

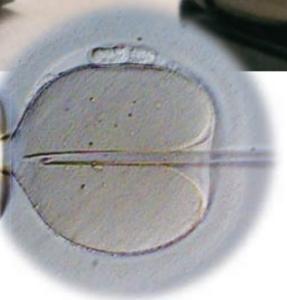


机にあるのは1976年に哺乳類の顕微授精を初めて成功させた故・上原剛博士と柳町博士が使っていた顕微鏡とマイクロモニター。柳町博士提供。

顕微鏡下での人工授精は、  
精子と卵子の「隠れた」能力を  
探る手法の一つでした。  
私たちの研究に端を発して、  
不妊に悩む多くのカップルが  
喜びに恵まれたことは  
大変うれしく思います。

柳町隆造博士の研究人生75年

受精の謎を  
追いつけて



© Eugene Ermolovich (CRMI)

第38回  
(2023)  
京都賞受賞  
記念企画

コロナ禍前の2019年に日本で生まれた子どもは86万5239人。このうち、女性の身体から卵子を採りだして受精させ、順調に成長したものだけを女性の身体に戻す「体外受精」による赤ちゃんは6万598人(日本産科婦人科学会の調査)。約14.3人に1人の割合だ。世界に目を向けると、統計に参加する79カ国だけでも2018年には速報値で約77万人が体外受精で生まれた。そのうち約6割は精子を直接卵子に注入する「顕微授精」という手技を経ている(国際生殖補助医療モニタリング委員会の調査)。

日本でも世界でも、体外受精や顕微授精で生まれる赤ちゃんの数は増え続ける傾向にある。世界中の多くのカップルに赤ちゃんを抱く喜びをもたらしたこれらの技術は、多くの研究者の努力の積み重ねによるものだ。だが、さかのぼればこの分野を切り開いたパイオニア研究者がいる。2023年の京都賞先端技術部門は、体外受精・顕微授精のパイオニアであるハワイ大学名誉教授の柳町隆造博士に贈られる。

#### 「生命の出発」に魅せられて

柳町博士は受精を「生命の出発」と表現する。それに魅せられたのは、終戦から間もない北海道大学理学部の学部生時代。臨海実習で観察したウニの受精のダイナミックなプロセスに強い印象を受けた。以来、約75年。ずっと受精の謎を追いつけている。

柳町博士のことを語るとき、誰もが笑顔になる。「みんな、柳町先生のこと大好きだから、自然と笑顔になるのでしょう」と話すのは北大理学研究院の黒岩麻里教授だ。柳町博士は今も毎年のように母校・北大を訪れるというが、「お姿を見るとみんな集まってきます。私のように専門分野の違う者やそれぞれ学生も、まったく分け隔てなく楽しく科学談義ができるのです」。

昨年、北大理学部は2030年に迎える創立100年のカウントダウン企画として

柳町博士にインタビューをした。その聞き手は黒岩教授だった。医学や農学のような“役立つゴール”が明確な研究ではなく、自然の解明を目的とした理学の研究者として、「まわりから何と思われようと自分の好きなことを追いつけなさい」という柳町博士のメッセージには励まされる思いだったという。

#### 深い知識と洞察力

柳町博士は北大インタビューで「嫌いなことはほんの1時間でも疲れてしまうが、好きなことならばずっといられる」とも語る。そんな柳町博士について、「とにかく、熱量がすごい。研究



「まわりから何と思われようと自分の好きなことを追いつけなさい」

2022年7月に北海道大学理学部で黒岩教授と。  
(北海道大学 CoSTEP 提供)

のこと以外は考えていないのではないかな」と話すのは1999年から2年半にわたって柳町博士の研究室に留学していた国立成育医療研究センター研究所の阿久津英憲・再生医療センター長だ。

当時は今のように論文をデータとしてパソコンに保存する習慣はなく、コピーや簡易製本した別刷など、紙の形で持っていた。「研究のことで何か先生に相談すると『ああ、それね』とキャビネットを開けるのです。びっくり論文が詰まっているのに、すすすつと探して『これだ』と読むべき論文を渡して下さるのです。ものの数秒でした」。

柳町博士の論文の読み込み具合につ

いては、研究分野が近く、共同研究の経験も多い大阪大学名誉教授の岡部勝博士も真っ先に話題にした。柳町博士のことを親しみを込めてヤナ先生と呼ぶ岡部博士は「ヤナ先生は関連するめばしい論文はたいがい読んでいて、論文どうしの整合性なども全部、頭の中に整理された状態に入っている」という。「だから、洞察力がすごい。ヤナ先生が『こうではないか』ということはたいてい正しい」。

どんな実験も失敗はつきもので、むしろすんなり成功することの方が少ない。とくに、柳町博士の研究室では独自性が高く結果も予測しにくい実験が多いので、失敗が続くと「もともと無理なのでは」と不安になるはずだ。だが、「膨大な知識から来る洞察力をもとにヤナ先生が提示したテーマには実験する人に全身全霊を打ち込ませる不思議な力があるのです」と岡部博士。だから、失敗にくじけず、何か見落としがあるのではないかと、改善点があるはずだと、成功を信じて続けることができるのではないかと。

#### 哺乳類の受精を知りたい

体外受精も顕微授精も、不妊治療の話の中で耳にすることが多い。だが、柳町博士がこれらに取り組んだのは、受精という現象を知りたいという探究心からだ。哺乳類の受精は雌の体内で起きるので、実験どころか観察さえ難しい。私たち人間を含めた哺乳類での受精を知りたいければ、まずは培養皿の中で受精を観察できるようにする技術を確認しなければならない。

1950年代や60年代にこのように考えて哺乳類の体外受精に取り組んでいたのは柳町博士や柳町博士が師事していた米国ウースター実験生物学研究所のチャン(M. C. Chang)博士だけではない。体外受精の研究は18世紀から行われ、1950年代にはウサギで“できた”と記述された論文は複数あった。ただ岡

部博士は「できたと言ってあっても受精卵の写像が示されていなかったり、今のスタンダードからすると物足りないものでした」と語る。チャン博士の1959年のウサギでの体外受精の論文が最初の成功例と言われているが、これも文字だけの論文だという。柳町博士の1963年のハムスターでの体外受精の論文で初めて齧歯類でも体外受精が可能で「追試が容易になった」と岡部博士。

体外受精が可能になったことで、哺乳類の受精を観察・実験することが可能になった。新しい研究分野が誕生したと言ってもよい。

だが、体外受精の技術がもっとも直接的に影響を及ぼしたのはやはり不妊治療だろう。1978年には英国で世界初の体外受精による赤ちゃんが誕生する。医療現場での実用まで10数年というのは、今日的に見ても早い。

体外受精は、卵管に問題があつてうまく排卵ができないタイプの不妊症に大きな効果を発揮した。しかし、不妊症の原因はこれだけではない。精子が極端に少なかったり、精子の運動能力が低かったりすることもある。卵子を包む透明帯という層が硬すぎて精子が進めないこともある。こうした原因での不妊症への解決法が、体外受精の広まりとともに求められるようになった。そして、その解決法も柳町博士のチームから出ていた。精子を直接卵子に注入する顕微授精だ。

柳町博士とその研究室にいた上原剛博士は、1976年にハムスターで顕微授精を成功させていたのだ。

### 現実性の高い顕微授精を目指して

受精卵(胚)は数回の分裂を繰り返して発生する。胚を母体に移植して順調に進めば、着床・妊娠を経て赤ちゃん誕生となる。しかし、当時はハムスターの受精卵を培養する技術がまだ確立しておらず、顕微授精後に1回の分裂はしても“その後”が続かなかった。

1988年には近畿大学チームがウサギで、1990年には鹿児島大学チームがウシで顕微授精から子を得ているが、成功率は低かった。人への臨床応用も1992年に行われたが、顕微授精の基礎研究データが不足していることは明らかだった。顕微授精後に産子まで至る、基礎研究のしやすい実験動物での成功が求められていたのだ。

1993年に福島県立医科大学産婦人科から柳町博士のもとに留学した木村康之博士に与えられた課題は「顕微授精で産子を得ること」。マウスは体外受精で得た胚の培養方法が確立し、子マウスも生まれていたが、顕微授精の成功例



「何ができるかは、何を思い描けるか  
よってのみ決まる」

木村博士が感銘を受けたという柳町博士の言葉。  
(1995年1月撮影。木村博士提供)

はなかった。木村博士はこれに挑んだ。予想通り、簡単ではなかった。ハムスターと同じ方法でマウスの顕微授精をすると多くの卵子は死滅し、生き残った場合でも受精には至らなかった。一日中、顕微授精を繰り返しても受精卵が得られるのはせいぜい数日に1個程度。これでは基礎研究の方法としては使えない。何度も失敗を繰り返した後、同時期に柳町博士のもとに留学していたポーランドの研究者との会話がきっかけで、木村博士は「実は卵子の膜に孔が開いていないのではないかと気づく。挿入できたと思った例も、卵子の細胞膜がくぼむように変形して精子

を包んでいるだけで、卵子の中には入っていないのではないかと——こう考えると、それまでの失敗例に説明が見つかる。マウスでの顕微授精の成功には、柔軟性がありすぎて孔の開きにくい卵子の膜に確実に孔を開け、かつ卵子を死滅させない方法を見つける必要があった。

卵子に確実に孔を開ける方法を探していた木村博士に、柳町博士が勧めたのが、ピエゾ電子素子を使った装置だった。これを使うと、非常に微細な動きでクックッとガラス針を進められるようになる。この装置を使いながら試行錯誤と改良を重ね、顕微授精が難しいとされたマウスでも効率よく子マウスまで到達できる技術「ピエゾ顕微授精」が誕生した。

### 精子の隠れた能力を知りたい

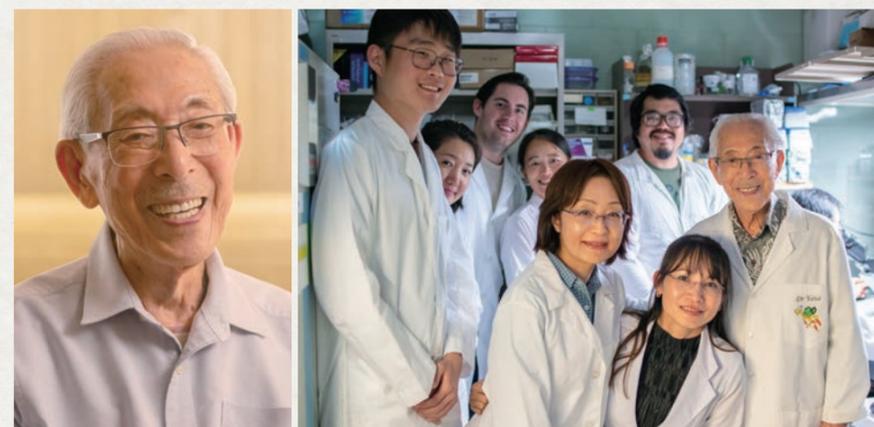
マウスでも確実に顕微授精ができるようになり、基礎研究は大いに進んだ。柳町博士は次々と新しい実験アイデアを出してきたという。その中には常識にとらわれていては思いつかないようなものもあった。たとえば、精子になる前の「精母細胞」を卵子に注入するという実験。精子になる細胞が成熟段階のどのタイミングで、卵子と受精して産子となる能力を得るのかを確かめる一連の実験のなかの1つだった。

マウスの細胞には遺伝情報を書いた染色体が40本ある。これは父と母から20本ずつ受け継いだものだ。精子になる細胞の染色体数も最初は40本だが、途中で20本になって受精に備える。柳町博士が注入を木村博士に持ちかけた二次精母細胞は、まだ20本が2セットある状態だ。「染色体が3セットある異常な受精卵ができるだけだろう」と木村博士は考えたそうだ。だが実際にやってみたら顕微授精後に卵子から精母細胞由来の1セット分が排除され、子マウス誕生に至った。凍結乾燥させた精子を顕微授精するというアイデアもあった。これは後に若山照彦博士の研究で

子マウスが得られている。「柳町先生は成功するとわかってらしたのではないかと思います」と木村博士は言う。岡部博士の「ヤナ先生の言うことはたいてい正しい」に通じるエピソードだ。

発想の自由さ、大胆さはどこから来るのだろうか。黒岩教授も岡部博士も「子どもがもつ『なぜ』の気持ちを先生はずっと持ち続けている」と異口同音に語る。

阿久津博士は「受精の謎、精子の謎というように、興味の範囲が大きいのです。専門家になると、つい『何とか反応での何々タンパク質が……』と狭くなりがちで、実際に論文ではそのレベルにまで落とし込むのですが、先生の中でそれはあくまでも大きな現象の中のごく一部のまなものです」と補足する。さらに岡部博士は「知識も関心も広いから、誰と話しても興味の重なるところがあって、互いに刺激を得られる」とも話す。生物学の基礎



引退後もハワイ大学にオフィスを持ち、95歳になった今も知的好奇心の赴くままに研究を続けている。(2023年7月撮影)

研究者も不妊治療の臨床医も、さまざまな分野の人が柳町博士と語り、学びを得てきた。

博士自身は自分はあくまでも基礎研究者と考えている。それでも今回の京都賞の先端技術部門(バイオテクノロジー及びメディカルテクノロジー)を受賞したことについて次のように語る。冒頭にも掲げたが全文を再掲する。

「顕微鏡下での人工授精は、精子と卵

子の『隠れた』能力を探る手法の一つでした。ずっと後になってから、顕微鏡下で精子を卵子に注入することが、男性不妊症に対して効果的な場合があるということに臨床医たちが気がきました。私は臨床研究には直接関与することはめったにありませんでしたが、私たちの研究に端を発して、不妊に悩む多くのカップルが喜びに恵まれたことは大変うれしく思います」

(PR企画：日経サイエンス、取材/執筆：訖摩雅子)



## 第38回(2023)京都賞記念講演会

京都賞受賞者による記念講演会を京都で開催します。受賞者の功績だけでなく、その人生観や人柄にも触れられる講演会です。その分野で世界の最高峰にある受賞者がエピソードを交えながら聴衆に語ります。

2023年11月11日(土) 13:00~16:00 入場無料/要事前申込  
会場：国立京都国際会館 定員1,500名(先着順)  
主催：公益財団法人稲盛財団 \*詳しくは京都賞ウェブサイトをご覧ください



前回の記念講演会の様子

### 先端技術部門



#### 柳町隆造

生殖生物学者  
ハワイ大学名誉教授  
1928年生まれ

#### 受精メカニズムの解明と 顕微授精技術確立への貢献

哺乳動物において、体外受精の方法を確立して受精現象の詳細な解析を進め、さらに精子を卵細胞質に直接顕微注入する卵細胞質内精子注入法の開発と技術革新を行って顕微授精技術を確立し、現代社会において重要な生殖補助技術の展開に基礎研究と技術開発の両面で大きく貢献した。

### 基礎科学部門



#### エリオット・H・リーブ

数学者・物理学者  
プリンストン大学名誉教授  
1932年生まれ

#### 多体系の物理学をベースにした、 物理学・化学・量子情報科学における 先駆的な数学的研究

量子物理学を中心とした数多くの業績を通して、物理学、化学、量子情報科学など広範な分野における数理的な研究の基盤を確立し、さらに、数学の解析学の分野でも大きな貢献をした。現代の数理科学における巨人の一人である。

### 思想・芸術部門



#### ナリニ・マラーニ

美術家  
1946年生まれ

#### 揺れ動く歴史を生きる経験に基づき、声なき者の声を届ける表現を開拓し、美術の「脱中心化」に非欧米圏から貢献した美術家

親しみやすい形式と多様な媒体を用いた夢幻的な空間を創出し、抑圧に苦しむ「声なき者の声」を多くの人々に届ける表現を開拓してきた。非欧米圏の美術家として、世界的に活動し続け、欧米を中心に作られた従来の美術観を見直す潮流に大きく貢献した。