

## 私の研究足跡と若い研究者へのアドバイス

### -補助受精の開拓者としての証言-

ハワイ大学医学部名誉教授 柳町隆造

講演者略歴：1952年北海道大学理学部卒業。1960年米国 Worcester 実験生物学研究所研究員。1964年北海道大学研究生。1966年ハワイ大学医学部助教授・准教授を経て1974年同・教授。1996年国際生物学賞、1994年 Marshall Medal、1998年 Distinguished Andrologist Award、1999年 Carl G. Hartman Award、2000年国際胚移植学会 Pioneer Award 受賞。2001年全米科学アカデミー会員。2006年ハワイ大学医学部名誉教授。

ご紹介ありがとうございました。高名な順天堂大学でこういう形で皆さんにお会いできることをたいへん光栄に思っております。私は1960年に初めてアメリカに参りました。その後、二年間だけ日本に戻りましたが、あっという間にアメリカ在住が日本で暮らした期間より長くなってしまいました。1年半ほど前にリタイヤしましたが、自分で手を使うことが好きなものですから、今出来ることだけでも、とってまだ仕事は続けております。研究の第一線のことは荒木先生たちに聞けばいいと思いますので、この講演ではタイトルにも示しましたが、これまで哺乳動物の受精について長年研究を行ってきましたので、そのいくつかをご紹介しますと思います。その過程で、自分で思いついたことや学んだことを若い皆様にお話したいと思います。

もともと私は北大理学部で生物学を研究した者です。私自身は医師ではなく、また医学の利用を考えて研究を始めたわけではないのですが、いつの間にか私たちが行った基礎的な研究の幾つかが臨床にも間接的に利用される様になりました。

この写真（#1）は札幌から車で50分位のところにある、忍路と言う小さな漁村です。昔は鰯で賑わった非常に景色の良いところです。そこに丁度100年前に建てられた北海道大学の臨海実験所の一つがあります（#2）。古いですが、今でもなかなかしっかりした建物で、ここで私は理学部学生の一年のときに、



Oshoro, Hokkaido (50km from Sapporo)

#1

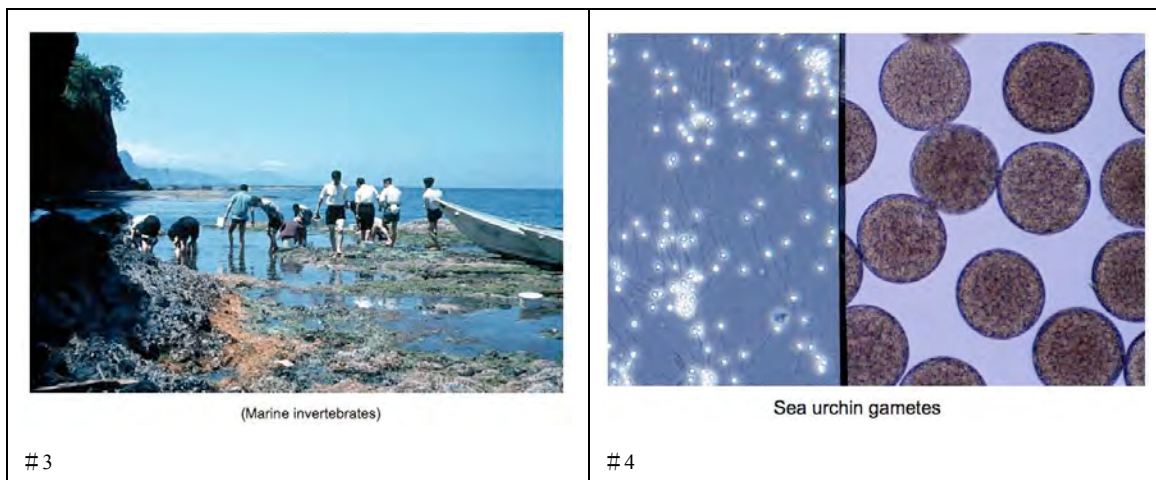


Oshoro Marine Laboratory

(Green algae)

#2

初めて臨海実習をしました。私はそのころまで動物といえば昆虫などの陸のものには親しみ深かったのですが、ここで初めて海の生物を沢山見ました。



海の生物は、陸上の生物と違って非常に種類が多くて、原生動物から魚までバラエティーに富んでおりビックリしました。干潮時の磯で色々な生物を採取し（#3）、それを臨海実験所に持って行って詳しく観察し、生きている生物を手にとってみました。それまでは、生物を教科書でばかりを見ていたので、本物の海産生物の綺麗さと多様性に驚きました。実習の一つに「ウニの発生」と言うテーマがあり、インストラクターの方が卵子と精子をウニから取り出し、それを混ぜて受精の観察をすることを教えてくれました。これ（#4右）が卵子で直径約  $100\mu\text{m}$ 。ですからヒトの卵子より少し小さく、肉眼でなんとか小さな点として見えます。精子（#4左）は勿論さらにずっと小さいです。これらを混ぜて、顕微鏡で見ると1つの卵子に沢山の精子が群がり、受精が起こり、そして発生が始まるわけです。



この写真（#5）は精子をかけて1分後の卵子です。受精膜が形成されて余計な精子は入れなくなり、1つの精子だけが入って受精が起こる瞬間です。そうして、1時間もしないうちに2-cellになり、それから4-cellになり、半日も経たないうちに、くるくると泳ぐ幼生になります。受精と発生は非常にダイナミックで、教科書では全くわかりません。目の前でどんどん卵割が起こったり、幼生が泳ぎだしたりするのは非常に印象的でした。

私が学生の時は、大学は3年間という旧制でした。その最後の1年間は授業がなく、研

究と研究論文を書くだけのために費やされました。私は発生学を専門にしている助教授の方について卒業論文の研究をしました。そのときに頂いたテーマは「鯨の受精」でした。2年目が終わるのは3月、鯨は4月に産卵するので、2-3月に慌しく準備をして札幌から車で4時間位かかる増毛という漁村に行き、漁師の家に一ヶ月泊めて貰って研究をしました。そのころ北海道では鯨は非常に沢山獲れました。何万トンも取れまして、貨車で石炭を運ぶように鯨を運んだものです。獲れすぎて余ったものは肥料にしていました。ずいぶんもったいないことをしたものです。あまりに乱獲をしたもので鯨は激減してしまいましたが、その当時はふんだんに材料を使い研究をしていました。

The diagram illustrates the separation of somatic and germ cell lines. It shows a series of branching lines representing cell division. The top line, labeled 'Soma', branches out to represent the development of the body. The bottom line, labeled 'Germ cells', remains a single line representing the hereditary line. The text below the diagram reads: "The child does not inherit its character from the parent body, but the germ-cells. As far as heredity is concerned, the body is merely a carrier of germ-cells." (Nussbaum-Weismann-Wilson)

Edmond B. Wilson: Cell in Development and Heredity

#6

学生時代にいろんな本を読んで勉強した中で、最も私に印象的だったものはE.B. Wilsonが書いた名書である「Cell in Development and Heredity」、その中の序文にこんな文章があったんです(#6):「子供は親から形質を受け継ぐのではなく germ cell (生殖細胞) から受け継ぐのである。遺伝に関する限りわれわれの身体は単なる germ cell の運び屋に過ぎない」。

勿論、これに対しては異存のある方もいると思いますが、われわれの正常な生活史の真理を言っていると思います。受精卵が分裂してその殆どのものが体細胞になる(#6)。体細胞は日常の生活に必要な心臓とか脳の細胞ですね。これらのものはいずれ皆死んでし

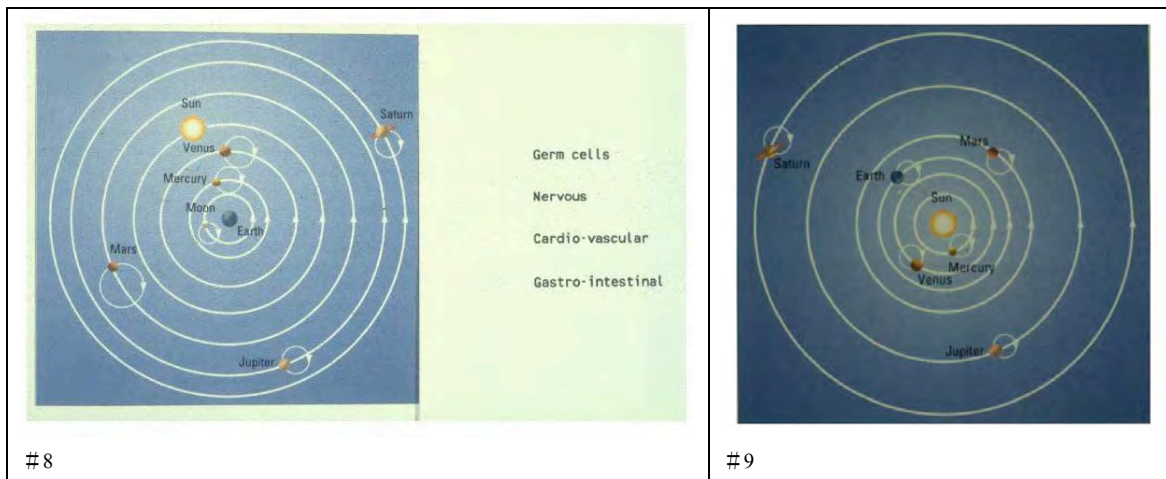
August Weismann (1834-1913)

#7

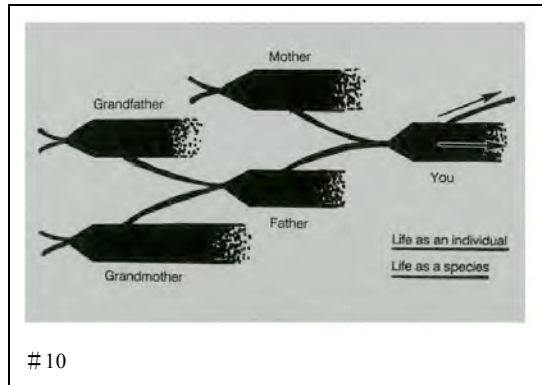
もう運命にある。生命が連続と続くのは germ cell のおかげだというわけですね。私たちは普通「生命」と言うと体細胞のことだけを考えます。体細胞というのは、確かに個人の「生命」に大切ですが、体細胞だけなら種はあっという間に滅びてしまいます。「生命」は二つあるんですね。一つは体細胞の生命。もう一つは germ cell の生命。二つがあって初めて、生物が完全なものであることが出来るのです。

この写真(#7)の左の人物が、germ cell 説の提唱者の A. Weismann という方です。私

がこの考えを知ったときのショックは地動説を知ったときと同じくらいでした。この図（#8）はコペルニクスの以前の宇宙の概念です。中心に地球があつて地球の周りを太陽が回っていると言う概念ですね。それまで、私も心臓と脳などがヒトの体の中心にあつて、germ cell も含めてその他の細胞はその外側をまわっているように思っていました。Weismann の説を知ってからは、この右の図（#9）の太陽のように germ cell が真ん中に来ました。まあ、一種の妄想に取り憑かれたようなものです。これがその後の私の研究生活の原動力になりました。



この図（#10）を見て下さい。あなたは急にぽつんと生まれてきたのではなく、お父さんとお母さんの germ cell を通して遺伝情報を受け継いでいます。お父さんもお母さんも、祖父祖母から遺伝情報を受け継いでいるわけです。われわれ個々の身体はいずれは分解して絶えるけれども、ヒトという種の生命が連綿と続くのはこのように germ-cell があるからです。



この絵（#11）は1880年のフランスのパリです。ここに沢山の人が描かれていますが、この人達はもう誰もこの世に存在していません。Germ cell がなければ今のパリはコンクリートだけの街になっている筈です。これは当たり前のことですが、われわれはいつも忘れてのことです。

さて私は 1952 年に北大を卒業し  
ましてアメリカに渡る 1960 年までに  
何をしたかという、前半は魚（鮭・  
鯿）の受精の研究、後半は寄生性の  
フジツボ（甲殻類）の性とライフサ  
イクルの研究をしました。この寄生  
性のフジツボ（*Rhizocephala*）、これほ  
ど人の役に立たない生物も珍しいの  
ですが、生物学的には極端に面白い  
ものでした。幼生の時にはちゃんと  
足も筋肉も目もあって泳ぎ回るので  
すが、宿主のカニやエビに寄生する

とき、体の一部の細胞を宿主に打ち込みます。それが増殖して宿主の身体の外に出てきた  
ときには殆ど卵巣だけになっています。腸や足や目はなく、殆ど **germ cell** だけになってい  
ます。それまで、この動物は雌雄同体といわれていました。確かに成体を観ると卵巣に埋  
まって小さな精巣があるので雌雄同体と思われて当然です。ところが私が調べたところによ  
ると、この精巣は実は寄生性の雄だったのです。雌の方には少しの筋肉や神経があるの  
ですが、雄の方は精巣だけというより精子形成細胞だけになる非常に極端に変わった生物  
です。自分で動く必要もなく、食物を自分でとる必要がなくなると（寄生で）残るものは  
生殖細胞だけという訳です。

このように魚類や甲殻類の研究をしたものですから、学位をとったら今でいう水産養殖  
の研究や教育に係わりたいと思いました。でもその当時は、就職口を自分で探すことがま  
ず出来ない時代でした。公募と言うのはまるっきり無かったし、大学の数も非常に少ない。  
教授が世話をしてくれた唯一の職業は高等学校の教諭でした。1 年間、常勤で高等学校に勤  
めたのですが、どうしても研究を諦め切れな。このまま日本にいては教師で終わってしま  
うと思いました。教諭は勿論社会にとって非常に大事な職業です。私のいた高校は札幌  
の進学校の中でトップの一つでしたが、どうも身が入らない。金八先生のような先生にはと  
てもなれそうにない。このままでは生徒にも悪いし自分が研究者になるのを諦めきれなか  
ったので 1 年で辞めました。研究のできる就職は日本では無いと思いました。受精とか発  
生の研究に興味があったので、では他の人と違うことをやってみようと思いました。私は  
ちょっと偏屈な男ですから。ふと考えました。（ヒトを含めた）哺乳動物の受精とか発生は  
あまり研究されていない、しかし、いずれこういう分野の研究の重要性が認められる時が  
来るのではないかと。ところが当時、哺乳動物の受精・発生を研究している人は世  
界中でもあまりいませんでした。その中で代表的な人はイギリスの Austin、アメリカの

**1953-1960**

**Fish (Fertilization and development)**

**Parasitic cirripeds (Life cycle)**

**1960**

**Mammal (Fertilization and development)**

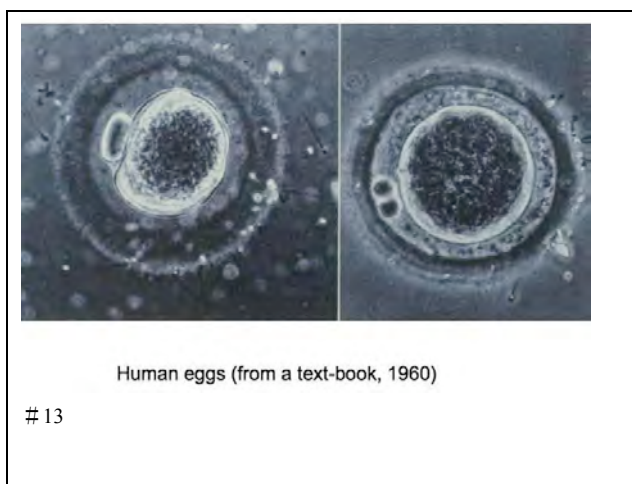
Austin (England)	Chang (USA)	Thibault (France)
---------------------	----------------	----------------------

# 12

Chang、フランスの Thibault の 3 人で、彼らは非常に活発に色々な動物を使って研究していました。ヒトの受精・発生は殆ど誰も研究をしていませんでした。それで、私も若くて勇気があったもんですから Ph.D. を取る一年前に、M.C. Chang に手紙を書きました。なぜ Chang を選んだかという、この人だけが観察だけでなく、いろいろ実験をやっていたんですね。画期的なことをやっていた。彼に、『もうすぐ私は Ph.D. を取る。今まで魚などの研究をしていたが、Ph.D. を取ったあとで哺乳動物の受精や発生の研究を始めたい。あなたのところで postdoctoral fellow になれるか?』と手紙を書きました。当時、e-mail はないので、2 ヶ月以上経ってから返事がきました。今までした研究の論文別刷を送って来い、というわけです。別刷を送るとまた 1 ヶ月ほどして返事がきました。来てよろしいと。驚きましたね、全く期待してなかったのです。

後日、彼が亡くなる数年前に、ハワイに奥様と来られました。その時に一緒にハワイ島などを旅行しました。前から不思議に思っていたので、その時に彼に聞いてみました。私は哺乳動物のことをまったく研究したことがないのでどうして post doc として雇ってくださったのかと。Dr. Chang は "Well. . . . You did a good work with fish." と言いました。私からの手紙を読んだとき、私のした魚の研究なんかまったく興味がないと彼が思ったのなら、今日、私がここに立っていることはなかったと思います。彼は一種のギャンブリングをしてくれたわけです。Dr. Chang は中国の大学を出て、イギリスの Cambridge に行つて学位 (Ph.D.) を取り、その Cambridge に行っている間に、日中戦争が勃発し帰りに帰れなくなりました。これは後で人から聞いたのですが、彼のお父さんや親戚は日本軍によって大変ひどい目にあっていらしいのですが、そのことについては一言も言いませんでした。彼は私に言いました。日本人が悪いわけではない、戦争が悪いのだ、と。私は、彼の研究室に行つた最初の日本人ですが、非常に公平に扱っていただきました。私の後に 15 人位の日本人が次々に行きまして、帰国されてから日本の生殖生物学の発展に大いに貢献されました。私の選択は正しかったと思っていますが、ともかくこうして Chang のところで初めて哺乳動物の受精の研究を始めました。

この写真 (#13) は、私が哺乳動物の受精の研究を始めた頃、ヒトの卵子の写真として産婦人科の教科書に載っていたものです。明らかに死んだ卵子ですが、当時は死んでいるのか生きているのか、大抵の人が分からない様な状態でした。婦人科の先生達も卵子や精子の事、おそらく講義で聞いたことがなかったのでしょうか。ヒトの生命は、妊娠中ま

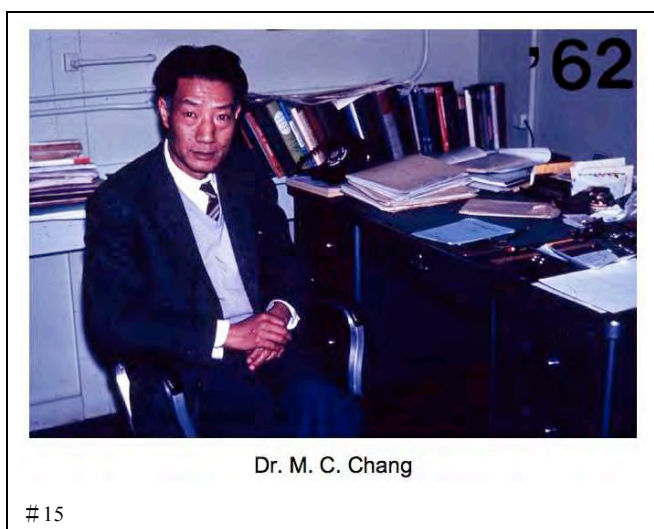


たは新生児から始まると考える時代でした。



間、研究もしましたが、もうアメリカに来ることもなかりうと、週末になると1-2泊でよく New England 地方を車で旅行しました。

Dr. Chang は私に直接こうしろ、ああしろとは言いませんでした。彼の後ろ姿をみていろいろなことを学びました。Dr. Chang は当時 50 代半ばでしたが、自分の手で実験していました。それを見ながら、研究者の態度というものを学びまして、今考えますとこの 4 年間でその後の私の研究生活の礎盤になったと思います。



です。"OK"と返事して、それ以後今でもアメリカでは皆に Yana と呼ばれています。

Dr. Chang は 研究テーマの説明をしてから私に言いました。

"Yana, There are 5 working days a week. You must use 3 days for this project. You may use the remaining 2 days for what you want to do."

3日は bread & butter の為に、あとの2日は何をやっても良い、という訳です。

## 5days / wk

#16

Dr. Chang の研究態度をみて学んだことは、「簡単な重要な疑問」を提出する。実験はその疑問を解決するためになるべく単刀直入なことをやる。

"Ask a simple, important question" というのは大事ですね。つまらない質問をすると答えもつまらなくなります。何が

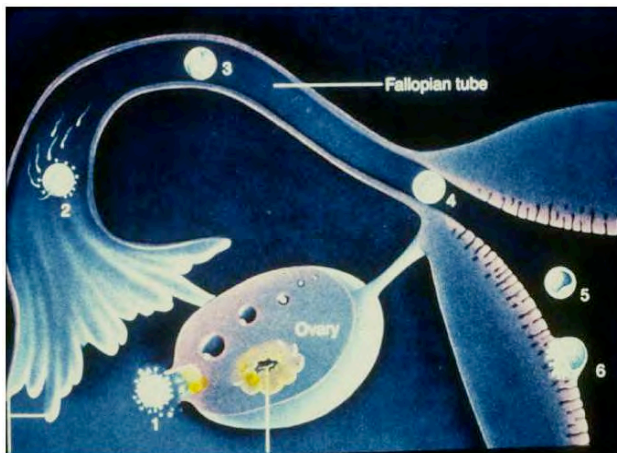
本質かということのをたえず考える。それが大事なことだ、ということを知りました。

考えてみれば、たまに土曜日に仕事をすれば週に3日自分の好きな研究が出来る。要するに随分自由を Dr. Chang は与えてくれたわけです。今、考えてみるとこの4年間で一番いい仕事（後に残った仕事）は自由の日にしたものでした。

**"Ask a simple question, then design the experiments to solve it as directly as possible."**

#17

哺乳動物の卵子と精子の融合、つまり受精の瞬間を見るには、卵子と精子を体外で混ぜ顕微鏡の下で見なければできない、と私も思っていました。In vitro fertilization (IVF:体外受精) というわけです。一方、私より2つ年上のイギリスの Edwards は、この技術が不妊の治療に使えると思ったんでしょうね。彼は IVF を医療に持って行きましたが、私は IVF をあくまで受精のプロセスを知る為の方法として使いました。

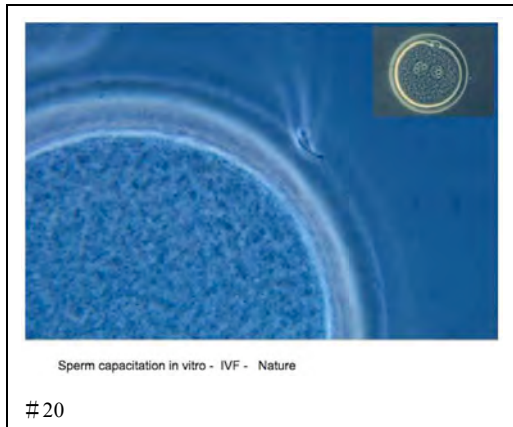


#18

## In vitro fertilization (IVF)

#19



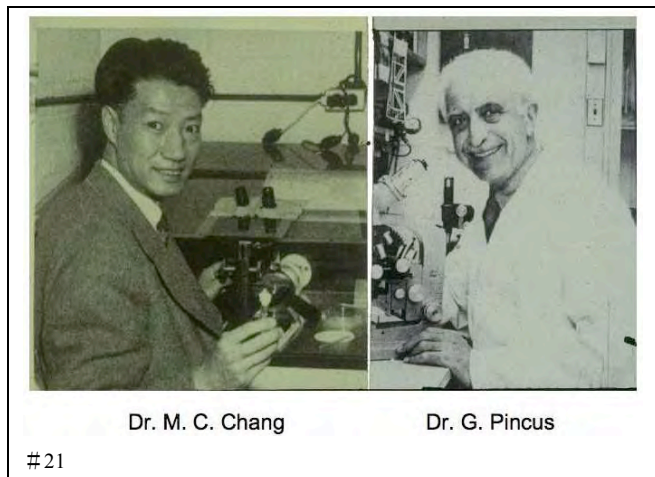


これ (#20) はハムスターの卵です。直径  $80\mu\text{m}$  でヒトの卵子より少し小さいです。一個の精子が卵の中に入ろうとしています。Dr. Chang と Dr. Austin は 1952 年に、哺乳動物の精子は雄の体から出た時点では受精能力は無く、雌の体の中で何時間かいるときに何かが起こって初めて受精能力が出る、それを精子の "capacitation" と名付けました。後で分かったことですが、これは精子の原形質膜の物理化学的な変化なんです。その当時は

何も分かりませんでした。当時、研究者は皆 capacitation は雌の体の中でしか起きない、*in vitro* では不可能だと考えていました。私はハムスターを使い、培養液の条件さえ良ければ精子の capacitation は *in vitro* でもできるのだということ知り、*Nature* に短い論文を発表しました。当時の *Nature* は今と違い簡単に通る雑誌でした。Dr. Chang の名前がついていたせいかもしれませんが。

この小さな写真 (#20 右上) は IVF で受精したハムスター卵子です。当時、ヒトの体外受精の研究をしていた Edwards たちは、失敗ばかりしてがっかりしていましたが、私らのこの研究を知って、ヒトの精子も *in vitro* capacitation は出来そうだと encourage されたようです。

この写真 (#21) は若いとき(30 歳代)の Dr. M.C. Chang (左) と Dr. Pincus (右 : 60 歳代) です。Dr. Pincus は Harvard 大学の助教授であった時、"哺乳動物の卵子" という本を著したこの分野のパイオニアでした。彼は Harvard を去って Worcester Foundation を設立し、哺乳動物の卵子の研究を Chang に任せ、自分はホルモンについての研究を始めました。皆さん、経口避妊薬を



ご存じですか？ ご婦人が妊娠すると卵巣からプロゲステロンが出て、次の排卵が抑えられるのです。それに目を付けて人造のプロゲステロンを婦人に飲ませると排卵が抑えられると確かめました。今でもその原理を応用した経口避妊薬は、現在でも一番良い避妊薬とされています。40 年以上前のことです。彼は経口避妊薬のpatentを取りませんでした。今ならすぐpatentにしてしまうのですが、彼はあくまで純粋な基礎科学者だったのです。彼は皆が利用すればそれでよいと考えたのです。

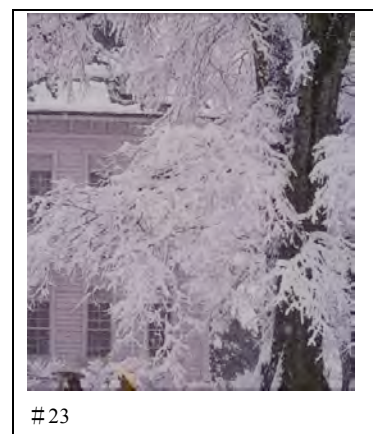
Dr. Pincus (Ph.D.)は Dr. Rock (M.D.)と協力しました。大きな発見は Ph.D.と M.D.が協力しあった結果であることが多く、ヒト IVF も Ph.D. (Dr. Edwards).と M.D. (Dr. Steptoe) が一緒に開発しました。Ph.D.と M.D.が協力すると 1+1=2 でなく、3 にも 4 にもなります。

Dr. Chang はパーティーが好きで、よく自宅でパーティーをしました (#22)。4 年の滞在を経て日本に帰る前に、私も真似をして私がホストでパーティーを開きました。そのときに Dr. Chang と Dr. Pincus 夫妻も招びました。Dr. Chang は来てくれたのですが、Dr. Pincus は来ませんでした。まあ、忙しいからだろうと思っていたのですが、1 週間も経たないうちに彼は私のことを呼びまして、



"Yana、申し訳ない。実はパーティーに招ばれていたのに忘れていた。それでこの週末にお前の奥さんと二人で私の家においで" と誘われました。私たち二人だけのために、彼の家で正式なディナーに招待してもらい、家の中も見せてもらって非常に感激しました。そのとき私は一介の **postdoctoral fellow** だったので、彼と奥様の好意が非常に嬉しかった。私も彼の歳になったときに、自分の歳に関係なく若い人たちと対等に付き合うことが大事である、と胆に銘じました。なかなか実際には難しいことではありますが・・・。そんなことも学びました。

日本に帰ったのが 11 月で、雪の北海道です (#23)。実は助教授のポストがあると教授が言ったので喜んで帰ったのですが、着いてから教授の部屋を訪ねると、『やあ、帰ってきたか。実は手紙を書いた後にもう 1 人候補が出て、なかなか教授会で決まらない。投票でお前は負けた』と言われました。幸い、アメリカの **Lalor Foundation** から一年につき 6000 ドルの研究費をもらっていたので 2 年間は日本で給料なしで大丈夫だったんです。あの当時、6000 ドルは日本では大金で、チェックを持って銀行に預金したら、後で支店長が私の家にお菓子をもってお礼にきたくらいです。でも、その 2 年が終わったらどうしよう・・・と思っていたのですが、アメリカ滞在中に知り合った **Vanderbilt** 大学の産婦人科の教授で **Dr. Noyes** (この人も IVF のパイオニア) から、『私はこれからハワイ大学に新しい **medical school** を立ち上げに行く。お前も来ないか』と手紙をもらいました。それは 1965 年のことでした。

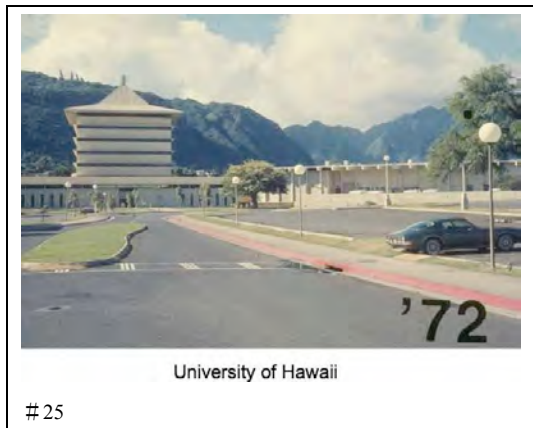




#24

皆は私がハワイに行くというと、おそらく柳町はこういうこと（#24）のようになるのではないかと。実際、ハワイの海は大変綺麗でしたので、最初の一年はしょっちゅう海に行っていたのです。そのうち飽きてしまい、猛烈に研究を始めました。

この建物（#25 左）は Hawaii 大学の Medical School の建物で、これができるまでは、その右手前の倉庫の様な平屋の建物で研究していました。移るのが面倒くさいので、ずっとそこにいました。荒木先生が私を訪問に来られた時は、まだそこにいた筈です。窓はないだけ外の景色に惑わされることがないので、私は全く構いませんでした。優秀な若い人が次々と来てくれ、一緒に楽しく（私は）研究しました（#26：1996年頃の写真です）。

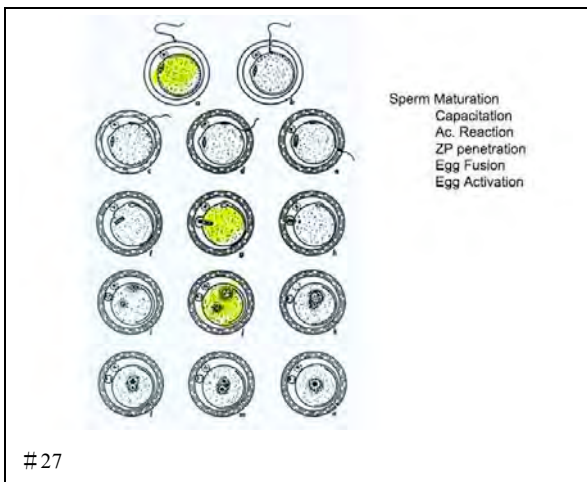


#25



#26

これ（#27）は、齧歯類の受精の始まりから終わりまでを示した図です。Capacitation した精子は卵膜を通して卵子に融合します。卵は活性化されて減数分裂を完了します。二つの前核（一つは精子由来、一つは卵子由来）が形成され、融合して受精の終わりです。これは、とり



#27

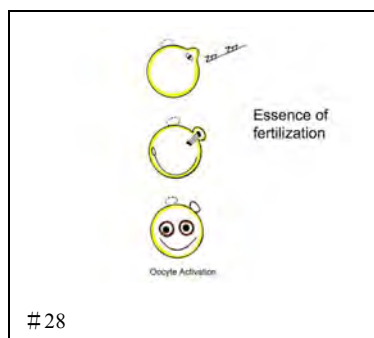
もなおさず発生の始まりです。私たちは精子の capacitation する過程、卵膜を通過する過程等々、受精に関するあらゆることを無我夢中で研究しました。

私がハワイ大学で助教授になった（独立した）のは38歳のときで、他の人よりスタートは遅かったですね。それまではいらしていました。他人がどんどん就職をしているとき、私は万年研究生でしたので、もし独立できたら一生懸命やろうといつも

想っていました。ハワイ大学では、皆さんに "workaholic" といわれましたが、そんなことは構いませんでした。不思議なもので、嫌なことをやっていると一時間でも一日でも非常に長く感じられ、しかも疲れます。ところが好きなことをやっていると、例え寝なくても疲れませんか。これは不思議なことです。あっという間に 40 年が過ぎ去りました。

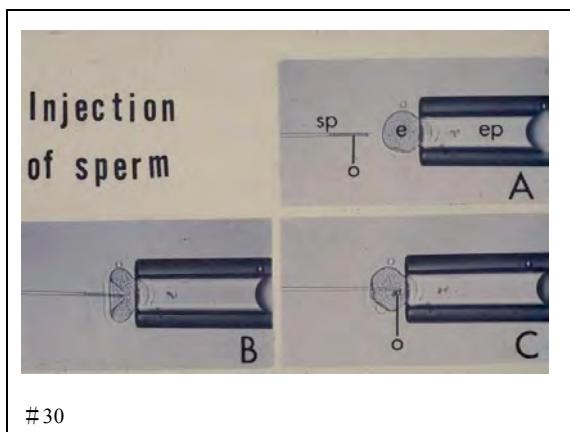
皆さんは私の人生が順調だったと思っておられるかもしれませんが、それは大間違いです。若いとき、私はあっちにいたり、こっちにいたり、失望したり。でも、今考えるとそれは返って良かったですね。全て思うように順調にいとってると、年取ってから難しいことに初めて遭ったら非常に苦しいと思います。若いときに、なかなか思い通りにならないことを沢山経験している人は後で強くなります。若い時、みんな夢に燃えている。結構なことです。しかし青春に悩みはつきものです。少なくとも私は「私の青春はこれからどうなるんだろう・・・」とお先真っ暗でした。人間は悩んでいる時に、人生の糧を集める。順調にいとってるときは返って進歩がない。皆さんも今、なかなか思うようにならないと悩んでいるかもしれませんが、私の経験から言うとそれは後からきっとあなたの役に立ちます。話が脱線しましたね。

私は時々研究の行き詰まりを経験しました。例えば、長年していたアクロソーム反応の研究が行き詰まってしまいました。そのときふっと、いったい受精で一番大事な物は何だろう、ということを考えました。受精の **essence** は何だろうという訳です。これ (#28) はマンガです。ズーザー寝ている未受精卵 (トップ) に精子が入ると、卵が活性化されて二番目の絵のようになります。精子の尾は細胞質内に残り、2-3 時間で一番下の絵の様になります。Happy face に見えませんか？私たちの人生はこのような Happy face から始まっています。「目」の一つは卵子の核から、他の一つは精子から出来たものです。二つが融合して、次の世代の 2n の細胞 (受精卵) が出来るわけです。この二つの核の合体が、受精の中で一番大事な事ではなかろうか、と考えました。

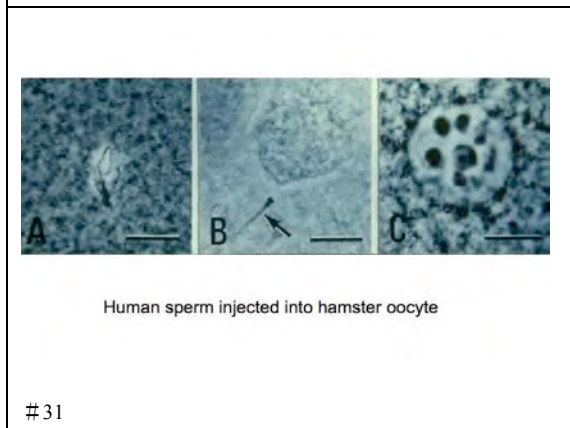


それで、精子が受精能力を持つのは **capacitation** が終わってからだろうか、その前からなのか・・・と考えました。精巣の中で精子が出来ます。その時の核はどうなっているのだろうか？精巣の中で、造られたばかりの精子は形こそ出来ているけれど、発生に与える能力はないかもしれない。では、そのような精子を直接卵子に入れたらどうなるだろうか、と考えました。この写真 (#29) は上原剛 (ツヨシ) 先生です。

彼は沖縄生まれの人で、名古屋大学の大学院にいたときウニの卵でいろんな顕微操作をしてたんです。それで彼にハワイに来てもらい、一つの精子を一つの卵子に注入する実験を始めてもらいました。当時、倒立顕微鏡はありません。この写真（#29）にあるのは普通の顕微鏡です。針を右に動かすと、顕微鏡の視野では針は左に動き、全て逆になって大変です。とにかく彼は苦勞して、一つの精子を一つの卵子に入れることに成功しました。1975年のことでした。



#30

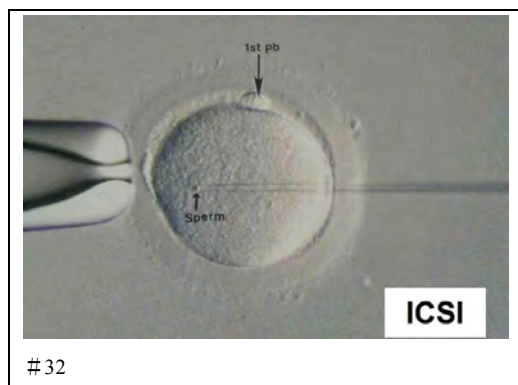


#31

これ（#30）は、ハムスターの卵子に一個の精子を入れるところです。今からみると非常に原始的な方法ですが、この方法を使って、色々な実験を行いました。下の写真（#31）は、ハムスターの卵子にヒトの精子を入れたものです。ハムスターの卵子と精子で綺麗に顕微鏡下で受精したので、ヒトの精子とハムスターの卵子の組み合わせではどうだということ、手元にあったヒトの凍結乾燥した精子を注入してみました。驚いたことに、非常に綺麗な前核形成が起きました（#31C）。どうも種特異性は卵の中にはないらしい。未熟な精巣精子をつかっても前核形成は起きました。それらの研究結果を専門雑誌に発表しました。当時私は、これは前核形成の分析に非常にいい方法と思っていたのですが、他の研究者からは笑われたものです。

"Yana 達はクレージーだ。精子は黙っていても卵に入っていくのになぜこんなことをやるのか" と。しかし私たちは受精過程の分析の方法として、いいものと思っていました。

ごく少数の人たちは、この方法を基礎研究に使いましたが、20年経ってからこの方法がヒトの不妊治療に利用できることが分かりました。これ（#32）はヒトの卵子への顕微授精 (intracytoplasmic sperm injection: ICSI) です。長い間、不妊のカップルがいると、その責任は90%女性のファクターだと言われていました。が、調べてみると女性も男性も責任はほぼ半々なんですね。精



子の数が非常に少なかったり、運動が悪かったり、或いは卵膜が非常に硬かったりすると、精子と卵子の合体（受精）が起こりません。そういう場合には、精子を直接卵子の中に入れてやればよいわけです。この方法（ICSI）で男性不妊症の多くが解決されます。

この子（#33）は、このカップルの間に生まれました。このカップルは、IVF をいくらやっても子供が出来なかったんですが、ICSI のおかげでこんな可愛い子が出来ました。日本でも今 ICSI は、IVF とともに不妊治療の有力な方法として使われています。こういう方法を使うと奇形児を多く作るのではないか、という懸念があるようですが、そういうことはないようです。IVF や ICSI の初期の段階で、早く子供が欲しいばかりに多数の受精卵（胚）を婦人に移植し過ぎました。女性は普通、一回に一個排卵して一個の受精卵が着床しますが、IVF などの



際に沢山の卵を移植し双子、三つ子が沢山出来てしまった。双子、三つ子は子宮内でいろいろな障害を起こす可能性が高いのです。現在は IVF や ICSI 後、例え受精卵が沢山できて、一個か二個の卵を移植する様にしています。先天性の異常がある子の頻度も、多産を防げば自然妊娠時の先天異常児の頻度とほぼ同じ位だ、ということが分かってきました。

### 柳町のした研究

1960 →

**Mammalian fertilization**

**Assisted fertilization**

**Cloning**

#34

私が 1960 年以後にしてきた仕事は、哺乳動物の受精のメカニズムの分析でした。ICSI のような assisted fertilization（生殖補助技術）も、もともと受精過程の分析のために発展させたものです。晩年になりまして、哺乳動物のクローニングにも関わってきました。

1997 年にクローン羊 Dolly が報告されました。われわれもまた Dolly のようなものが生まれるとは思っていませんでした。皆、哺乳動物

の成体の体細胞は不可逆に分化していると考えており、若い 2-cell、4-cell の核には全能性があるが、一旦成体の体細胞になったら、もう不可逆的に分化していると思い込んでいました。カエルでも成体の細胞はクローンに使えなかった。ところが Dolly は成体の体細胞核を使って生まれたという。しかし、Dolly は一匹しか生まれませんでした。Dolly を作った Wilmut のグループは、2 匹目を作る事は出来なかったのです。われわれは、もともとクロ

ーンの研究をやっていたわけではないんですが、生殖補助技術で毎日のように顕微授精法で精子を卵子に注入していました。一つの卵子の周りには 5000 個くらい卵丘細胞があります。これは体細胞です。その一個を精子の代わりに卵子に入れてみたら子供が生まれました。最初、その論文を 1997 年 (Dolly の論文が出て 6 ヶ月ほど後) に *Science* に投稿したら、review もされないで掲載を断られました。 "This is not a subject of generally interest." と言うことで。それで *Nature* に再投稿し、暫くして二人のレフリーからコメントが来ました。一人はクローンのことをよく知っている人。もう一人は何の専門家かは知りませんが、「これはどうも怪しい。生まれたマウスはクローンではなく、単為発生したものではないか」と。単為発生であるわけではないんですが、ともかくそんな的はずれなことを言ってきました。原稿は、私たちとこのレフリーの間を行ったり来たりして時間ばかりかかってしまいました。諦めて論文を取り下げようと思っていたら、*Nature* の editor が第 3 のレフリーにわれわれの論文を送りました。それですぐに OK となって掲載になりました。その間にデータはどんどん増えました。初めは 3 匹しかいなかったクローンマウスは、そのころは 3 世代目になっていて、他にもいろいろデータが集まりました。

いい論文に限って苦勞しますね。簡単にスーっと通る論文は大した事ないことが多いです。

Mentor と生徒の関係を、私の経験でお話します。若い皆さんは、教授から研究テーマをもらいますね。研究が一段落したとき、生徒は研究は自分一人でやったという思いがあります。しかし、研究にはテーマ (サブジェクト) がなければ始まりません。そのテーマで研究できたのは教授のおかげです。それは考えなければいけません。私自身もこ

### 指導者 (Mentor) と 生徒 (Student)

指導研究論文 (研究結果の独占)      相互尊敬と感謝

**将来の研究**

生徒: 卒論の進展。もっと面白い重要なテーマを見つける。  
 指導者: 生徒に任せる。もっと面白い重要なテーマを見つける。  
 パテントに絡む問題 — 大学 (会社) と研究者

#35

の間違いはおかししましたし、よくあることです。自分一人でやった、と思うのは間違いです。教師と生徒というのは、お互いに立場を尊重し尊敬しなければなりません。感謝しなければいけません。われわれ自然科学の研究は、対象は「自然」ですが、それを研究するのは「人間」です。一人では研究できません。直接、間接にいろいろな人と一緒に研究していかなければなりません。人間関係がゴタゴタしていたら、研究どころではなくなります。生徒は卒論が終わったら、それを基にしてもっと面白いテーマを見つけるようにしましょう。もし、生徒が卒論のテーマを発展させるなら、指導者はそれよりもっと面白いこと、もっと大切なことを見つけるよう努力すべきです。研究テーマを盗った、盗られたとか、

つまらないことで人間関係がまずくなり、ノーベル賞級の仕事をしたのに二人とも駄目になった例を私は知っています。もったいない事です。最近は研究もパテントなどが絡んでくることも多くなりました。大学は基礎研究だけではなく、研究と社会との関連を強調しています。パテントの権利に関して感情的な争いも起こってきますから、始めからきちんと同意と契約をしておくことが大切だと思います。要するに研究は「人」がやるものです。お互いに尊敬と感謝の気持ちがなければうまくいきません。せっかく良い研究をしても、喧嘩沙汰になるんじゃないかとバカげていますね。まあ、よくあることですが・・・。

**本当に優れた研究とは：**

今まで混沌としていた事を一つの概念で統一できる

それから色々な未知なことを予測できる

新しい研究分野を開く

1～2の最も大切な事実を把握し報告。後は些細なこと。

#36

では良い研究とは何か。一番良い研究は、今まで混沌としていた事を一つの概念で統一し、しかもそれで未知のものを予測できる研究です。新しい分野を開くような研究です。これが出来れば申し分ありませんが・・・。しょっちゅう出来る訳ではありません。

私も若い頃、面白いことはみんなやられてしまった、もう面白いテーマはない、と思ったものです。あれから 50 年経って

みれば、とんでもないことですね。皆さんが面白いことはみんなやられてしまった、と考えるのは大間違いです。まだまだ理解されていない面白い大切な研究テーマは沢山あります。町の発明家のように現状に満足しないことです。何とかもっと良く、楽に出来ないかと色々やってみる、そんな気持ちが大事ですね。

「先端科学」とよく言われますが、果たして先端科学とはなんのでしょうか？

文化・技術庁の言う先端科学とは実は先端でも何でもないので、20年30年前に始められた事が今花が咲いているだけです。本当の先端科学とは、現在おそらく誰も見向きしない、或いは冷遇されているものの中にあると思います。皆さんが定年になるころに花咲くものは、現在あちこちにゴロゴロあると思います。大抵の人からも見向きもされていません。どうしても人の情としては

大切なテーマを見つける

現状に満足しない

(街の発明王) もっと便利

いわゆる先端科学とは？

Don't follow bandwagon

大切なこととする事とそれを発見するのは別のこと

20～30年後に栄えるものを予測

#37



今流行っている、または現在脚光を浴びているものに便乗したくなりますね。前国立がんセンター研究所総長の杉村隆先生は、『今の若い人は大事なことを喜ぶ。だけど、大事なことを発見することは嫌がる』と言っておられました。人の気付いていない大切な事はごろごろしています。20-30年後に栄えるものを追うべきです。しかし夢ばかり追っていてはダメです。夢みtainなことばかり提案したのでは研究費は獲得出来ませんから。今やっているもので研究費が取れたら、その一部を使って自分の考えの予備データをとる様にすればいいと思います。重要な予備データが揃えば新しい研究テーマで研究費を申請出来ます。

### よい研究者になるには

天才である必要なし

人とコンピューターの差

突飛な考えと夢を持つ

従来と違った次元から考え、別な方法で問題にアプローチする

一つの領域又は対象に**Outstanding**になる。  
底辺の広い知識、情報を得る。(80:20の原理)

最新の装置がなければ良い研究がきかないか？

#38

良い研究者になる為には、天才である必要は全くありません。天才でない方が良いのです。私はある飛び抜けたアメリカ人の天才を知っています。この人は物を忘れることが出来ない人で、何をしているかという、電話帳の名前と番号を全部覚えて自慢しています。まるっきり役に立たないことをしています。あまり天才であると返って良くありませんね。記憶はコンピュータに任せればいいんです。

人はコンピュータに出来ないことをすべきです。コンピュータは夢を持つことが出来ません。何が大事か、本当に大事なことは何だろうか・・・と1日5分位でも夢を描いてみるのが大事です。コンピュータが夢を持つようになったらわれわれはお終いです。まあ、そういう時代は暫くは来ないと思いますが・・・。

それから、クレージーというか、突飛なことを考えるのは大事です。こんなことを言ったら人にバカにされないだろうか・・・そういう心配はとんでもないことです。従来と違った次元で考えて別な方法でアプローチする、こういう姿勢は大事です。すべての分野に**excellent**になる必要はまるっきりありません。広い情報を集めると言うことは大事ですが、何か一つ、世界で誰にも負けない事を持つようになることが大事です。時間をかけて。例えば、あることに関しては日本の誰それに聞け、と世界中の人が言うようになることを目指すべきです。何でも良い、一つ二つ世界の誰にも負けないものを、時間をかけ築き上げることです。誰にも出来ることです。

若い人はよく言います、『最新の装置がなければ出来ない』と。とんでもありません。

その「最新の装置」は、実は20-30年前には何処にも無かったのです。誰かが「おもちゃ」のような機械を作ったことから始まったんですね。本当の「最新装置」は現在無い筈です。無いものは自分で作らなければなりません。「おもちゃ」の様なものから始める。完成した機械を使うことが研究の目的になるのは本末転倒です。機械はあくまで分析のための手段であるべきです。

論文が断られることがあります。私も時々断られます。理由を考えてみると、特に目新しいことでなかったり、証拠が不十分であったり、記録・記述が不明瞭であったり。レフリーが間違っただけの判断をしたりします。断られると頭にきますが、一晩寝てよく考えると、確かに自分の書き方が悪かったから、レフリーに誤解されたと思っておすことがあります。一般に認められていることに符合しないというのは、あまり気にすることはありません。レフリーの頭が固くて断られることもあります。大事な論文を読み忘れたり、引用していないと指摘されたこともあります。発表後、全く認められなくて失望したこともありました。

### 論文が断られる理由

特に何も新しい事が書かれていない

証拠不十分

記録、記述が不明瞭

一般に認められている事に不合

#39

### 良い論文

### 良くない論文

新しい事を報告

既に知られていることを確認しただけ

Excitingデータ、概念

不確実なデータ

確実な証拠

不確実な証拠

明瞭な文

不明瞭な文

簡単、直接的、明解な文章

過度に華美な文章

新しい分野を開く

それで？

#40

良い論文と悪い論文の違いとは何か。良い論文は新しい事を報告しているのに対し、悪い論文とは既に分かっている事を報告するだけ。既知のことを確認しているだけでは良い論文とは言えません。この論文は良く書けているけれど "very boring"、これは良くないですね。確実な証拠

が述べられていなければなりません。Natureなどに accept された論文をよく見ると、これでもかこれでもかと証拠が挙げられているものが多いです。何が書いてあるか分からないような論文は勿論いけません。単刀直入に書くべきです。われわれはシェークスピアのよ

うな小説を書くわけではありません。明解な簡単な文章を書くべきです。新しい分野を開くような研究をして下さい。皆さんなら出来ます。論文を読んで "so what!?"と言われるようでは困りますね。

皆さん、論文は日本語で書くのもいいですけど、現在国際語になっている英語で書くべきです。臨床報告を日本語で書くのは結構ですけども、皆さんの持っている知識は世界中の人から貰ったものですから、皆さんが得た新知識を世界の人々にお返しする義務があります。"Give and take" というわけです。フランス人など本

当は英語でなんか書きたくないんですが、フランス語では誰も読んでくれないから仕方なく英語で書いている。デンマーク語で書かれたら誰も読みません。英語は科学に一番適した言葉とは思いませんけれど、現在のところ世界の科学の共通語でありますので、論文を英語で書くことは、自分の研究を世界の人に知って貰う一番よい方法です。実は、アメリカ人もイギリス人も論文を書くとき苦勞しています。喋ることと書くことは別のことです。アメリカ人の友人が言いました "Yana、お前が羨ましい。ボキャブラリーが少ないので書くとき楽だろう"。Native は書くときにいろいろ余計な言葉を知りすぎていて苦勞することがあるようです。綺麗な文章は流れがあります。分かり易い綺麗な文章の論文を見つけたら、何故読みやすいのか徹底的に研究することが大切です。模倣は決して恥すべきことではありません。もともと言葉とは皆、親から模倣して覚えたものですから。そのうちに自分のスタイルが出来てくるものです。戯曲や詩を書く訳ではないので簡単明瞭に。構成と流れが大切です。カッコいい文章を書いても内容が無ければ何にもなりません。文法上、文章が多少拙くとも内容が良ければ、それで良いのです。何十頁の論文を書いても、引用されるのは一行、またはその以下の時が殆どなので、その一行になるものを主役にして論文を書くようにすべきです。私は英語が上手なわけではありませんが、アメリカ人に、私の論文が分かり易いと言われるのは、ボキャブラリーが少なく、簡潔にかかっているせいかもしれません。内容で勝負すればよいわけです。文章が多少拙くとも内容が良ければ、内容の乏しい美しい英語で書かれている論文に勝てるわけです。

### 英語で論文を書く

科学の国際語としての英語  
英語を母国語としない人である利点  
言葉は模倣で始まる  
簡潔明瞭(詞を書くのでない)  
全体の構成と流れが大切  
内容で勝負  
引用されるのは1行以下  
結論を主役にして書く

#41

2006年にES細胞のデータを韓国のDr. Hwang (黄禹錫)が捏造したということがありました。アメリカのNational Academy of Sciencesはそういう「不正直な論文」を防ぐことはできるかということで、アンケートをとりました。多数の学生や研究者に、これまであなた達は研究上で嘘をついたことがあるかどうか質問したわけです。これがその結果です (#42)。

Integrity of research paper – NAS		
虚偽の報告(嘘をついたことのない人?)		
不適当なデータ管理	27%	
データを“Cooking”	0.3%	
自己の前論文、仮説又は現在の常識に合わないデータを排除	6%	
あやしげなデータ	13%	
研究費の支給者又は研究相談の編集者、審査員の圧力に屈して、結果や研究法を変える	16%	
同じデータを2つ以上の論文に提出	4%	
他人の未発表のデータを本人の許可無しに使用	1%	
不適切な著者	10%	全著者の理解と責任

#42

虚偽の報告は誰も「した」とは言いません。「嘘」はわれわれの日常生活は大切です。人間関係をスムーズにするためには、時には嘘は必要ですね。アメリカ人は自分の奥さんを紹介するときに "My beautiful wife" とよく言います。日本人は『うちの愚妻が・・・』などと言いますが、英語で "My stupid wife" なんていったらこれは大変なことになります。まあ、嘘は時にはこのように人間関係をスムーズにするためには必要です。

しかし、科学では嘘は絶対ダメです。嘘をついたって、遅かれ早かれわかってしまいます。嘘はダメです。この表 (#42) を見て下さい。データの管理が悪く間違ったデータが入っている可能性があるとして自分で認めた人が27%。データを cooking したと自分で認めたのは0.3%。実際にはこれより多いかもしれません。人間というものは自分をよく見せたいと思うものですから、自分の考えに合わないデータを捨てたりすることをしますね・・・。自分の仮説等に合わないデータを削除したり、自分の考えに不都合な論文は引用しなかったり (6%)。それは良くないことです。「怪しげなデータ」を出したのを認めたのが13%くらい。論文が審査されて審査員から何か言われ、それに負けて審査員に気に入られようとデータを改竄する。これもよくありますね (16%)。それから一つのデータを2つ以上の論文に出したり (4%)、学会なんかで他人のデータを無断で引用したり (1%)。不適切な著者というのは10%となっています。これは関係ない人を入れたり、また学位論文なんかで10編必要とか言われて他人に authorship をやったりすることを指します (10%)。PNAS (アメリカ科学アカデミー紀要) は論文が accept された段階で、各著者がどういう役割をしたか書かせています。御礼のために名前を入れるのはダメです。名前が載る以上、内容を知っ

ており責任をとらねばなりません。ところで皆さん、この#42の表の中にある数字を全面的に信用しますか？

偽のデータのある論文が発表されるのを完全に防ぐことは難しく、本人の良心に任せるしかありません。普段の生活には時に必要な嘘も科学の上では、どういう場合でも許されません。それでなぜ韓国の Dr. Hwang はデータの捏造をしてしまったのか？研究の先鞭をつけたくて学生に圧力をかけたのかもかもしれませんね。ただ、研究グループがあまりに大きくなると末端にまで目が届かなかったということもあったかもしれません。何れにしてもあのようなことは慎まねばなりません。

私が NIH の grant 審査員をしていた時の経験を少しお話ししましょう。どういう研究申請が良いか、審査の様子を見ていてある程度知りました。NIH がやってることが一番いいということではありませんが、NIH では申請をなるべくフェアに審査しようと努力しています。

NIH の grant 審査 (#44) は基礎と臨床の Study Section というのが沢山あり、私が参加したのは基礎の中の

「Reproductive Biology」といって、卵子と精子が出来る過程から初期胚が着床するまでの時期の基礎研究の審査でした。一つの Section に大体 12-20 人のメンバーがいます。任期は 3-5

**NIH-Grantの審査**

**Study Sections** 基礎科学 (各12-20人)  
臨床科学 (各12-20人)

一年3回の申請締め切り 50-70 proposals

第一次選考(上半分/下半分)  
主査 (Primary reviewer)  
副査 (Secondary reviewer)  
討論者 (Discussant)

#44

年で、メンバーはしょっちゅう替わっています。私のように年取ってる人もいますが、若い人も入ってますね。NIH の grant を絶えず獲ってきている人、grant 獲得率の高い人たちが審査員メンバーに選ばれています。1年に3回 grant の締切日があります。一回の申請にわれわれの分野では 50-70 位の申請がきます。各々の申請に対してメンバーの中から専門性を考慮した 3 人が選ばれて、一次審査としてその申請の質が、各審査員が

受け取った 10-20 の申請の上半分か下半分であるかを決めます。その 3 人に Primary (Principle) reviewer (主査)、Secondary reviewer (副査)、Discussant (討論者) という役割を与えられます。大体 Study Section メンバーの各人は、主査として 5 つの申請書、副査として 5 つの申請書、討論者として 3 つくらい申請書を担当します。もしも申請書と自分の専門分野があまりにも違ったら、NIH の事務官に別の人に代って貰うよう頼むことができます。この 3 人が自分の担当する論文を上半分 (○)、下半分 (●) かの判定をします。この 3 人が一致して全部白丸をつけたものが一番いいわけですが、とにかくこの 3 人の意見を基に上位 1/2 の申請書を選び、これについて Study Section のメンバー全員が集まって徹底

**What are good research proposals?**

#43

的に審査をします。ただ、上位半分に入らない審

査されなかった申請も、何故この申請が良くなかったか、その理由を主査と副査が1ペー

### To make Strong Research Proposal

- **Get the first grant for a popular, safe, "hot" subject (safe science).**
- **After getting this kind of grant, the PI does risky experiments by himself/herself..**
- **If promising results are obtained, let students/associate do new experiments (PI can give good guidance and advice)**
- **Use the new data for new grant proposal (Research should be > 1-2 years ahead of proposing grant)**
- **Repeat other researchers' important (or questionable) experiments. You may obtain different results; may interpret thing differently; may notice more interesting things others overlooked ; may find entirely new field of research.**

#45

ジくらい書いて説明  
します。誰が審査した  
かは NIH は公開しま  
せん。しかし、Study  
Section のメンバー全  
員の名前は公表され  
ます。誰が主査・副査  
になったかはわかり  
ません。申請の成功、  
不成功に関係なく、申  
請者に評価が通告さ  
れます。申請に失敗し  
た場合は、コメントを  
参考に次回のために

書き直して再申請出来ます。日本では研究申請が断られてもうまくいっても、何でそう  
なったかはよくわからないとのことですが、NIH の grant 審査は当落にかかわらずしっかりコ  
メントが送られてきます。自分の申請が全体の申請の中で、どの位の順位になるのか数字  
でわかります。審査員はすべての申請書に対してコメントをしなければいけませんから大  
変な仕事なのです。

このように上半分に  
なった申請をワシントン  
D.C.で、Study Section の審  
査員全員が一つの部屋に  
集まって討論します。ワシ  
ントンに行く前も後も、審  
査員同士で一切電話なん  
かでディスカッションは  
出来ません。会場で集まっ  
た所だけでは意見交換出  
来ますが、一旦会場をでた  
ら一切申請書に関して話  
は出来ません。審査の様子  
を記録している事務官(プ

### Study Section meeting (ワシントン)

**事前にも、場外でも一切論議できない**

**Chairman NIH事務官**

**各申請書を審議(20分~40分)**

**点 1.0-5.0**

割当	主査	3-5 grants
	副査	3-5 grants
	討論者	5 grants

**Nepotism排除**

#46

ログラム・オフィサー) がいいますので、審査が終わって評価が申請書に通告された後であれば、何時でも申請者は事務官を通していろいろ質問できます。この事務官というのは皆研究経験のある Ph.D. か M.D. です。

さて、上位 1/2 になった申請書に対して平均 20-40 分にわたって審議をします。一番良いのが 1.0、一番悪いのが 5.0 となります。1.0 というのは 10 年に一回出るかどうかと言うもの。もう既に上位半分に分けていますから、審査の時は大体 1.0-3.0 の範疇に入ります。例えば A という人の grant 申請書を審査する場合、主査・副査・討論者の 3 人が詳しく審査します。あとの人は軽く目を通すくらいです。興味があって本審査の時に意見を述べたいときは詳しく見ておきます。主査・副査・討論者は徹底的に読みます。

本審査が始まると Chairman が主査、副査、討論者に最初の申請 A に対する各々の評価点を聞きます。例えば主査が 2.0、副査が 1.8、討論者が 2.4、という風に。それから主査が、この申請はこういうことを propose している。良いところはこれこれ、弱いところはこれとこれ、などと 5-10 分にわたって話し、次に副査がそれに補足することがあったらそれを加え、さらに討論者が意見を言ったりします。その後で一般メンバーから質問が出たりして侃々諤々やるわけです。非常に良い申請であれば 10 分くらいで終わることもあります。長いときは一つの申請の審査に 40 分以上かかる場合もあります。

Nepotism (縁者びいき) を極力避けるようにしています。研究費の申請者と審査員が同じ大学に在職していたら、その審査員は審査の会場から退席しなければいけません。申請者と共同研究を過去 5 年間にしたことがあれば、その審査員も同じく会場から退席しなければいけません。私は以前に共同研究をした人の申請書を審査したことがあります。実は 5 年前のことだったので、共同研究していたことを忘れていました。審議の始まる前に、他の審査員の一人に、お前この人と共同研究やってただろう、と言われて初めて思い出して退席しました。外で待っていてその審査が終わったらまた入るわけです。どんな審査が行わ

Lower 1/2はStudy sectionにかけず。

**At study section meeting**

- **Primary score by 3 reviewers 1.0-3.0**
- **Detailed reviewing by 3 reviewers**
  
- **General discussion**
- **Final score by 3 reviewers**
- **CASTING scores by all study section members**
  
- **Discuss budget** { Personnel Supporting years  
Equipment  
Supplies  
Others
  
- **Disclosure of study section members**

#47

れたか、全くわかりません。審査員は申請書を受け取った時点で、申請者との関係をよく調べなければなりません。申請者と審査員が教師・生徒関係にあるときも審査は出来ません。他の審査員に審査の結果を聞くことも許されません。

討論が終わってから chairman がもう一度、主査、副査、討論者 3 人にスコアを聞きます。すると例えば主査は前に

2.0 と言ったけれど、ディスカッションしたらもう少し良いことが分かったので 1.5 に修正するとか言います。他の 2 人も同様に修正があれば修正します。それを他の審査員全員が聞いて、chairman が "Vote" と言うと、各自が持っている用紙に点数を書き入れ（後で NIH の事務官がそのスコアを集計します）、それから予算の審議に移ります。5 年間の研究を申請しているが 3 年で十分だ、とか、雇う人が多すぎるとか、逆にこんな少ない人員で出来るのか、とか議論します。機械も消耗品も本当に必要かどうか、不要なものや重複しているものがないか審議します。最後に NIH の係官がこれらの審議結果を全部集めて、審査員全員が出した評価点の平均値を出します。スコアが 1.0 に近いものから順に採択が決定されます。研究予算申請額の多寡はあまり関係ありませんで、良いものは申請通り出します。ダメなものは申請額が少なくてもダメです。

私がかつとも抵抗を感じたのは大きな教室で沢山研究員の居る人は、既に grant を沢山もって更に申請してまた成功する。駆け出しの若い助教授などは研究員もいない、本人の給料も grant にかかっているのは分かっているのですが、既に沢山 grant を獲っている人にもういらなんでしょうとは言えません。そういうことは研究費の審査に一切考慮に入れてはいけないということになっています。ですから、強力な人はいっぱい grant を持っており、若い駆け出しはなかなか大変なんです。もっとも、その人にとって研究生涯の最初の grant 申請である場合は、それなりの配慮もあるのですが、一旦 grant をもらおうと次の申請の時には年配者と同列で争わねばなりません。これはアメリカのきついところですが、自分の努力でいくらでもカバー出来ます。若い人は年寄りの考えつかない新しいアイデアや方法で研究をプロポーズすれば良いのです。年寄りも若い人の気が付いていない新しいアイデアやテーマを見つければ良いのです。

**Guideline for reviewers**

**Is this proposal significant?**

**Addressing an important question?**

**Innovative , new approach?**  
**Challenging to existing methodology and technique?**

**Grand breaking? Exciting? (Very well written but dull)**  
**Opening a new field?**

**Advance knowledge?**  
**or just filling details.**

**Potential application?**  
**Science and / or application**

#48

申請の中で一番大切なのは、important question をしているか、ということです。"とても重要なことを解決するためにこういう研究をするんだ" とハッキリ言えなければなりません。審査する側に対しこのガイドラインがあります (#48)。この申請者は新しい目でものを見ているか。誰も気が付かなかった重要なことを見ているか。審査の過程で時々聞きました。"この申請書は大



変良く書けているが退屈だ"というコメントです。これではガクンとスコアが悪くなりますね・・・。NIH は研究者が新しい重要な問題を解決するように求め、公平な研究費配分をするよう目指しています。"Asking an important question?" これが一番重要です。皆さん、通勤の合間の 30 分でも、10 分でも、5 分でも毎日『何が本質なんだろうか』『何が一番大切か』『何が一番科学に、または社会に求められているのか』考えてください。一日 5 分でも一年間では相当な時間になります。お金は一切かかりません。良い研究は important question から始まります。ある著名な作家が言ってました。良いテーマが見つければ仕事は 7 割終わったと同然。つまらない目標だと研究結果もつまらないものになります。

審査員に対する NIH のガイドラインにはこういうことも書かれています (#49)。この申請者は"Clear vision"を持っているか。本人が何を目標しているのかははっきりしてなければ、審査員もこの研究がどこに行くかわかりません。研究概念・実験デザインがしっかりしているか。十分な予備的データがあるか。夢ばかりみているのもダメです。そして、もし実験が思うように出来なかった場合に

どういうふう to それを克服するか of 具体策も必要です。勿論、科学というのはどうなるかわからないことを追求するのですが、出来るだけよい対策を立てるようにする。万一それがダメな場合どうするか、幾つか of 対策を立てていることが大切です。一番良いのは、研究が grant 申請より 2-3 年先をいってることです。そうすればリアリティを持った申請書が書けます。自分にもはっきりしていないのは、審査員にわかる筈がありません。出来れば研究は 2-3 年申請より進んでいて、未発表の論文が幾つかあって、申請が通った後でその論文を発表する・・・というのが理想です。私が一番調子良かった頃はそうでしたね。基礎データのない夢だけ見て書いた申請書はダメです。一旦 grant が獲れたら、私は自分自身で次の研究の予備実験をしました。これは出来そうと思ったら、学生にやらせれば宜しい。自分は大体のことがわかっているから、学生が行き詰まった時もよく指導できます。

NIH による審査も、最近は大部電子化されて変わったと思いますが、審査の原則は今でもこういう感じだと思います。出来るだけフェアにすべく、Study Section のメンバーを絶えず替えています。審査員のメンバーは教授ばかりではなく助教授などの若い人も入ってます。

**Guideline for reviewers**

**Is approach of this proposal appropriate?**

- **Clear vision?**
- **Sound conceptual framework?**
- **Experimental design adequate and well-integrated?**
- **Good preliminary data?**
- **Aware of potential pitfalls? (alternate approaches?)**

#49

男女の比なども偏らないように配慮されています。

以上述べた方法が、研究費申請を審査する上で一番良いというわけではありませんが、NIH はなるべくフェアに、出身国や出身学校、男女の性に関係なくやろうとしていることは確かだと思います。今日はこういう話で第一線の研究の話は出来ませんでした。皆さんにとっては、これまであまり聞いたことがないような話ではなかったかと思います。

(2007年6月1日 於順天堂浦安病院外来棟3階講堂)