T, Iwamoto I, Morishita R, Tabata H, et al. Essential role of the nuclear isoform of RBFOX1, a candidate gene for autism spectrum disorders, in the brain development. *Sci Rep.* 2016; 6: 30805.
- 26) Hamada N, Ogaya S, Nakashima M, Nishijo T, Sugawara Y, Iwamoto I, et al. De novo PHACTR1 mutations in West syndrome and their pathophysiological effects. *Brain.* 2018; 141: 3098-114.
- 27) Hayase Y, Amano S, Hashizume K, Tominaga T, Miyamoto H, Kanno Y, et al. Down syndrome cell adhesion molecule like-1 (DSCAML1) links the GABA system and seizure susceptibility. *Acta Neuropathol Commun.* 2020; 8: 206.
- 28) Fukabori R, Iguchi Y, Kato S, Takahashi K, Eifuku S, Tsuji S, et al. Enhanced Retrieval of Taste Associative Memory by Chemogenetic Activation of Locus Coeruleus Norepinephrine Neurons. *J Neurosci.* 2020; 40: 8367-85.

- 29) Yoshikawa G, Momiyama T, Oya S, Takai K, Tanaka J, Higashiyama S, et al. Induction of striatal neurogenesis and generation of region-specific functional mature neurons after ischemia by growth factors. Laboratory investigation. *J Neurosurg.* 2010; 113: 835-50.
- 30) Mine Y, Momiyama T, Hayashi T, Kawase T. Grafted Miniature-Swine Neural Stem Cells of Early Embryonic Mesencephalic Neuroepithelial Origin can Repair the Damaged Neural Circuitry of Parkinson's Disease Model Rats. *Neuroscience.* 2018; 386: 51-67.