

## 高橋智幸先生ご退任記念インタビュー

去る 2024 年 3 月、シナプス生理学分野で多大な功績を挙げられた高橋智幸先生が沖縄科学技術大学院大学 (OIST) を退任されました。その直前、2 月 13~14 日に高橋研究室出身者の多くが沖縄に集まり、"The past and the future of synaptic physiology" と題した特別シンポジウムを開催しました。シンポジウムでは、分子レベルの精緻な解析からシステムレベルの神経回路解析に渡る幅広い話題が提供されました。高橋先生の下でシナプス生理学をしっかりと学び、土台を築いた卒業生たちが、神経科学の広範な分野で活躍していることを実感させる 2 日間でした。シンポジウム直後、私たちは高橋先生に特別インタビューを敢行し、先生の研究者としての道のり・人生を変えた出会い・日本の科学研究の未来など、率直な思いを語っていただきました。

日時：2024 年 2 月 14 日 午後 2-3 時頃

場所：OIST 高橋教授室

インタビュアー：山下貴之（藤田医科大学）

文字起こし編集：石川太郎（東京慈恵会医科大学）

写真：江口工学（OIST）

### 医学部生時代

山下： 最初に、基礎研究に進むことになった経緯とといいますか、理由は何でしょうか？

高橋： そうですね、医学部ですから、卒業すると臨床に行くか基礎に行くかっていうのは一つの選択ですね。じゃあ何をやるかってことで、僕は脳に関係あることをやりたいと思っていました。だから、もし臨床にいくとすれば神経内科か精神科かっていうことですが、東京医科歯科大学にはそのとき神経内科がなかったんです。それで精神科に行くことが第一志望だった。それでとりあえず精神科の病院とかに行き、皆さんがどんな仕事をされているのかを見に行っただけですね。そこで患者さんと話したりお医者さ



んの話をついたりして、それで自分がそれをやるかって考えたときに、これはだめだと思ったんです。だめだと思った理由は何かよく分からないけど、僕はそんなに気が長い方じゃなくて、あまり我慢ができる方じゃないので、我慢強く患者と付き合うっていうことができないなと思ったんですね。それと、あと何か、自分がやっていることの結果が何か分からないんじゃないかと、ある程度分かる、だめならだめで分かるってような仕事をしたかったのかもしれない。かといって、外科に行くのはちょっと自分としてあんまり向いてないなと思ってた。そうするとやっぱり精神科は分かってないことが多いので、基礎をやることは意味があるんじゃないかと思った。

それで色々考えたんですけども、ある教授と話していたら、患者のためにはやっぱりケミストリー（生化学）をやらなきゃだめだって言われたんですね。その頃の精神科は、いわゆる文系派と理系派に分かれていたんです。文系の精神科というのは哲学とか心理学の立場から環境とかその人の生き立ちとか色んなことを踏まえて解き明かそうというもので、理系の方は完全に物質的な考えで

ね。結局、文系のやり方では患者は治らないから、ちゃんと分子のケミストリーをやらなくてはダメだと言われて。それで、生化学の教室に行って実験やらせても

---

**精神科は分かってないことが多いので、基礎をやることは意味があるんじゃないかと思った**

---

らったり、解剖の教室に出入りして脳のスケッチをやったりとか、色んなことやって時間を潰して、なるべく授業に出ないようにしていた（笑）。授業に出ないってというのは、授業に出てちゃんといい成績とか取っていると、一線横並びで皆と同じような医者になりそうだから、それが不安だったんです。また、授業に出ていると、どんどん頭が悪くなるんじゃないかと心配になって（笑）。医学部の臨床系の授業って理論的じゃなくて記憶することばかりで、こういうときはこうやるとか、外科ではどうやって傷を治療するとかいう話で、本を見れば分かることをなんで聞かなきゃならないのかと思って、それが非常に僕には苦痛だったんです。だから、今でも僕は人の話聞くのがものすごく下手なんです、そのときからトレーニングがちゃんとできてないから（笑）。自分で話すのはいいけれど、人の話を聞くのはすごく苦手で、すぐに頭が白くなるんですよ。よっぽど面白い話じゃない限り（笑）。

それはともかく。それで、基礎にいかうと決めて、神経化学をやろうと思ったんです。その場合、二つの選択肢があって、一つは東大の黒川先生<sup>1</sup>の教室で当時は軸索輸送の研究をされていた。もう一つは医科歯科の大塚先生<sup>2</sup>の教室で、大塚先生はハーバードのクフラー

---

<sup>1</sup> 黒川 正則（1927 – 2006）東京大学名誉教授、神経生化学

<sup>2</sup> 大塚 正徳（まさのり）東京医科歯科大学名誉教授、薬理学

<sup>3</sup>のところでクレイフィッシュ (crayfish:ザリガニ) の I アクソン (axon:軸索) から GABA が放出されることを証明して、GABA がそこで抑制性トランスミッターであることを確立した<sup>4</sup>んですね。それですごく若いときに医科歯科の教授になった。それでもう学生とほとんど変わらないような感じで、みんな教授が出てきても、「あれ教授が来ないな」とか言って、もう教授か学生か分かんないような (笑)。

大塚先生はすごく真面目な人でちゃんとノート作ってきちんと話すんですけど、すごく分かりやすいんですよ。すごく分かりやすいから、つつくのが簡単なんだ。分かりやすくても、現実の物って分からない事いっぱいあるじゃないですか。だから、そこをつつくのは簡単なんです (笑)。だから、僕は手を挙げて色々質問して、そうしたらじゃあ文献を見せますとか言って、それで教室に行って文献をもらって読んだりしているうちに、だんだん深みに入って、やっぱりあそこがいいなと思って、それで大学院に行くことにしたんですよ。

だけど、本当のこと言うと、あまり自信がなくて、基礎医学なんて難しいことをやって、何も研究成果が出なかったり、何も研究テーマが浮かばなかったりしたら、もうしょうがないから、大学院出るだけ出てその後で臨床にまた行こうかなと思って、ちょっと逃げの態勢で、とにかく入ったんですよ。

## 大学院生時代

高橋： それで、サブスタンス P の仕事をやりました。それはかなりチャレンジングで、大塚先生に言わせると、空振りかホームランかっていうプロジェクトで、こういう研究の仕方は良い研究の仕方じゃありませんと。良い研究っていうのはもっと地道にちゃんとやるものです。黒川先生のところの仕事なんかすごく地道なんで、ああいうのが良い研究ですっていつも言っていたけれど、大塚先生自身はそういうのをやらないんですよ (笑)。それでホームランか空振りかみたいな感じでね。要するに、サブスタンス P が関わるということはそのとき分からなくて、sensory (感覚系) の伝達物質をとにかく見つけるっていうことが目標でした。その頃は (伝達物質が発見されておらず)、グルタミン酸なんていうのは殆どバルクのアミノ酸っていう扱いで、グリシンなんかとんでもなかった。GABA はもしかすると抑制性の伝達物質かもしれない。それはザリガニでそうだからヒトでもそうじゃないかぐらいのスタンスだったんですよ。それで、ペプチドっていうものは、ホルモンとかではあるけども、

### 空振りか、ホームランか

<sup>3</sup> Stephen Kuffler (1913 – 1980)

<sup>4</sup> Otsuka M, Iversen LL, Hall ZW, Kravitz EA. Release of gamma-aminobutyric acid from inhibitory nerves of lobster. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1966;56(4):1110–1115.

まさか伝達物質だなんてことは誰も考えてなかった。それで、motor（運動系）の伝達物質はアセチルコリンで、それはヘンリー・デール<sup>5</sup>がやっている<sup>6</sup>でしょう。だから大塚先生は、それに匹敵する仕事をしようとしたわけです。



そうすると、運動系のアセチルコリンは前根にあるけど、感覚系の伝達物質は後根にあるはずですよ。だから後根にあって前根にないものを見つければ良いんだってということ。それはすごくクリアな考えなんだけれど、それは彼の過去の経験に根ざしてるといってことは後から気づいたんです。クレイフィッシュではEアクソンとIアクソンっていうのが2本とも筋肉に行っている。つまりCNS（中枢神経系）がPNS（末梢神経系）に入り込んでいるんです。ショウジョウバエなどの昆虫でもそうかもしれない。それで、そのEアクソンの伝達物質はグルタミン酸で、Iアクソンの伝達物質はGABAなんです。大塚先生はIアクソンの伝達物質がGABAであることを見つけた人なんで、だからその発想でもう一回やってみようということだったと僕は思う。

それでまあとにかく後根が大切だっというんだけれど、その頃は何を指標にするか分からないから、とりあえずバイオアッセイをやったんですね。バイオアクティブな物質で後根にあって前根にないものを探すってことで。それで、そのときにヒントとしては1953年にレンベック<sup>7</sup>って人が後根には腸管収縮ペプチドがあって前根にはないってことを言った<sup>8</sup>んですよ。そいつに乗ったんですね。大塚先生がその論文を発掘してきて、それで後根の腸管収縮物質を探そうってことで、僕ら3人、僕と2年上の小西さん<sup>9</sup>と大塚先生の3人で品川の屠殺所に行って、屠殺されて、すぐに左右半分に切られて吊るされた牛が回ってくると係りの人が脊髄を剥がすんです。それをもらってくるんですけど、そこには料理関係

---

<sup>5</sup> Sir Henry Hallett Dale (1875 – 1968) 1936年にノーベル生理学・医学賞を受賞

<sup>6</sup> Dale HH. The action of certain esters of choline, and their relation to muscarine. J Physiol. 1914; 6(2), 147–190.

<sup>7</sup> Fred Lembeck (1922 – 2014) University of Graz 教授等を歴任

<sup>8</sup> Lembeck F. Zur Frage der zentralen Übertragung afferenter Impulse. III. Mitteilung. Das Vorkommen und die Bedeutung der Substanz P in den dorsalen Wurzeln des Rückenmarks. In: Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 1953;219:197–213.

<sup>9</sup> 小西 史朗 三菱化成生命研室長、早稲田大学教授、徳島文理大学教授を歴任

の人も待ち受けていて、競争で集めて、クーラーに入れて持ち帰り、今度はコールドルームの中で、全部着込んで、脊髄から前根と後根を分けるんです。それを3時間ぐらい連続で、すごく寒い中でやるんですよ。

その後、それを簡単なアセトン抽出とゲル濾過をしてからモルモットの腸管収縮を見る。腸管を溶液チェンバーに吊して薬理学の実習のように抽出物を与えるとシュッと収縮して、ペンが動いて記録される。それをやるのが僕の仕事だった。それは薬理実習のときにやってきたから簡単でした。溶液には既に知られている色んな腸管収縮物質のアンタゴニストを予め入れておいて、前根と後根の抽出物の腸管収縮作用を見るんです。そうしたら後根抽出物によって収縮し、前根抽出物では収縮しない分画が見つかりました。この分画をタンパク質分解酵素で処理すると腸管収縮作用がなくなるんですよ。だからペプチドに違いないということで、大塚先生が dorsal root peptide(DRP)という名前をつけたんです<sup>10</sup>。それが大学院入って最初の1年でした。

その頃ジャーナルをパラバラ見ていたら、視床下部サブスタンス P (SP)の構造が分かったという論文が Nature に出ていた<sup>11</sup>んです。それで、大塚先生に「出ていますよ、これかもしれないですね」って僕が言ったら、「それかもしれない」ということで、「じゃあ突き合せよう」ってことになった。実際やってみたら SP と DRP は非常に生物活性が似ていて、腸管を収縮させてネコの血圧を下げるんです。それから小西さんがカエルの脊髄摘出標本から前根反射を記録すると興奮性の反応が見られるんです。それで、次に今度は生化学的に分離して比較することになって、その仕事を僕が担当することになったけれど、自分は勿論、教室の人も誰も方法を知らないので、永井先生<sup>12</sup>という生化学の先生のところに行って高圧電気泳動法を教わった。でかい水槽の中に濾紙を固定して、その上にサンプルを置いて、1000V ぐらいの電圧をかけるんですよ。するとサンプルが動くんですね。だけれどサンプルは無染色なので動いているかどうかは、その場ではわからない。それでも、溶媒の pH を2種類変えてやるとフィンガープリントと言われるように類似のタンパク質が良く分離されるんです。それで濾紙を細かく切って、溶液に溶かして、腸管収縮のバイオアッセイをするんですよ。そうすると収縮活性のピークが紙のどこに移動したかが分るんです。その結果、DRP のピークがサブスタンス P のピークと一致したんです。それが74年の Brain Research の論文です<sup>13</sup>。

---

<sup>10</sup> Otsuka M, Konishi S, Takahashi T. The presence of a motoneuron-depolarizing peptide in bovine dorsal roots of spinal nerves. Proc. J. Acad. B. 1972;48:342-346.

<sup>11</sup> Chang MM, Leeman SE, Niall HD. Amino-acid sequence of substance P. Nature New Biology. 1971;232(29):86-87.

<sup>12</sup> 永井 裕 東京医科歯科大学難治疾患研究所教授

<sup>13</sup> Takahashi T, Konishi S, Powell D, Leeman SE, Otsuka M. Identification of the

それで、それからは大塚先生とは独立に自分からアイデアを出してみたんです。つまり、そのサブスタンス P が後根の感覚系の伝達物質だとすれば、必ず脊髄へ入るはずだから、脊髄に入ってそこに溜まってんじゃないか。そして、そうだとすれば、脊髄を調べればどこにサブスタンス P の神経が入力してるか分かるし、それから後根を切って脊髄のサブスタンス P がなくなるかどうかで伝達物質かどうか分かるって僕は言ったんだけど、大塚先生はあんまり賛同してくれなかった。

山下： そうなんですね・・・

高橋： で、やるなら自分でやんなさいって話。しかし研究費は必要な分はちゃんと手配してくれた。だけれど、それまでは僕は丸抱えで、みんなと仲良くやっていたつもりが、僕が説を出した途端にバンと崖の上から落とされたみたいな状態になったわけですよ。でもそれは自分にはめっちゃめっちゃ良くて、

そこから動物室にネコをもらいに行  
って、袋に入れて上から注射をして、  
麻酔したネコの脊髄を開いて後根を  
ちょん切るみたいなことを全部一人  
でやった。それで分かったのは、脊髄

---

**僕が説を出した途端にバンと崖の上から  
落とされたみたいな状態になった**

---

の後角の背側のところにサブスタンス P が高濃度に溜まっていて、後根を切ると数日後に集積がなくなるんですよ<sup>14</sup>。それで、脊髄の背側にはいわゆる痛覚伝導路の substantia gelatinosa があることから、たぶんこれは「痛み」の伝達物質だろうって言ったんだけど、大塚先生は最初の説を曲げなくて、これは primary sensory neuron (一次知覚神経) から放出されて運動ニューロンに作用するメジャーな興奮性伝達物質であるという仮説を崩さなかった。それで、だいぶ不協和音が生じた時期があった。それだから、僕はじゃあそれをテストすると言って、麻酔したネコの運動ニューロンからイントラ (細胞内記録) をやって、そこにサブスタンス P をプレッシャーでかけるっていう実験を一人ではじめた。

山下： エックルス<sup>15</sup>の実験のようなことですか？

高橋： そうそう。それで色々やったけど、貼り合わせ電極を作った。イントラの電極の横にもう一本貼り合わせて、そこから (薬液が) 出るようにしたんですよ。それを貼り合わせるのがものすごく難しい。イントラの電極は先端が細いじゃないですか。だからそいつを貼

---

motoneuron-depolarizing peptide in bovine dorsal root as hypothalamic substance P. Brain Res. 1974;73(1):59-69.

<sup>14</sup> Takahashi T, Otsuka M. Regional distribution of substance P in the spinal cord and nerve roots of the cat and the effect of dorsal root section. Brain Res. 1975;87(1):1-11.

<sup>15</sup> Sir John Carew Eccles (1903 - 1997) 1963 年にノーベル生理学・医学賞を受賞

り合わせてもズレてしまうんですよ。だから 2 つ実体顕微鏡を置いて 2 方向から見て貼り合わせて、でもしばらくするとバツとズレてしまって、ものすごくそれ自身が難しい。で、ネコの手術も麻酔して脊髄開けてやるでしょう。だから朝から始めても標本ができるのは夕方 3 時か 4 時ぐらいになるんです。そこから実験始めるけど、動物が活着している限りやるんです。そうすると、終わるのが夜中の 2 時か 3 時ぐらいになるんです。それから車飛ばして所沢まで帰って、それを 1 日おきぐらいにやっていたんです。それで、うちの家内が隣の人に、「お宅のご主人はどういうお仕事ですか？」と聞かれて（笑）。

山下： 夜のお仕事ですね（笑）。

高橋： それを 1 年半ぐらいやったんですよ、それで全然だめだった。やっぱり。もう反応も出ないし、だいたい本当にちゃんと薬が届いているかどうか分からない。運動ニューロンには結構良く刺さるんですけど、その先が上手くいかないんです。それでそのとき、僕はこういう標本はだめで、やっぱり大塚先生たちが開発した新生仔ラットの摘出標本に戻って、そこで神経筋接合部でカツ<sup>16</sup>がやっているようなレベルでファーマコロジー（薬理学）をやらなければだめだと、思ったんです。ただ中枢のニューロンを「見て」やるような仕事ってそのときはカルチャー（培養系）ぐらいしかなかったんです。だから自分で新しい方法を開発しなきゃしょうがないと思って、どうせもう暇っていうか、学位の論文はネコ脊髄のサブスタンス P の仕事で終わっていたから、卒業まで一年ぐらい空いてたんですよ。だからその間に何かちょっと勉強するのもいいかなと思って、一年ぐらい振るつもりで、薄いスライスを作ってニューロンを「見て」記録することを試みたんです。それも最初はなかなか大変で、薄いスライスをどうやって作るかがまず分からない。だって新生仔の脊髄なんてもうほんとに紐みたいなものでしょう。そいつを立てて切るんだから、普通のやり方じゃ切れないわけですよ。

どうやって立てるかとか、その辺から始まって、それでやっぱりお鮓の簀巻きみたいな感じで中に埋め込んで立てれば良いって思

---

**中枢のニューロンを「見て」やるような仕事って  
そのときは一つもなかったんですよ**

---

ったんですよ。それで何に埋め込むかって色々素材を考えて、手当たり次第色々やって、分かったのがリンゴがなかなか良いってことだったんですよ（笑）。リンゴはとっても硬さがいいんです、それでリンゴと一緒に切る。リンゴの中に脊髄と同じぐらいの穴をヒュッとあけていて、そこに引っ張り込んで、リンゴごと四角く切って、そいつをアロンアルファでスライサーに張り付けてスライスするっていうのが一番はじめ。そしたら綺麗に切れたんですよ。けどちょっとリンゴってのはかっこ悪いし、論文書くとき困るなって（笑）。それに pH がどうだとか言われると嫌

---

<sup>16</sup> Sir Bernard Katz (1911 – 2003) 1970 年ノーベル生理学・医学賞

だから、じゃあ寒天にしようと思って。寒天も同じやり方でね。寒天を溶かして煮沸すると透明になるでしょう。そこから細胞が死なないように温度を下げて40度ぐらいになると固まり始めるんですね、だからその寸前のところで脊髓を寒天に入れるんです。遅いともう全然ダメで、逆に早いと底に沈むんですよ。それで、脊髓を入れてから、氷冷したリンゲル液を上からかけて固めてから切るんですよ。そうすると寒天のデザートみたいなのができるんですね(笑)。で、そうやったらリンゴと同じぐらい良く切れたんです。そんなことをもうずっとやっていて、毎週のプログレスレポートでは、みんな面白がってね(笑)。



それでスライスはできた。とにかく(厚さ)130ミクロンぐらいのスライスができて、今度それをどうやってパフュージョン(灌流)するかが問題になった。スライスを置いて灌流するとどこかに流れていってしまうのでどうするかということで道具を使って押さえ込んでも、今度はそれが邪魔で、にっちもさっちもいなくなるんですよ。それで、そのときの大学院生の鈴江君<sup>17</sup>が「フィブリンはどうですか」って言うてくれたから、それは良いかなと思って試してみた。フィブリンっていうのは僕の乏しい知識ではフィブリノゲンとトロンビンが合わさってカルシウムがくるとガツと固まるんですね。それで、フィブリノゲンをカルシウム・フリーの液に溶かしておいて、それでトロンビンの粉を近くに置いておいて、カルシウムが入ったリンゲル液を近くに置く。それで、まずスライスを置いてから周りの溶液を除いて、そこにフィブリノゲンの液を与えてから、フィブリンの粉を溶かし入れて、それでカルシウムが入った液をスライスより大きな玉にしてゆっくりとスライスの上に乗せるんです。そうするとバツと固まるんです。それで一旦そうやって固まると、びくともしなくなる。その方法はなかなか良い方法で、あとで色んな人に教えたけど、電顕なんかをやるときに色々液をかけても組織が全然剥がれないって言われた。とにかくすごく手間がかかるんですけどそんなこと言っていられないから、フィブリン固定をすることにしました。

それで、次はどうやって無染色のニューロンを見るかが問題で、浜野顕微鏡の若旦那<sup>18</sup>に相談したら色々な顕微鏡を試させてくれたんです。それで、結局分かったのはハーバードの

---

<sup>17</sup> 鈴江 俊彦

<sup>18</sup> 浜野 一郎 東大赤門前「浜野顕微鏡」社長

マクマハン<sup>19</sup>達が形態学に使っていた、ノマルスキー（微分干渉顕微鏡）と水浸レンズが一番良いということでした。水浸レンズを使うとニューロンが綺麗に見えるんです。

顕微鏡は初めは倒立でやっていたけれど、倒立だと細胞が見えていても、電極を近くに持ってくると雲に隠れるように見えなくなっちゃうんですよ。だからこれは正立じゃなきゃ絶対駄目だっていうことが分かった。正立でも、ステージ上下型はやりにくい。やれないことはないけどすごくやりにくい。それで鏡筒上下じゃなきゃ駄目だと。その頃の顕微鏡はみんなステージ上下で、鏡筒上下なんて殆どなかったけれど、唯一、東ドイツのイエナ（Jena）のZeissが持っていた。それをとりあえず大塚先生に借りてもらって、水浸レンズも借りて試したら細胞と電極先端が両方綺麗に見えた。

それで、運動ニューロンを見ながら、微小電極を細胞内に刺して活動電位を出したり、miniature（微小シナプス後電位）を記録したりできるようになって、そこに別のピペットからグルタミン酸を電気泳動で与えると miniature 並みの速いレスポンスが出る。ピペットの位置を動かすとどこにホットスポットがあるかが分かるようになる。そこまで行っただけから、じゃあ、サブスタンス P はどうかということで、投与したけれど何も反応が出ないんですよ。出ない理由はよく分からないけれども、とにかく「出ませんでした」って大塚先生に報告したら「そうか」ってガッカリされた。だけど、僕はとりあえず標本ができたからいいやと思って、そこで一区切りにして、終わりにした<sup>20</sup>。それでその後、UCL<sup>21</sup>に行ったんですよ。カッツのところ。

**山下：** 結局サブスタンス P の受容体は代謝型（だから反応が出ない）ですよ？

**高橋：** 代謝型でも反応が出て良さそうだけれど、運動ニューロンを直接興奮させる作用が弱いのだと思います。結局サブスタンス P は痛覚のメジャーな伝達物質のひとつということでは収まっています。また、今はペプチドが伝達物質として働くこともエンケファリンを含めて認知されていて、このプロジェクトは色んな意味で、非常にエポックメイキングだったと思っている。大塚先生はそういうところのセンスがすごく優れていた。結果の解釈は違ったけれども、僕は先生の大塚先生の立場は完全に理解していて、そこはすごく勉強になった。先生からは、大きなクエスチョンを出して、それを解くための方法を開発するという仕事の進め方を学んだと思っている。

---

<sup>19</sup> Uel Jackson McMahan 当時 Harvard Medical School, Neurobiology

<sup>20</sup> Takahashi T. Intracellular recording from visually identified motoneurons in rat spinal cord slices. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1978;202(1148):417-421.

<sup>21</sup> 英国 University College London

---

**絶対無理だと思っても、  
必ず方法には抜け道がある**

---

それで、大塚研ではサブスタンス P の前は、ネコの髄中の GABA の分布を調べて血管を焼灼すると GABA の濃度が減るといような研究をやっている、そのときも脊髄をさいの目に切って一つ一つをピックアップして、その GABA 濃度を定量するという仕事をしていたのね。GABA は微量だから普通の方法じゃだめで、大塚先生は 2 つの分子カスケードを組み合わせて 10 のマイナス 16 乗モルまで測れる方法を考案していた。いつも新しい方法を作って、答えを引き出していくみたいなことをやる人だった。それは非常に勉強になった。大塚先生からは新しい方法の立ち上げで苦労して、もう絶対無理だと思っても、方法というものは必ず抜け道があるって聞かされていて、それはすごくエンカレッジだった。そう思わなかったら方法なんか絶対作れない。これはだめなんじゃないかなと思ったら作れないと思うんですよね。だから大塚先生の教訓はすごく参考になった。

それからやっぱり仕事って最初が大事で、何かクエスチョンを出すときに小さなクエスチョンを出せば小さな答えが返ってくるんですよね。で、大きなクエスチョンをかけると返ってこないかあるいは大きな答えが返ってくるか小さな答えが返ってくるか分かんないけども、それに対する努力とか自分の使うエネルギーってというのは殆ど同じなんだよね。あんまり変わらない。クエスチョンの大きさによっては変わらないけども、小さなクエスチョンやれば小さなアンサーが出てくるから、それについて一生懸命色々やったりするけどね。でも、それはあまり好ましくない。だから大塚先生がいつも半ば自虐的にホームランか空振りだって言ってたのは、そういう意味なんだね。つまり大きなピクチャーを描いて、そこに向かって何かやれることやるみたいなことに僕はかなり影響を受けたなと自分でも思っていて、だから今でも何かを研究しているときでも、その先にある一番大きなクエスチョンが何かっていうことをある程度意識している。

あとはやっぱり医学部だから、それが究極的には人の脳の病気に繋がってるかどうかってことをいつも気にはしていた。でもいつも答えは「繋がってない」って答えで (笑)、それはものすごく僕を苦しめてトラウマになっていた。だから繋がってなくて良いだろうかみたいな迷いがあって、ついつい鬱になると、医学部を出て医者もやらないで (病気に) 繋がりもしないことをやっていて、自分は一体何をやってんだろうって、考えるようになる。そういうかなり危機的な状況が何度もあって、途中でやめようかと思いつつながらズルズルと基礎の研究を続けて来たけれども、でもやっぱり本当にやめようとは思ってなかったんだと思う。自分を追い込んでそこから立ち直ろうとしてただけだと思う。でも真っ暗なトンネルの先に光が見えないような状況が何年も続いたりとかいうことはあったね。そこそこの結果が出ていても、自分では全然満足できなくて、そんなものはしょうもないと思っていたから。そうやって自分をエンカレッジしていたのかもしれないです。

山下： それは大学院生の頃ですか？



高橋： いや、それはずっと後ですね。大学院のときはそれでトレーニングだと思っていたし、それからポストドクの時もトレーニングの延長だから、何でもやってやろうと思っていた。だから、カッツとミレディ<sup>22</sup>のところに行ったときも神経から少し離れて筋肉の仕事をしていました。

## ロンドン留学時代

高橋： 最初は神経筋接合部でカルシウムを測るっていう話だったけれど、エクオリン(aequorin)を細胞内に注入しなきゃならないから、プレシナプスのカルシウムは結局測れないんだ。それでポストシナプスのカルシウムを測っていたんだけど、そんなの面白くないと思っていた(笑)。実験結果は論文にまとめたけれど、原稿は結局リカルド(ミレディ)のカバンの中に眠ったままで、全部アンパブリッシュド・オブザベーションになった。それは、ポストもアセチルコリンで陽イオンチャネルが開いてナトリウムとカリウムの透過性が上がるのと一緒にカルシウムもポストに入るんですよ。なので、カルシウム・インディケータをポストに入れておくとカルシウムの増加が見えるんです。それは面白いと言えば面白いけど……。昔、竹内宣子先生がそれを見つけていて。リカルドはカルシウムが過分極側でノンリニア(非線形)に増加するのが面白いって言うけど、僕は何が面白いかわかんなくて(笑)……。しかもエクオリンって定量性が不確実なんです。そういうものでノンリニアとか言ってもしょうがないだろうと思って、自分で何か考えなきゃしょうがないなと思った。それでエクオリンがせつかく使えるようになったんで、これで何かやろうと思って考えたのは、ミレディたちが前やっていたデナベーション(除神経)すると筋肉の収縮の速度が遅くなるっていう話があって、江橋先生<sup>23</sup>の話と合わせると、除神経すると、筋肉の興奮と収縮をつなぐカルシウムシグナル(トランジェント)が遅くなるんじゃないかなと思ったので、それをやってみようと思った。

<sup>22</sup> Ricardo Miledi (1927 – 2017) UCL および UC Irvine 教授を歴任

<sup>23</sup> 江橋節郎(せつろう)(1922 – 2006) 東京大学名誉教授

そもそも（筋線維には）fast twitch と slow twitch があるから、それはカルシウム・トランジェントの速度が違うんじゃないかと考えて測定してみたら確かに違っていた。それで、除神経するとカルシウム・トランジェントが予想通りに遅くなった。その結果はリカルドが Nature に送って、通っちゃった<sup>24</sup>（笑）。それはラッキーといえばラッキーだけど、ついでにやった仕事みたいな感じで、あんまり自分としては本腰入れてやった気はなかった。トレーニングとしてやっていたからね。

その頃、中島先生ご夫妻<sup>25,26</sup>がサバティカルで UCL に来られていて、日本に帰国する途中に米国に寄ってかないかと誘われ、パーデューの中島研でカルチャー（培養系）に出会った。ゼノパス（Xenopus：アフリカツメガエル標本）の神経と筋細胞培養で接合部を作らせると、接着直後はアクティブ・ゾーンができてないけれど、カルシウム依存的にシナプス伝達が起こってるんだ。それでアクティブ・ゾーンというものは何だっという話。たぶんアクティブ・ゾーンというのは最初はばらけているカルシウム・チャンネルが集積して見えているものじゃないかと考えた。泰子先生は電顕の専門家だから、連続切片を作ってアクティブ・ゾーンがあるかないかを調べ、僕は培養の神経筋接合部の終板電位を記録してキネティクス（波形）を測ったりしていたんです<sup>27</sup>。それを 8 ヶ月ぐらいやった。それも良い経験だった。

## 京都大学時代

高橋： それで日本に帰ってきて医科歯科（東京医科歯科大学）にちょっといたけれども、ポジションがなさそうで、どっかに行かなきゃいけないと思っていたら久野先生<sup>28</sup>が、今、髭さん<sup>29</sup>がいるチャペルヒルのプロフェッサーを辞めて京大の教授に戻ってきていて助手を探しているということで、そこに行ったんです。そのときは、他から助教授のオファーもあったけれど、仕事の内容を優先して久野研の助手になった。しかしそこから結構苦しかったんです。

1980 年に京大でスタートしたけれど、7-8 年後に建て変えられるまでは、木造のかなり

---

<sup>24</sup> Eusebi F, Miledi R, Takahashi T. Calcium transients in mammalian muscles. Nature. 1980;284(5756):560–561.

<sup>25</sup> 中島重廣 University of Illinois at Chicago 教授

<sup>26</sup> 中島泰子 University of Illinois at Chicago 教授

<sup>27</sup> Takahashi T, Nakajima Y, Hirosawa K, Nakajima S, Onodera K. Structure and physiology of developing neuromuscular synapses in culture. J. Neurosci. 1987;7:473–481.

<sup>28</sup> 久野 宗（くのもとい、1928–2009）京都大学教授（当時）

<sup>29</sup> 髭 俊秀（ひげ としひで）University of North Carolina at Chapel Hill, Assistant Professor

ボロい建物で、そんなこと言ってもしょうがないけれど混合ガスのボンベは階段を自分で持ち上げなくてはならないとか、動物室がすごく不衛生なのが嫌だった。

ここでは、岡田泰伸さん<sup>30</sup>とか前のラボのスタッフが既において、久野先生はそこに入り込んでいるから、前の人も自分が招いたスタッフもなんとかしてやらなきゃいけないけれど、まずは前のスタッフを優先するという立場だったので僕はかなり精神的にきつかった。本当に自信があればそんなことないんでしょうが。

そのときに、医化学の沼教授<sup>31</sup>から久野先生がアセチルコリン受容体の仕事を頼まれて、君の将来に役立つかもしれないのでやってみたらと勧められ、アフリカツメガエルに発現させた受容体がアセチルコリンに反応することを示した<sup>32</sup>。それで次はシングル・チャンネル（記録：単一チャンネル活動を電氣的に記録する方法。パッチ・クランプ法のうち最初に報告された記録法）の記録となったときにサックマン<sup>33</sup>（パッチ・クランプ法の開発者の一人）と組むことになって、ゲッティンゲンに出かけてサックマンに教わりながら outside-out patch（パッチ・クランプ法のうち単一チャンネル電流を記録する一形態）記録をして<sup>34</sup>、それで生後発達にともなうガンマ-イブシロンサブユニットのスイッチが分かった。

そのときに、僕が試しに、thin slice（薄切スライス）からパッチ・クランプ記録を行うための方法の立ち上げに手を貸してもらえないだろうかと言ったら、彼はものすごくエキサイトして、それだったら経費に関わらず何でも必要なものがあれば買うし、自分はその仕事に完全に集中すると言って、でも、「なんで自分でやらないんだ」って言うから、僕は日本の研究環境だと堅固で安定したリグ（実験装置）が組めないって言った。スライスの細胞内記録って安定性が悪いんです。10分ぐらいしかもたない。

山下： もう物理的に揺れちゃうってことですか？

高橋： そう。電極と細胞が食い違ったらもうそれっきりだからね。それなんで、安定性の高いパッチ・クランプをやりたいって言った。あともう一つは、本当にできるかどうか自分でも分からなかった。失敗するかもしれないっていう気持ちが60%ぐらいある。だから、もし失敗するにしても、サックマンとやって失敗したらしょうがないなと思った。要するに本家本元のパッチ・クランパーとやって失敗したらそれはもう諦める、自分の見切りがつく

---

<sup>30</sup> 岡田 泰伸 生理学研究所 名誉教授（元所長）

<sup>31</sup> 沼 正作（1929–1992）京都大学教授（当時）

<sup>32</sup> Mishina et al. Location of functional regions of acetylcholine receptor  $\alpha$ -subunit by site-directed mutagenesis. *Nature*. 1985; 313: 364–369.

<sup>33</sup> Bert Sakmann 1991年にノーベル生理学・医学賞を受賞

<sup>34</sup> Sakmann et al. Role of acetylcholine receptor subunits in gating of the channel. *Nature*. 1985;318(6046):538–543.

でしょう。いつまでもやらなくて良いから。だからそれならいいやと思って。そこはちょっと踏み切ってやったんだよね。

---

**もし失敗するにしても、サックマンとやって失敗したらしょうがないなと思った**

---

山下： 完全に移住されたんですか？

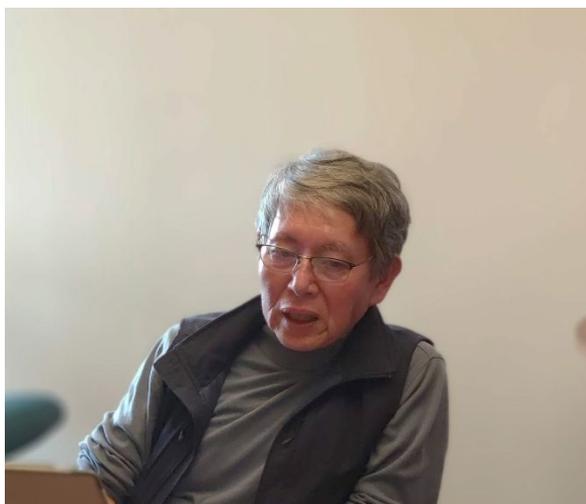
高橋： 違う違う。そのときは、もう通うことになって2年間通ったんだよ。

山下： 行ったり来たり・・・

高橋： うん。行ったり来たり。というのは、僕は京大に教育のデューティがあったから、それはちゃんとやって、実習とかもやってから出かけるっていう感じ。だから2年間の間に実質1年間コラボしたのね。はじめの3ヶ月はサックマンと2人だけでやったんだけど、その次行ったらアーサー・コナート<sup>35</sup>が入ってきて、彼と一緒に6ヶ月やって。そしてその後半、上手く行き始めた頃から、フランシス・エドワーズ<sup>36</sup>が入ってきて、スライスを固定するグリッドを作った。そこでいったん京都に戻り、プログラムが作られてから出かけ、最後の3ヶ月でまとめに入った。それでだいたい1年間。だけど、やっぱり、はじめの半年ぐらいは上手く行くかどうか全然分からなかった。

山下： しかし、どっかに抜け道があるだろうと・・・

高橋： うん、そう。だからかなり頑張ってやりましたね。だけど途中でもっと易しい方法やろうとか、色々誘惑があったんですけど、結局この方法が一番いいってことになって、それで今の方法に辿り着いた。今のパッチ・クランプの方法は、基本的には78年の薄切スライスのプレパレーション（標本）があって<sup>37</sup>、その上にパッチ・クランプが導入されたっていう位置づけだと思うんですね。パッチ・クランプっていうのは、微小電極と違って表面を綺麗にしなきゃいけないから、それどうやってやるかってことだけだった



---

<sup>35</sup> Arthur Konnerth

<sup>36</sup> Frances Edwards

<sup>37</sup> 脚注 20 参照

んです、結局。だから最初、サックマンと二人でやっていたときには、コラゲナーゼ処理してから速い灌流をやるとレプリカ状に細胞の表面が露出されたんだけど、それをサックマンに見せたら、これなら自分はもうパッチできるって言って、パッとやったんですよ。だからそれが基本で、だんだんプラクティカル（実用的）になってきて、パフで露出するか、さらにはピペット内の陽圧だけで細胞表面のディンプルを作るとか、だんだん簡略化されてきました。それで、方法が完成した途端にロジャー・ニコル<sup>38</sup>から電話がかかってきて、それですぐに彼は使い始めた。だからもうすごいですよ、世の中早いです。

山下： 早いですね。

高橋： うん。だから皆が使えるような方法を作ったってことはすごく大きかったと思うんです。それが1989年だった<sup>39</sup>。それで、その頃に久野先生がもうそろそろ教授選に出なさいって言って、色んなところを探してきて出たけども、ことごとく全敗して……。そのときに入った情報の一つによると、僕は色んな良い仕事はしているけれど、大半は有名な人と一緒にやっているの、どこが本人のものか分からないっていうのが問題だった。それからもう一つは、新しいメソッド（研究方法）を開発しているけれど、それをまだ有効に使えていないということ。方法は立ちあげただけじゃだめで、それをちゃんと使えるかどうかを示さなきゃならないという、非常にもっともなコメントがきて、それはある意味僕の次の課題になってきた。それで少し頑張って、1990年に単独著者の論文を出したんです。JP (Journal of Physiology) に三連の論文<sup>40,41,42</sup>として。

運動ニューロンからのパッチ・クランプ記録の2編が僕の単独で、当時シアトルから久野研に来ていたアルバート<sup>43</sup>がスライスからのパッチ・クランプを教わりたいたいというので、やりかけていた5-HTの仕事二人でま

---

**皆が使えるような方法を作ったって  
ことはすごく大きかった**

---

<sup>38</sup> Roger A. Nicoll, the University of California, San Francisco

<sup>39</sup> Edwards FA, Konnerth A, Sakmann B, Takahashi T. A thin slice preparation for patch clamp recordings from neurones of the mammalian central nervous system. Pflügers Arch. 1989;414(5):600–612.

<sup>40</sup> Takahashi T. Membrane currents in visually identified motoneurons of neonatal rat spinal cord. J Physiol. 1990;423:27–46.

<sup>41</sup> Takahashi T. Inward rectification in neonatal rat spinal motoneurons. J Physiol. 1990;423:47–62.

<sup>42</sup> Takahashi T, Berger AJ. Direct excitation of rat spinal motoneurons by serotonin. J Physiol. 1990;423:63–76.

<sup>43</sup> Albert J Berger, University of Washington School of Medicine, Seattle

とめて3連の論文になった。

その後、大学院生の靱山さん<sup>44</sup>が参加してくれて、シングル・チャンネル、outside-out patch とか<sup>45</sup>、以前のガンマ-イプシロン・スイッチの流れで、グリシン受容体のアルファ1-2スイッチングの仕事<sup>46</sup>をやって、その後、カルシウム・チャンネルの複数のサブタイプが伝達物質の放出を媒介することを見つけたりしている頃に東大が拾ってくれた。それも始めは電話がかかってきて、委員会で来て欲しいってことになりましたみたいな話で、僕は決定しちゃったのかなと思っていたらとんでもない話で、まだ委員会のレベルだったのね。5人の委員のうちの4人が推薦してるって話で、あと一人は別の候補を推していた。それで実際に教授会になったら、最後に同票になったんですよ（笑）。同票になると年齢の若い方になるっていうルールがあって、それで選ばれた。対立候補が誰だったかは言わないけど。それで、その委員会の人たちはその頃の話を繰り返し話すんですよ。なぜかって言うと、そのときの人事は東大の改革と関連してたんですよ。それまでは東大はほとんど東大卒しか採ってなかったんです。そこで初めて東大以外から人を採るという動きが出始めたんです。それで最初、僕は脳研究所<sup>47</sup>の教授になったでしょう。そのころ脳研は内部で非常に強く結束していて、本部の講座と一線を画していた。それで、大学院講座化の際も脳研だけで独立しようという話があったわけ。そういう色々な東大の改革のときで、改革派と保守派みたいな感じで別れていた。僕はその真ん中に飛び降りちゃった。もちろん保守派の人にも僕は親しい人がいっぱいいたし、むしろそっちの方が親しい人が多かったぐらいだけど、まあそういうのはしょうがないんで（笑）。

## 東京大学時代

高橋： それで東大に行ってから、もうそろそろスライス・パッチ（急性の脳スライス標本を用いたパッチ・クランプ記録法）が普及したから次のことやらなきやいけないなと思っていて。それで、ちょうどいい機会だからペア・リコーディング<sup>48</sup>をやりようと思った。Calyx of Held（脳幹聴覚系にあり音源定位に関わる興奮性シナプス）が大きいっていうのは前か

---

<sup>44</sup> 靱山明子（もみやま あきこ）

<sup>45</sup> Takahashi T, Momiyama A. Single-channel currents underlying glycinergic inhibitory postsynaptic responses in spinal neurons. *Neuron*. 1991;7(6):965–969.

<sup>46</sup> Takahashi T, Momiyama A, Hirai K, Hishinuma F, Akagi H. Functional correlation of fetal and adult forms of glycine receptors with developmental changes in inhibitory synaptic receptor channels. *Neuron*. 1992;9(6):1155–1161.

<sup>47</sup> 東京大学医学部附属脳研究施設

<sup>48</sup> プレシナプスとポストシナプスの同時記録

ら分かっている、イアン・フォーサイス<sup>49</sup>がプレ（シナプス前終末）からリコーディングに成功した<sup>50</sup>って僕に手紙くれたんですよ。なんで手紙をくれたかっていうと、彼はスライスのパッチ・クランプを始めたころに上手くいかなかったんですよ。それで、どうやったらいいかって僕に聞いてきた、僕はその都度相談に乗っていた。それでイアンは calyx of Held のポストから記録しているというので、それだったらプレから記録してみたら？って、僕はいつもけしかけていた。彼はそんなことに入り込んだら職を失うと言ってすごく嫌がっていた（笑）。だけどある日やってみたらできちゃったっていうんで、僕に手紙くれたんですよ。それだったら一緒にやらない？って言ったら彼は一も二もなく、乗り気になって、僕は丁度グラントがあったので、彼を東大に招いて、2人で一か月半ぐらい、教授会も何も出ないで、土日も連続で毎日実験して、ペア記録が効率良くとれる状態にしたんです<sup>51</sup>。

そこで僕は仕事の方向を固めてプレでいこうと思って。元々やりたかったのはファーマコロジー（薬理学）だったので、プレシナプスのファーマコロジーをそこでやろうと思ったんです。

## 同志社大学・沖縄科学技術大学院大学(OIST)時代

高橋： それで東大のスタッフや大学院のみなさんと一緒に13年間、仕事をして、定年退官してから、神経病理の井原先生<sup>52</sup>にくっついて同志社の生命科学部に移り、準備段階のOISTにも兼任することになったわけです。東大では特別推進<sup>53</sup>の研究費でプレシナプス調節機構の基礎研究をやっていたのですが、CREST<sup>54</sup>に採用されてからは社会に役立てる方向の圧が上がってきて、最初は抵抗していたんですけど、途中でちょっとやってみても良いかなと思って。

それでアルツハイマー病の権威とされる井原先生にタウ蛋白質を少しもらって、堀君<sup>55</sup>が calyx のペアをとりながらプレに入れてみた。学生の卒業研究か何かに使うくらいのつも

---

<sup>49</sup> Ian D Forsythe, University of Leicester

<sup>50</sup> Forsythe ID. Direct patch recording from identified presynaptic terminals mediating glutamatergic EPSCs in the rat CNS, in vitro. J Physiol. 1994;479(3):381–387.

<sup>51</sup> Takahashi T, Forsythe ID, Tsujimoto T, Barnes-Davies M, Onodera K. Presynaptic calcium current modulation by a metabotropic glutamate receptor. Science. 1996;274(5287):594–597.

<sup>52</sup> 井原 康夫（1945 – 2023） 東京大学名誉教授、同志社大学教授

<sup>53</sup> 科学研究費助成事業（科研費） 特別推進研究

<sup>54</sup> 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業

<sup>55</sup> 堀 哲也 現 OIST

りでしたら EPSC (興奮性シナプス後電流) がどんどん小さくなった。堀君が持ち前のテクニックで 60 分ぐらいフォローして、20%以下に落ちることを確認した。これは全然予想外のことだったので、井原先生もビックリされた。それじゃあ本格的にやろうということになり、今に至るまで長々とタウの仕事をしてしまった (笑)<sup>56</sup>。これと並行して OIST の江口君<sup>57</sup>がプレの膜容量測定を行うとパーキンソン病の病因タンパク質とされる  $\alpha$ シヌクレインが微小管の重合を促進してエンドサイトーシスを抑えることを決めてくれて<sup>58</sup>、さらにタウも  $\alpha$ シヌクレインと同様に微小管の重合を促進してエンドサイトーシスを抑えることが分かって、そこまでは問題なく進んだけれど、じゃあなんでエンドサイトーシスが抑制されるのかというところまで止まってしまった。それから 1 年ぐらいかかって、エンドサイトーシスの必須タンパク質であるダイナミンを微小管結合タンパク質として発見したという 20 年ほど前の論文<sup>59</sup>に気が付き、 $\alpha$ シヌクレインやタウは微小管を新生してダイナミンを吸収枯渇させるに違いないと考えた。それで、ダイナミンと微小管の結合部位を想定して、20 種類のペプチドを合成し、その中から結合を阻害するペプチドを見つけた。これをプレシナプスにタウと一緒に投与したところ、タウによって損なわれるエンドサイトーシスや、シナプス伝達が大幅に救済された。そこで、このペプチドを PHDP5 と名付けて、2 種類のアルツハイマー病モデルマウスに 4 週間、経鼻投与して、モリスの水迷路実験を行ったところ、学習能力と記憶力が、いずれも正常マウスのレベルに回復した<sup>60</sup>。

### 最終的には一番最初のモチベーションに近づいた

それで最終的にはちょっと一番最初のモチベーションに近づいたかなって感じ。途中で色々やったけど基本的には同じ線をずっときて、シナプスの薬理学を通じて治療に向かうみたいな線はずっと通っていたと思う。やっているときは全然分からなかったけど、最終講義の準備中に気づいて、ああこうなっていると思って。すいません自分でいっぱい話しちゃって。

<sup>56</sup> Hori et al. Microtubule assembly by tau impairs endocytosis and neurotransmission via dynamin sequestration in Alzheimer's disease synapse model. eLife. 2022;11:e73542.

<sup>57</sup> 江口 工学 現 OIST

<sup>58</sup> Eguchi K, Taoufiq Z, Thom-Seshold O, Trauner D, Hasegawa M, Takahashi T. Wild-type monomeric  $\alpha$ -synuclein can impair vesicle endocytosis and synaptic fidelity via tubulin polymerization at the calyx of Held. J Neurosci. 2017;37(25):6043–6052.

<sup>59</sup> Shpetner HS, Vallee RB. Identification of dynamin, a novel mechanochemical enzyme that mediates interactions between microtubules. Cell. 1989;59(3):421–432.

<sup>60</sup> Chang C-J, Taoufiq Z, Yamada H, Takei K, Tomiyama T, Umeda T, Hori T, Takahashi T. The microtubule-dynamin binding inhibitor peptide PHDP5 rescues spatial learning and memory deficits in Alzheimer's disease model mice. Brain Res. 2024;1838:148987.

## これから

山下： いえいえ。だいたい話が進んで・・・これから退任されたら、ご予定とかは・・・。

高橋： いやー、予定は何もないですが、まあ、できるだけ人との接触は保ちたいと思います。アイソレートされないように。サイエンスは深入りする気はないけれど、結構面白いから、自宅近くの同志社に時々出かけて高森さんとか坂場さんとか斎藤君とか<sup>61</sup>のところにちょっと顔を出してみようかなと思っている。そうすると多分色んな人と接触するし、頭もボケなくてすむ（笑）。あとコンピュータで困った時も助けてもらえるかなとか色々考えていて（笑）。

山下： なるほど。

高橋： うん、そんな感じですね。あとは元々やっている音楽や、テニスは少しレベルアップをめざし、バードウォッチングにも時々出かけた。それと家内が無農薬有機栽培の野菜を作りたいっていうから、近所に小さな畑を借りることにしています。

山下： なるほど。

高橋： それで自分が満足できるかどうかは分かりませんが、もう一つの可能性は、医者をやるということで、もしやるんだったら総合内科の家庭医みたいなことをやりたいなと思っています。病院では患者さんが2時間も3時間も待っているような状況だから、最初の見極めをする仕事はとても大事だと思っています・・・。でも、やらないと思います（笑）。また考え変わるかもしれないけれど、そんな感じですね。

山下： なるほど。

高橋： あと本を書くとか色々お誘いは来るんですけども、だいたいやめとこうと思って。

山下： そうですか。

高橋： うん、それは、絶対自分で満足できるものは書けないだろうと思っているし、論文もそこそこ書いたからそれで十分だなと。読む人は読むし、引用する人は引用するし、それがやっぱりいいなと思っています、それに、いわゆる有名人にはなりたくないの（笑）。

山下： なるほど。

高橋： 脳科学者とかがテレビやウェブサイトで、いい加減なことを言ってるのを見ると、ちょっとイラっとしてきて、僕も何か本ぐらい書かなきゃいけないかなと思うことはあるけれど、それはなるべくやらないようにしようと思います。

---

<sup>61</sup> 同志社大学の人々

山下： なるほど。

## 影響を受けた人物

山下： では、先生が研究者として最も影響を受けた人物とか出来事についてお聞きしたいです。

高橋： さっき言ったぐらいですよ。

最初のメンターはやっぱり大塚先生だから、意識するとしないとにかかわらず、それはやっぱり非常に影響を受けてます。

それから、カツやミレディからは研究のやり方みたいなこと、研究態度、研究の空気っていうか、そういうものがやっぱり感じられて。例えば、ラボの中での学生との対話のやり方にしても日本だとやっぱり上下関係がある程度あって、上から目線・下から目線みたいなものがあるじゃないですか。それがなくて、完全にフラットで、もうビックリするぐらいフラットなんですよ。あと、人が何を言おうと気にしないで自分でやるみたいな、要するに情報を気にしない。自分の考えていることをやっていく。それで情報は時々使うけども、基本的に自分に関わりなかったら、関係ない。それはカツもミレディもそうだし、サックマンもそうだし、ネーハー<sup>62</sup>もそうだし、ノーベル賞取るような人はみんなそうですね。

山下： なるほど。

高橋： だから情報で論文書こうなんていう人はいないですね。読んでいることは読んでいるし、知っていることは知っているけどね。

あとは、久野先生にはリーダーとしての心がけについて影響を受けました。久野先生のお父さんは発汗の生理学で名高い久野寧<sup>63</sup>先生なんです。だから、2代目の風格というか、なんとなく持って生まれた気品みたいなものがあるんですよ。だから、僕は東大に移ってからも、何かちょっと迷うことがあったら久野先生だったら多分こうするかと思って決断したことも、幾度かあった。ものの判断とか、大事なものとそうじゃないものの区分けとか、例えばオーサーシップなんかもすごくしっかりされていて、僕は影響を受けました。

---

<sup>62</sup> Erwin Neher 1991年にノーベル生理学・医学賞を受賞

<sup>63</sup> 久野 寧（くの やす、1882-1977）名古屋大学名誉教授

山下： 誰彼とあんまり関係ない人もオーサーに入っちゃうときもありますよね。

高橋： そうなの、久野先生はすごく嫌っていて、久野先生は一度も僕の仕事の共著者に入っていない。だけれど、論文の原稿は丁寧にリバイスして、英語も全部綺麗に直してくれるんだ。だから僕が久野先生の名前を入れると、そんなのダメだって言ってパツ



と切る（自分の名前を削除する）んだよね。そんなの迷惑だとか言って。だから、あまりにも申し訳ないから、彼を誘って二人で毎週土曜日に摘出脊髄の運動ニューロンから細胞内記録して、EPSPのCa/Mg濃度依存性を調べた。その論文はさすがにKuno & Takahashiとなった<sup>64</sup>。そういう人なんですね。

山下： なるほど。

高橋： うん、オーサーシップにもものすごく潔癖な人ですね。

山下： カッツとかもそうだったんでしょうか？

高橋： カッツももちろんそうです。カッツのラボのオーサーシップは全部アルファベティカル<sup>65</sup>なので僕のロンドン時代の論文も、その後サックマンとスライス・パッチの方法をまとめたとき<sup>66</sup>もサックマン研の習慣に合わせてアルファベティカルだった。論文の脚注に書いてあるけれど、僕はそのオーサーシップが腑に落ちるまでに時間がかかった。自分の中でなかなか消化できなかった。自分が中心になってやった仕事で自分がファーストオーサーでもコレスポンディング・オーサーでもないというのがそのときはものすごく不可解だったけれど、そんなこと言ってもしょうがないと思って。久野先生もメソッドっていうのはみんなに使われるためにあるんだから、そういうもんだってなだめられたから、これはしょうがないなと思って。

山下： なるほど。

---

<sup>64</sup> Kuno M, Takahashi T. Effects of calcium and magnesium on transmitter release at Ia synapses of rat spinal motoneurons in vitro. J Physiol. 1986;376:543–553.

<sup>65</sup> 貢献度等によらず名前のアルファベット順にすること

<sup>66</sup> 脚注39の論文のこと。

高橋： だから最初は僕も今後はアルファベティカルでいこうと思って、ハラダ・タカハシ<sup>67</sup>ってやってみたけれど、これはだめだと思って途中から切り替えた。世の中の動きとやっぱりだいぶ違っててね。カツが J Physiol のセクレタリーをやめてから、J Physiol もアルファベティカル・オーダーをやめたのね。カツは自分がいる間に変えないでくれたのは感謝してるって (笑)。カツの考えは、要するにオーサーシップっていうのはみんなが対等だから、イコールでなければオーサーシップに入らないって考えだから。イコールであればどこにいても関係ない、だからアルファベティカルで良いて、めっちゃめっちゃ論理的なわけね。だけど現実はそのような生ぬるいものじゃないからね。

山下： 評価にも関わってきますもんね。

高橋： そう、そういうところがやっぱり善し悪しは別としてね。うん。そんなところだね。

## 日本の研究環境について

山下： では、次にいよいよ日本の研究環境の良い点と改善した方がいい点 (についてお聞きしたいです)。

高橋： 日本の研究環境はやっぱり OIST みたいであれば問題ないです (笑)。

山下： そりゃそうですけど (笑)。

高橋： やっぱりそこを目指すべきだと僕は思いますね。せつかくこういう良いモデルがあるんだからね。あとはお金の問題でしょう。だからそういうものが大事だっていうことを研究者が強く主張して、政府に働きかけてやるだけだと思う。それでだめだったら、日本もだめだと思う。日本の科学のスタンダードがこれだけ落ちてきて、それを取り戻そうとしたら OIST みたいなモデルをフォローするしかないと思います。

山下： なるほど。

高橋： それをフォローすれば必ず中国なんかには負けないと思います。

山下： なるほど。実際 OIST すごく成長してますね。

高橋： OIST は規模は小さいけれども、単位あたりの質は悪くない、9 番目か何かになっ

---

**(日本の研究環境は)OIST みたいな  
モデルをフォローするしかない**

---

<sup>67</sup> Harada Y, Takahashi T. The calcium component of the action potential in spinal motoneurons of the rat. J Physiol. 1983;335:89-100. などの論文

てたでしょう<sup>68</sup>。だからそれを狙うべきだと思う。で、もっと国際化して、身内だけじゃなくて、どんどん外の大学から採る、外国からも採るっていう体制を作ってかなきゃいけない。しかもサポーターの人もちょうと充実してね。だから要するにお金の問題なんですよ。サポーターの人が充実すればそれだけ雇用も増えるし、絶対悪いことじゃないんですよ。サポートの人だって OIST の人はみんな誇りを持ってやっているからね。OIST のサポーターには Ph.D. を持ってる人がたくさんいるんですよ。だから、そういう体制を作れるかどうかですよ。そんなの絶対作れると思うんだけどね。それはやっぱり、政治家を説得しなきゃならないですよ。

## 次世代へのメッセージ

山下： なるほど。では、次に、次世代へのメッセージをいただきたいと思っています。若い人たちが心がけるべきことは何でしょうか？

高橋： なんでしょうね……。さっき僕ちょっと言いましたけど、やっぱりクエスチョンをよく考えた方がいいですね。何でもかんでもとりあえずやれば良いとか、これをやれば論文になるとか、そういう動機でやってはいけません。今までやってきたから、その続きでやるとか、どうしてもそういうのがデフォルトなんですよね。でも、デフォルトでやっていると先が見通せない。あまり面白くないからだんだん嫌になってくる。まだ自分が一番面白いと思うものを行った方が良いと思うんですよ。面白くてやめたくないくらい面白いと思うことをやるのが一番良い。でも簡単にそういうものを見つけられる人と見つけられない人がいるから、そうでなかったらやっぱりよく考えて、自分のクエスチョンがどういう位置にあるかっていうことを最初に考えてから行った方が良いと思う。だから、あんまり小さなことをクエスチョンに置かない方が良い。大きなスケールのピクチャーを描いて、その中でクエスチョンを噛み砕いていくのは良いけども、最初から小さいところに突入しない方が良いと僕は思う。

それで、昔の学者っていうか一番正統的な学者っていうのは、非常に狭いところを深く深くやっていて、そこについては誰に何聞かれても絶対動じないみたいな学者が多いですよ。それも一つの生き方で、それをやれる人はやれば良いと僕は思います。

---

<sup>68</sup> Top 10 academic institutions in 2018: normalized.

<https://www.nature.com/articles/d41586-019-01924-x>

---

## 情報に流されず、最初の クエスチョンをよく考える

---

だけど僕自身はそれができなくて、昔からお前は学者に向かないって色んな人から言われていたぐらいで、色んなことに興味があるっていうか、色んなことをやらないと自分がフラストレーションになるんですよね。色んなことをやって、そこをちょっと関連づけて先に行くみたいなの、そういうのが好きな人なんです。だから昔の学者のイメージからすると学者らしくない人間なんです、おそらく。それは、江橋先生さんがエッセイを書いていて、これからの世代は本来なら学者にならないような人が学者として出てくるでしょうって言うんですけど、僕のことを言っているんだらうなって思ったぐらいで、僕はクラブなんかでも将来、基礎研究やるって言うとなんか「えー」って言われて、「臨床なら分かるけど基礎研究に行くんですか」って、基礎には向いてないというか、臨床の方が向いてるみたいだって、よく色んな人に言われました。

山下： そうですか。

高橋： うん、なんだか分かんないけども、たぶんそうなんだろう。だからそういう、要するにオタク的な要素が少ないんですよ、たぶん。僕はオタクであることは良いことだと思ってるし、それは羨ましいと思うけども、でも自分はなかなかそうならないですね。だから、ある程度いくとすぐに退屈しちゃうんですね。退屈して、やっぱりもうちょっと違う角度でものを見たいなと思って、違う角度から突き始めるんですね。なので、運が良ければ最終的にインテグレートできるんですけど、運が悪ければそのまま発散してしまう（笑）。やっぱりクエスチョンによって答えも変わってくるから、最初のクエスチョンをよく考えるというか、自分によく聞いて、それで良いかどうか考えるみたいなこと。

あとは、あんまり情報にとらわれないで、流行にとらわれない。流行ってというのは追っかけるものじゃなくて、追っかけさせるものだって、先輩からよく言われた。「自分が流行を作って、みんなを率いて行くようじゃないとだめだ」って言われた、小幡先生<sup>69</sup>とかに。だからそれはちゃんと覚えてます。

山下： 今、技術的なことはすごく進化して色んなことができるようになって、あんまり開発しなくてもかなりのことができるようになってますよね。

高橋： うん、それはそれでいいと思うんです。だからそれをどんどん導入して、場合によってはコラボレーションも含めて、色んな角度からそいつを突っついていくっていうのは大事なことだと思います。けども、クエスチョンが大きくなればなるほど、必ず今の方法では解けないことが出てくるから、そこでどうするかですね。そこでやめとくか、行

---

<sup>69</sup> 小幡邦彦（1937–2021）群馬大学医学部教授、岡崎国立共同機構生理学研究所教授を歴任

くかみたいなこと。半分身を置いてやるとか、色んなやり方ありますけど。

山下： 成功するにはやっぱりトライした方が良いでしょうかね・・・ホームラン打ってやろうって。

高橋： まあ、自分が潰れない範囲でね。そこはやっぱりちゃんと気配りをして。自分が路頭に迷うと困るから、そこは気をつけた方がいいけど。

山下： なるほど。成功の秘訣ってというのは、やっぱりクエスチョン大きめでいくということでしょうか。

高橋： いや、僕が成功したかどうかは自分でもよく分かんないんだけど、大きなクエスチョンを立てておくと、駄目でもしょうがないと思うし、上手くいけばそれに越したことはないし。まあ、医学部出身だったから、モチベーションが立てやすかったことはあると思いますね。

それからあとは、よく考えるってことですね（笑）。自分の頭で考える。人の情報じゃなくて、自分の頭でよく考える。それで自分で考えていることは、人の受け売りじゃなくて本当に自分の考えかどうかってことを確かめながら、自分の頭で考えていく。でもそうやって考えてやっても、ハッと気がついたらみんなと同じだったってことも結構あるんだよね（笑）。江口さんと仕事した時もそうだった<sup>70</sup>。最初、プレシナプスのカイネース（リン酸化酵素）が普段、何をやっているかというジェネラル・クエスチョンで、それは結構ビッグかどうか分かんないけどミドルぐらいのクエスチョンだったんだけど、色々なテストをしてみると、一番作用がはっきりしたのはPKG（cGMP-dependent protein kinase）のカスケードだった。そこがスタートで、仕事を進めていくうちに、もう論文が出ていることが分かって。ステファン・スミス<sup>71</sup>のところのグループが海馬の培養細胞でやっていた。だから、山に登って、藪の間を彷徨しているうちに大きな道にバンって出ちゃったって感じだったね。それはそれで別にいいんだけど。

山下： ではいよいよ最後に、次世代の研究者にもっとも伝えたいメッセージ、もしあったらお願いします。

高橋： いや、そんな大袈裟な。みんな好きにやればいいんじゃないですか（笑）。でも楽しく実験すること、研究することが一番大事で、

---

**楽しければ必ずその人は成功する**

---

---

<sup>70</sup> Eguchi K, Nakanishi S, Takagi H, Taoufiq Z, Takahashi T. Maturation of a PKG-dependent retrograde mechanism for exoendocytic coupling of synaptic vesicles. *Neuron*. 2012; 74(3): 517-29.

<sup>71</sup> Stephen J Smith, Stanford University

楽しければ必ずその人は成功すると思いますよ。大谷選手のように。やっぱり優秀な人っていうのは自分の仕事を楽しんでるよね。苦しいことももちろんあるけども、基本的に楽しんでればそれで正解ですよ。

## スタッフ採用について

山下： 今回はシンポジウムで色んな先輩後輩来ましたが、リクルートはどうされてましたか。人を雇ったりするときのコツみたいなものは？来る者拒まずですか？

高橋： いや、それはどうかな。リクルート、自分のラボのスタッフについてこと？

山下： はい。

高橋： ああ、スタッフに人を採るのは結構難しいですね。

山下： 面接でもなかなか人となりが分からないところがありますけど。

高橋： いや、難しいですよ。だからあたりはずれが・・・そんなこと言っちゃ悪いけど。けども、しょうがないですよ。やってみないと分かんないところもあるし。そうですねえ・・・まあ、大学院のときから入ってきた人は育てれば良いからそれはいいんですけども、後からポストドク以上で入ってくる人は、ある程度考えとか決まっちゃっているから、それを上手く持ち上げて、フィットさせて、次に送り出すみたいなことは大変な仕事ですね、やっぱり。

山下： 本人の資質とか、どういうところを見られていたのでしょうか？

高橋： 本人だけではないけどね、周りとの兼ね合いだけでも。なんででしょうかね、やっぱり人柄が良い人ですね（笑）。それはよく最初によくチェックしたいですね。人柄が良い人は仕事しなくても害にならない（笑）、人柄の悪い人は仕事していても害になるからそこは気をつけた方が良いでしょう。やっぱトラブルって苦しいですからね、ボスはね。みんながハッピーに仕事しているかどうかということが一番の懸念で、みんながハッピーにやっていたらまあ後はどうでも良いような、そういうところですよ。だから、そういうトラブルが起こらないように、よく初めも考えて、途中も考えてみたいな、そういうことはボスの仕事として大事ですよ。

山下： 人を雇う時やっぱり電話とかでどんな様子ですかとか聞きますか？

高橋： できるだけ面接した方がいいですけども。ZOOMでも。

山下： 一緒に働いていた上司とかに聞くとかは？

高橋： 別のラボから来たときは、その上の人から聞くことはありますけどね。でもその人があんまりどうかなって言っても、採ることもあります。それから自分が次に何やりたくてどういう人が来て欲しいみたいなこともある程度あるから、そういう縛りもあるし。少しはパブリケーション（研究業績）もないと心配だし、来て何も仕事がなかったら、こっちでどうして良いか分からないから。あとは推薦状とか、外国の人はきちんと推薦状書くから。日本人の推薦状はあんまり信用ならないけども。あと、どういうラボから来ているかってことかな。良いラボから来てれば普通は大丈夫、でもそれはあまり決定的なものではないです。

## 研究時間の作り方

山下： なるほど。全体的にまんべんなく聞けたような気がしますが、何か追加の質問とかがありますか。

石川： いいですか？では一点。高橋先生の研究に対する集中力はいつもすごいなと思っています。他の教授ってもうちょっと忙しく、違うことをしている人が多いですよ。あんまりラボにいないっていうか、委員会に行ったり学会に行ったりで。高橋先生ほどラボにいつもいて、相談しようと思えばいつでもできるっていう先生はなかなかいないと思うんですけど、そういう環境の作り方っていうか向き合い方っていうのはどういう風にされてきたんでしょうか。

高橋： それはたぶん久野先生の影響があると思うんだよね。久野先生はやっぱりちゃんと重要なことと重要でないことの見切りをきちんとつけて、それで余計なことをやらない。だから僕もかなりそこは見習っていて、学会とか引き受けないとか、会議はできるだけ最小限にするとか、そういうのは全部守っていて。一番重要なのはやっぱり仕事して論文書いて出すっていうことだっていうこと。それから周りの人とちゃんとディスカッションすること。そういう自分の優先順位はちゃんと守っていて、それに従って動いているだけです。たぶんそこまで割り切らないと、どうしても色々な役を頼まれて、断りきれなくなっちゃうんだね。そうすると、それは結構大事な仕事に思えてきて、そこにのめり込んじゃうのね。問題は、そういう仕事の頭の使い方って、研究の頭の使い方とかなり違うってことなんだよね。そういう頭から回復するのに、ものすごく時間がかかる。だから単にオキュパイされた時間だけじゃなくて、その後のリカバリーの時間も全部潰れる。だからそこは注意した方がよくて、上に行けば行くほどそういう仕事が増えるから、どうやってそういうのを最小限にするかということ。僕は原則やらないって決めて、よっぽどのとき以外はやらない。それから原稿とかを頼まれても、よっぽどのとき以外は書かない。そのかわりどこかから呼ばれたら必ず行くと。それは1日で済むからね（笑）。そ

---

**自分で余計なことだと  
思うことを、全部切ってる**

---

れから、口で話すのは結構楽しいから。それは行くけれども。だけど何か日本語の原稿を書けとか、そういうのはもう山ほど来るけども、ほとんど断ります。だけれど先輩とか先生から頼まれたときは、しょうがないから書きます。だけどそれだけです。そうやって、自分で余計なことだと思ふことを、全部切っているんです。

それから僕は東大時代の途中から実験をしなくなったけども、教授室のドアはいつも開けていて、いつ人がノックしないで入ってきて、すぐにディスカッションができるようにしています。それも久野先生に言われていて、「どんなときでもパッと頭を切り替えるようにしなきゃだめだよ」って言われた。だからそれを自分で心がけて、できるようになったんですね。だから書いている論文のセンテンス（文章）を考えているときでも、誰か来たらすぐにパッと切り替えて、で、また繋げることができる。それはちょっとした自己トレーニングです。

僕はテニスやってよかったと思う、テニスって集中してないと絶対ボールは打てないでしょう。あと自分に余裕がないと絶対いいボールを打てないですよ。あと切り替えももちろん大事ね、どこに球が飛んで来るか分からないし。そういうことをやるのにトレーニングとしてテニスはものすごくいいんです。だから僕はテニスはただ遊んでるだけでも、体力の維持のためだけでもなくて、やっぱり仕事のメンタルトレーニングみたいなものに、結果としてなったんです。久野先生もテニスが大好きで、僕が実験していると、「もうそんなつまらん実験やめてテニスやろうや」って。優先順位が普通と違う（笑）。学生実習をやっている、動物が死ぬと、「あっ死んだ、テニスやろう」って（笑）。そういう何というか、自分なりの自由な考え方って良いなと思っていて、自分もそうだろうと思つて。あそこまではとても行けないけど。やっぱり久野先生もサックマンもカツも皆そうだけど、常識的な枠から大きく外れている（笑）。それに普通の大学生が知っているようなことを知らない。みんなが知っている情報は、自分は知っている必要はないって、切っているわけですよ。それで自分しかできないことをやろうと思つている。それはやっぱり大事な知恵だと思う。僕はいつも、家内に怒鳴られますけれど（笑）。そうやって心がけているんです（笑）。でも心がけすぎるとそれが習慣になっちゃうから、気をつけないと。

## 独立の仕方

山下： 江口さんから何かありますか？

江口： いやそうですね、あんまり面白くない話ではあるんですけども。僕はまだ独立できていないポジションですけ

れど、キャリアパスで僕ぐらい年取っちゃうと難しい部分もあると思うんですけども、特に若い人たちがキャリアパス形成していくときに、特に独立した研究者になりたいと思つて

---

**ポスを怖がらせるぐらい  
にならないとダメ**

---

いる人たちは何に気をつけるべきでしょうか。

**高橋：** どのユニットとかラボに所属していても、自分なりに考えて物をやっている、言うこと聞かない生意気なやつだって思われるけど、それにめげずにやっていると、この男は早く独立させなきゃだめだってボスが思うようになると思うんですよ（笑）。それが全部イエスマンで、言われたことはちゃんとやって、どんどん良い結果出してくると、これは便利だなと、ずっと抱え込もうって思うのよ。それは当然のこと。その違いじゃない？

**山下：** いい人すぎても・・・

**高橋：** 僕の場合も教授と違うことを考えて、違う仮説を出して、教授の仮説と対立したりして。だから、これはもうどっかで放さなきゃと思うわけですよ。やっぱりボスを怖がらせるぐらいにならないとダメなんですよ。だからキャリアパスを作るとかいっても、結局そうやったら自然にできてくるんですよ。運が悪ければそのまま・・・（笑）、そのリスクは負わないといけない。

**江口：** なるほど。

**高橋：** でもそうですよ。命がけです。命がけでやってください。

**江口：** はい、ありがとうございます。

**山下：** ではそろそろこれで終わらせていただきたいと思います。

**高橋：** はい、ありがとうございます。



## 高橋智幸先生ご略歴

- 1970年 東京医科歯科大学医学部卒業・医師免許取得（1971年）
- 1975年 東京医科歯科大学大学院博士課程修了・医学博士
- 1975年 東京医科歯科大学医学部助手
- 1977年 University College London 研究員
- 1980年 京都大学医学部助手（1984年 同講師）
- 1993年 東京大学医学部教授（1996年 同大学院医学系研究科教授、2007年 定年退職）
- 2007年 同志社大学生命医学部教授（2012年 同脳科学研究科大学院教授、2015年 定年退職）
- 2007年 沖縄科学技術研究基盤整備機構代表研究者（兼任）
- 2007年 東京大学名誉教授
- 2011年 沖縄科学技術大学院大学教授（兼任、2015年より専任、2024年 退任）
- 2024年 沖縄科学技術大学院大学名誉教授