

私の研究の歴史

廣川 信 隆

東京大学名誉教授



2025年6月10日に日本顕微鏡学会で文化勲章受章記念講演として“Seeing is believing. 私の研究の歴史：急速凍結電子顕微鏡法の開発からキネシンスーパーファミリーモーター分子群の同定とその可る細胞内輸送機構及びその障害による疾患まで”という演題で講演した。そこで紹介した私の研究の歴史を中心にし

て述べる。

1966年に東京大学医学部に進学後初めの2年間で基礎医学を学んだ。人間の体は多様な細胞や組織が組み合わさって機能しており体や病気の仕組みは不明な事だらけだという事が分かった。まさにこの時に、「知りたい」という根源的な人の欲求に目覚めた。基礎医学実習の中では、組織学顕微鏡実習が最も好きで私は、視覚的情報を好む人間なのだと思う。

当時は、超遠心分離機／電子顕微鏡／電気生理学 (micro-electrode) の三つの技術革新で基礎生命科学が飛躍的に発展した時代だった。卒業後は、1年間の脳神経外科での研修の後、細胞生物学の日本の草分けである中井準之助先生の教室に入る事とした。

そこでは内耳の有毛細胞の発生・形作りと聴神経とのシナプス形成が発生の過程でどのように関係しているかをテーマとした。内耳の感覚細胞の発生の過程を電子顕微鏡で観察し、並行して実験的研究を組み合わせ鶏胚にβバンガロトキシンという蛇の神経毒を注入する事により聴神経細胞が無くなってもシナプスのない有毛細胞が形成される事を発見した。この成果を当時の細胞生物学の top journal である J. Cell Biol. に発表し、博士論文にしたのち、さらにボツリヌス神経毒等を用いて神経伝達物質の放出機構を電子顕微鏡で visualize したいと思った。しかし伝達物質が放出されるのは msec オーダーの現象で、従来の化学固定では、固定に秒や分のオーダーの時間がかかるのが問題だった。そこで代わりに物理的に固定する事を考え、熱伝導性の優れた純銅のブロックを液体窒素で冷却し、それに圧着させる事により瞬時に凍結する急速凍結法を試み数々の失敗の後に成功する事が出来た。細胞の構造が氷の結晶で破壊されない形で凍り、瞬時に生命現象を停止させる事ができた。当時急速凍結法を立ち上げた研究者は日本では皆無で、国際的にもまれだった。まもなく中井先生が定年に近くなり、外国留学するのは常識だったので、急

速凍結を進展させられるラボに行こうと思い、カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) の Heuser 博士と研究する事にした。

最初はカエルの神経筋接合部を使い、ボツリヌス毒素を用いて急速凍結電子顕微鏡観察を行った。しかし、同時に急速凍結法の別の大きな利点として凍結破断法と組み合わせることにより細胞の中の細胞骨格や膜小器官等の細胞内構造及び細胞膜の真外面と真内面が今まで見る事の出来なかった蛋白巨分子が見える解像力で可視化出来る事が分かり、急速凍結法を用いた細胞生物学的研究を急速に進展させ、特殊に分化した細胞膜構造 (Gap Junction や Synapse 後部膜等の真内面・外面構造) を明らかにし、更に主要な細胞骨格構造、微小管、アクチンフィラメント、中間系フィラメントの相互間及び、膜小器官との間に新しい繊維状構造を発見し Cell や JCB 等に重要な論文を多数発表した。当時神経科学では全米 1 のワシントン大学 (セントルイス) 神経生物学教室の Chair, Fischbach 教授から独立の Associate Professor (准教授) の招聘を受けたがその直後に東大医学部から教授として招聘され 1983 年の 10 月に東大に着任した。

一方帰国の前後に、生きた神経軸索のビデオ顕微鏡での観察を始め、順行性、逆行性に違う速度で動いている膜小器官を観察し、急速凍結電顕法で観察した微小管と膜小器官の間にある架橋構造はこれを輸送するタンパク分子であるに違いないと思った。これが、分子モーターと細胞内輸送機構の研究の始まりである。この輸送蛋白の候補の遺伝子 Kinesin superfamily 遺伝子群 (KIFs) を発見し、ヒト・マウスの KIF 遺伝子の全て 45 個を同定した。神経細胞を中心として KIFs と細胞内輸送の分子機構の分子細胞生物学的研究、KIF1A をモデルにして構造生物学と一分子生物物理学により分子モーターが ATP を加水分解して動く機構そしてさらに KIFs が体全体でどのような役割を担っているのかも知りたかったので、分子遺伝学を用いて、ノックアウトマウス及び過剰発現の transgenic mouse を作成し、そのフェノタイプ解析により個体レベルでの KIFs の働きとその障害と疾患の関連も研究して来た。この過程で KIF17 がグルタミン酸受容体 NR2B を運び脳の高次機能を制御し、KIF2 がユニークな微小管脱重合活性を持ち神経回路網形成を制御し、KIF4 が、脳神経系の発達の過程で活動依存性に神経細胞の生/死を制御し、KIF3 が、体の左右非対称性の決定の鍵分子であることが分かった。最近ヒトで多くの KIF 遺伝子異常が同定され、それを基に疾患モデルマウスを作成して KIF1A, KIF1B の障害と神経変性症、KIF2, KIF4, KIF5 の障害と癲癇の関連が分かり、統合失調症で KIF3 の欠損が見つかる等、ついに人の疾患の分子機構に迫るところまでに至った。因みに米国、日本を始め国際的に、KIF1A の遺伝子異常による神経変性疾患の患者団体 (KIF1A-associated neurological disorder (KAND)) が出来ている。

東大着任時は、若い世代が集まるか、大型研究費を獲得できるか不安があった。しかし、First 或いは、corresponding

authorとして Cell (17), Nature (9), Science (7), Nature Cell Biol. (3), Neuron (12), J. Cell Biol. (63), EMBO J. (12), Dev Cell (5), PNAS (7)をはじめ Top Journals に多くの優れた論文を発表したので途切れずに大型研究費を取り続けることが出来た。研究手法としては、急速凍結電子顕微鏡法、超顕微鏡法、分子細胞生物学、分子遺伝学的手法及び一分子生物物理学、構造生物学的手法等必要に応じてあらゆる方法を使い、研究手法も絶えず更新した。結果的に非常に優秀な医学部及び生命科学系学部の学生が集まり、中国・韓国・フランス・ドイツ等海外からも多くの留学生が研究に参加した。現在私達の研究室で育った人々が、日本はもとより、中国、韓国、米国、等の大学をはじめとする研究機関でPIとして研究を進展させている。それが、私が研究者としての道を選び、日本で研究者として道を現在も歩んでいる上での最大の喜びである。

2025年には、最新の研究として、今まで原子レベルの構造解析が非常に困難であったKIFのC末とアダプター蛋白、Cargo（荷物）の結合様式を解明する事が出来た（Jiang et al.

Science Adv 2025). これ等の私の研究の基本となる哲学は、正に“Seeing is believing. 百聞は一見に如かず”である。
<http://cb.m.u-tokyo.ac.jp>

廣川信隆 (Nobutaka Hirokawa)

最終学歴 東京大学医学部 1971年卒 医学博士
職 歴

1972年4月 東京大学医学部文部教官助手

1982年3月 米国ワシントン大学医学部助教授（生理・生物物理学教室）

1983年4月 米国ワシントン大学医学部准教授（解剖・神経生物学教室）

1983年10月 東京大学医学部教授

1977年4月 東京大学教授 医学系研究科 分子細胞生物学専攻，医学部教授併任

2003年4月 東京大学 大学院医学系研究科長・医学部長

2009年4月 東京大学名誉教授

2009年4月 東京大学特任教授

2023年4月 順天堂大学 特任教授 医学研究科

国際誌 Editorial board : Cell, Science, Neuron, EMBO Journal, Journal of Cell Biology, Developmental Cell 等