

生理学研究・日本生理学会と共に 50 余年

介護老人保健施設みのり 施設長
生理学研究所 名誉教授
総合研究大学院大学 名誉教授
愛知医科大学 客員教授
京都府立医科大学 客員教授
横浜市立大学医学部 客員教授
岡田 泰伸



私が何らかの形で生理学研究に関わり始めたのは、京大医学部4回生の頃に生理学教室第2生理学講座(第2生理, 井上章教授主管)に机を置かせていただきながら, 第1生理(荒木辰之助教授主管)のネコ脳実験見学をさせていただく生活を送っていた時からなので, もう56年近く前になる。医学部卒業後しばらくして正式に第2生理に所属させていただいて研究らしきものを始め, 日本生理学会(PSJ)に参加し始めてからでも50年以上が経過する。今回与えていただいたこの機会に, これまでの研究・教育およびPSJとの関わりについて, 4期にわけて簡単に振り返ってみたい。

1. 京大時代 (1971.4~1992.9)

1) 研究活動：1970年4月に卒業の後に奈良の市中病院に4年間勤務しながら研究に関われる場を探してウロウロしたのちに、第2生理の研究生となって研究を開始した経緯や、その後の研究内容と共同研究者名などは、2013年の日本生理学雑誌（日生誌）OPINION「バックグラウンドからフォアフロントへ（前編）」の中で述べたので繰り返さない。この時期の研究を一言でまとめるならば「非興奮性細胞の電気生理学的研究」とでもいうべきものである。それまでの我が国で生理学研究の主対象であった神経・筋などの興奮性細胞ではなく、それ以外の細胞にもイオンチャネルや電

気化学現象が重要な役割を果たしているに違いないと（学生時代からの非主流的生き方のせいかもしれないが）思うようになったからである。その主たるものを時系列的に項目のみを記すと、① HeLa 細胞膜電位への K^+ コンダクタンス寄与（1973 年論文発表，以下は年数のみ記す），② 微小電極先端電位の発生メカニズム解明（1975，76），③ 小腸上皮糖・アミノ酸吸収電位のイオン機構解明（1976-79），④ 膜電位振動現象の発見とそのイオン機構および生理学的意義の解明（1977-1982），⑤（細胞内 Ca^{2+} 電極を用いての）細胞内 Ca^{2+} 振動現象の発見（1983-86），などであった。これらの研究をしているうちにひょんなことから細胞容積調節にもイオンチャネルが関与しているのではないかと閃いた。そして⑥細胞膨張後容積調節（Regulatory Volume Decrease：RVD）には K^+ チャネルと Cl^- チャネルが関与していることを初めて明らかにし（1988），⑦その後者は新規外向整流性容積感受性アニオンチャネル（VSOR：VRAC とも呼ばれる）であることの発見（1988-1992）に結実した。なお，この期は主たる研究手法が微小電極法からパッチクランプ法へと移行した時期であった。

2) 教育活動：教養課程医学生への通年週一の「一般生理学の物理化学的基礎」講義，専門課程医学生への「能動輸送」，「消化管吸収」，「腎機能」，

「体液・酸塩基平衡」の講義や生理学実習指導などを行った。

3) PSJ 活動: PSJ 入会のきっかけは井上教授から近畿生理談話会で発表してみないかと誘われたことにある。この処女口頭発表に対して最初に質問いただいたのは大阪医大・生理の藤本守教授であった。初めてのことで、しかも体格の良い先生からの質問に大変緊張したが、(そのご質問内容や受け答えの詳細は覚えていないが) とても心優しい口調でホッとしたことを覚えている。その後、1978年に評議員にいただき、1991年には驚いたことにまだ教授でもなかった私がPSJ 英文誌 Japanese Journal of Physiology (JJP) の Associate Editor に指名いただき、Molecular Cellular Physiology の Section Editor を務めることになった。

2. 生理研・総研大教授時代 (1992.10~2007.3)

1) 研究活動: 京都から岡崎に移って生理学研究所(生理研)と総合研究大学院大学(総研大)の教授となったこの時期の研究は初めは多岐にわたったが、次第に2本の柱に絞られて行った。この時期の研究や共同研究者名についても2013年日生誌 OPINION 原稿「前編」と2014年「中編」で述べたので割愛する。第一の柱の「細胞容積調節と細胞死誘導のチャンネルメカニズム」については、① VSOR チャンネルの性質を解析し(1992-2005)、②細胞膨張時に放出される ATP がレセプターを介して VSOR 活性化を増強することを見出し(2000)、③アポトーシス誘導時にみられる細胞縮小化をアポトーシス性容積減少 AVD と命名し(2000)、ネクローシス誘導時にみられる細胞膨張化をネクローシス性容積増加 NVI と命名した(2001)。更には、④ VSOR 活性化が AVD の原因であることを発見し(2000)、その主原因は、⑤活性酸素種 ROS が VSOR の活性化をもたらすことにあることを明らかにした(2004)。また、⑥虚血性細胞死誘導・救済へも VSOR が関与することを見出し(2003-2006)、⑦癌細胞シスプラチン耐性にこの VSOR のダウンレギュレーションが本質的役割を果たすことを発見した(2007)。一方、⑧浸透圧性細胞縮小時に活性化されるカチオンチャ

ネルを Hypertonicity-Induced Cation Channel (HICC) と命名し、この活性化がヒト細胞縮小後の容積調節 Regulatory Volume Increase (RVI) をもたらすことを明らかにした(2003)。第二の柱の「有機シグナル物質放出性アニオンチャンネル」に関する研究は、細胞膨張時に活性化されるアニオンチャンネルには VSOR 以外に巨大単一コンダクタンスを示すアニオンチャンネルもあるので、⑧このマキシアアニオンチャンネル Maxi-Cl の性質の解析も行っていた(2001-2006)が、⑩この Maxi-Cl が細胞膨張時にみられる細胞内からの ATP 放出の通路を与えることを発見し(2001-2004)、⑪この Maxi-Cl 仲介性放出 ATP が腎マクラデンサ細胞の尿細管・糸球体フィードバックシグナルとしての役割を果たすことも明らかにした(2003)。

2) 教育・出版活動: 総研大で大学院生の教育に当たると共に、生理研で全国の若手研究者・大学院生を対象にした“生理学実験技術トレーニングコース”の毎夏公募実施することを開始し、その中でパッチクランプ実験法を担当した。それらの経験を取りまとめて、1996年に吉岡書店から「パッチクランプ実験技術法」を編著出版し、2001年にはそれをアップデートして「新パッチクランプ実験技術法」の編著出版を行った。1997年には医学書院から「チャンネルとトランスポーター: その働きと病気」を清野進先生との共同編著で出版した。生理学教科書としては1996、2000、2005年出版の「標準生理学(第4、5、6版)」の第1章を担当執筆した。また、学生時代から慣れ親しんだ William F. Ganong 博士著の英文教科書“Review of Medical Physiology”の和訳書「医科生理学展望」の2000年発行の第19版から12人の訳者の一人に加わり、2002年の第20版から2006年の第22版までは星猛先生から引き継いで訳者代表を務めた。

3) PSJ 活動: 日本学会議生理学研究連絡委員会(生理研連)の12人の委員の一人となるようにとの突然の依頼を委員長だった伊藤正男先生から受け、分子生物学の隆盛の中での生理学の在り方について1994年より議論を深め、その報告書『生理学の動向と展望「生命への統合」』を委員長の本

郷利憲先生を支える3名の幹事の一人として取りまとめ1997年に出版した。その中で、「生理学は生体の機能とそのメカニズムを解明する学問である」と定義し、「これまで未知であった多くの生体内分子が分子生物学の発展により次々と同定されている現在、それらの分子群の生体機能における役割と意義を明らかにし、生命へと統合することは生理学の最重要課題となっている」と謳い、「生体の仕組みと論理・法則」を明らかにし、「生命の摂理に迫る学問」として今後の生理学の重要性を展望した。その報告はそれ以降の研究活動のみならず生理研運営およびPSJ運営においても基本視点を与えた。PSJではJJPのEditor-in-Chiefに1996年に任じられ、その名実ともに国際誌としての確立のために誌名のJJPからJournal of Physiological Sciences (JPS)への改称に取り組み、多くの困難があったが2007年にやっとこれが実現された。また、1999年よりPSJ常任幹事に、2002年よりPSJ広報出版委員長として日生誌編集委員長に、2005年には会長代行に、2006年には金子章道先生から引き継いで会長の任に就いた。

国際的学会活動としては、1994年より米国生理学会誌News in Physiological SciencesのEditorial Board Member、2002年からはドイツ・欧州生理学会誌Pflügers ArchivesのEditorial Associate、2003年からはCell Physiology and Biochemistry誌のEditorial Board Memberの任を引き受けた。更には、国際生理科学連合(IUPS)からは1999年よりIUPS2001大会プログラム委員を、2006年からはIUPS Long Range Planning Committeeの一員として、数回の外国での会合に出席した。また、日本で開催されることになったIUPS2009のVice President 兼 Secretary Generalを2002年より引き受け、多くのPSJ会員の尽力によってその京都での開催が成功裡に行われた。そして、2006-2011年にはアジア・オセアニア生理学会連合(FAOPS)のPresidentの任に就き、主として以下の取り組みをした。パキスタンとミャンマーの生理学会をFAOPS Regular Memberに、ウズベキスタン生理学会を(その再建大会に出席して)FAOPS Associate Memberに招き、FAOPS大会

開催サイクルを3年毎から2年毎の開催に変更し、FAOPS2011台湾大会を開催し、FAOPS2019大会を日本で開催することを決定した。

3. 生理研所長～総研大学長時代 (2007.1～2017.3)

1) 研究活動：管理職就任後もラボは継続維持されたが、大型外部資金は応募はしても採択されにくくなり、研究資金的には大変苦労した。また、私自身の研究時間は土日祝日と早朝時に限られざるを得なかった。なお、学長時には平日は葉山で職務をして土日は岡崎で研究をするという生活であった。この期において進めた研究についての詳細は、2014-2015年の日生誌76(3, 5)と77(2)掲載の先述のOPINION原稿の「後編(その1～3)」において共同研究者名と共に述べたので、主項目のみを記す。「細胞容積調節と細胞死誘導のチャネルメカニズム」の細胞容積調節に関しては、①細胞容積増センサーとしてのTRPM7のRVDにおける役割(2007)、②(これまでの教科書的定説でRVDを示さないとされてきた)バソプレシンニューロンがRVDを示すこと(2011)、そして③VSOR活性化制御メカニズムへのCa²⁺ナノドメインおよびABCF2の役割(2011-2012)、などを見出した。細胞死誘導に関するものとしては、④酸感受性外向整流性アニオンチャネルASORの命名とそれによる酸毒性ネクロシス死誘導への役割(2007-2014)、⑤VSORによるニューロン過興奮毒性ネクロシス死誘導への役割(2007)、そして⑥アポトーシス死におけるHICC不活性化によるRVI破綻の本質的役割(2008)、などを明らかにした。更には、⑦ヒト上皮細胞のHICC分子をΔC-TRPM2と同定し(2012)、⑧海外の2研究室から2014年に同時発表されたLRRC8Aがマウス細胞VSORのコア分子であるという説がヒト細胞内在性LRRC8Aでも成立することを確認した(2016-2017)。「有機シグナル物質放出性アニオンチャネル」については、⑨アストロサイトからの虚血性ATP放出へのMaxi-Clチャネルの関与の証明(2008)、⑩Maxi-Clチャネル活性化へのチロシン脱リン酸化の役割解明(2009)、⑪細胞外グルタチオン(GSH)放出路としてのVSORの役

割の発見 (2013), などを行った。

2) 教育・出版活動: 生理研所長が兼務する総研大生理科学専攻長を務めたのちに, 総研大学長に就いてその運営を行った。また, 京都府医大と横浜市大医学部の客員教授も兼任して講義などを行った。そして, 先述のパッチクランプ法テキストブックをさらにアップデートした「最新パッチクランプ実験技術法」を2011年に編著出版した。更には2012年にその英文版で世界各国で広く活用されている“Patch Clamp Techniques - From Beginning to Advanced Protocols”をSpringer社から編著出版した。また, 先述の英文教科書が, その単著者 Ganong 博士の永眠とともに4名共著の形に変わり, その原書名も“Ganong’s Review of Medical Physiology”と改称された2011年の第23版からは, その訳本も「ギャノン生理学」と改称し, その監訳者を2014年出版の24版まで務めた。2009年出版の「標準生理学 (第7版)」の第1章の執筆も行った。

3) PSJ 活動: 2006年から2008年までは会長としてPSJの法人化に向けての準備を, 栗原敏先生, 本間生夫先生, 小西真人先生らのご尽力を得ながら行い, 2009年から正式に法人化されたPSJの理事長に就任した。FAOPS会長も2011年9月まで務め, 2011年10月より2015年9月までは前会長としてFAOPS理事を務めた。2007年4月から2011年3月までJPSのChief Editorを, 2014年からはReview Editorを務めている。

4. 退職後特任・客員教授時代 (2017.4~)

1) 研究活動: 退職後は科研費などへの応募がかなわなくなり, 私財による寄付金によって研究室の維持・運営を行い, 岡田俊昭特任准教授とバングラデシュから来ていたMd. Rafiqul Islam 研究員が研究を継続してくれた。また, 海外ではウズベキスタン国立大のRavshan Z. Sabirov 教授とPeter G. Merzlyak 教授が, 国内では現在は秋田大に所属する沼田朋大教授と佐藤 (沼田) かお理助教が, そして滋賀医大の松浦博教授も, 活発な共同研究を展開して下さった。「細胞容積調節と細胞死誘導のチャンネルメカニズム」については, ①

TRPM7 カチオンチャンネルが酸毒性ネクロシス死誘導において不可欠の役割を果たすことを明らかにし (沼田ら2019), ②このTRPM7はVSOR制御因子であり, 形質膜VSORの分子発現のみならず活性化制御へも重要な役割を果たすことを明らかにし (沼田ら2021), ③ (これまでの教科書的定説でRVIも示さないとされてきた) バソプレシンニューロンがRVIも示すことを証明した (佐藤・沼田ら2021)。「有機シグナル物質放出性アニオンチャンネル」に関しては, ④Maxi-Clチャンネルのコア分子をSLCO2A1と同一とし (Sabirovら2017), ⑤このMaxi-Clチャンネルの活性化制御分子はANXA2-S100A10複合体と同一とし (Islamら2020), ⑥このMaxi-Clが心臓における虚血・再灌流性ATP放出経路を担い (Sabirovら2017), この放出ATPが心保護的に作用することを明らかにした (松浦ら2021)。

2) 教育・出版活動: 京都府立医大および愛知医大の医学部学生に対して, 分子細胞生理学の講義の一部を担当してきた。そして「ギャノン生理学」では2017年第25版および2022年第26版においては, 監訳者の任を佐久間康夫先生と岡村康司先生のお二人に引き受けていただき, 私は監修者を務めた。また, 介護老人保健施設では入所・通所利用者の保健・衛生・医療を担当しつつ, 利用者家族および職員に対して2021年1月より毎月1回の通信によって「健康ひとくちメモ」を掲載・発信している。

3) PSJ 活動: 2018年より「特別会員」に推奨いただいた。JPSのReview EditorおよびCell Physiology and Biochemistry 誌のEditorial Board Memberの務めは現在も継続中である。また, 新たに2022年1月より創刊されたParacelsus Proceedings of Experimental Medicine 誌のEditorial Board Memberとなった。

終わりに

細胞容積調節, 細胞死誘導, そしてそれらにも関与する有機シグナル分子放出などを担うVSOR, ASOR, Maxi-Cl アニオンチャンネルやTRPM7, HICC カチオンチャンネルについての研究

を行い、これらのチャンネルとそれらの制御因子の分子同定という今日的な世界的研究潮流の一翼も担ってきた。これらの分子は多くの疾患の発症メカニズムに重要な役割をしていることが次々と明らかになってきているので、今後の研究の展開が楽しみである。

以前、日生誌（74巻1, 2, 5号, 2012）掲載の「現代生理学再考（その1～3）」において生理学のVisionとして、①「地球生命の原理に迫る科学」、②「人体の生命活動機能の論理を扱う学問」、そして③「ヒトの生活への理論的指針を共に学ぶ文化」としての生理学の在り方を展望した。PSJもこの展望のもとに更なる発展が期待される。私自身の研究は、生物物理学的アプローチから電気生理学的アプローチへと続き、分子生物学的アプローチを加味して、分子・細胞レベルの上記①に相当する研究を推し進め、最近では個体レベルの病態生理学的研究も行って②へと近づこうとしている。そして、直近においては介護老人保健施設長として②の一端を担いつつある。今後もできる限り共同研究を行っていくことによって、これまでの①②の取り組みを更に発展させたいと考えている。そして、命運が許せば広く一般の人々への情報発信を目指しての執筆活動も行って、将来的には③の一端をも担えればよいがと考えている。

稿を終えるにあたり、これまで様々な形で私の研究・教育活動や学会活動に共働・支援いただい

た方々、私の生活に暖かく関わって下さった方々に厚くお礼を申し上げます。

略歴

- 1970年 京大・医卒業、医師免許証取得；
- 1974年 京大・医・助手；
- 1976年 モントリオール大留学；
- 1981年 博士号取得、京大・医・講師；
- 1992年 生理研教授、総研大教授；
- 1999年 香港中文大・上皮細胞生物学研究センター・科学顧問；
- 2000年 中国第四軍医科大学・客座教授；
- 2002年 科学技術振興機構・研究成果最適移転事業・研究リーダー；
- 2007年 生理研・所長、総研大・生理科学専攻長；
- 2010年 自然科学研究機構・理事；
- 2011年 科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業・総括実施型研究（ERATO）・パネルオフィサー；
- 2012年 京都府医大・客員教授；
- 2013年 生理研・名誉教授、総研大・名誉教授；
- 2014年 総研大・学長、横浜市大医学部・客員教授；
- 2017年 京都府医大・特任教授；
- 2020年 介護老人保健施設みのり・施設長、京都府医大・客員教授、愛知医大・客員教授

