

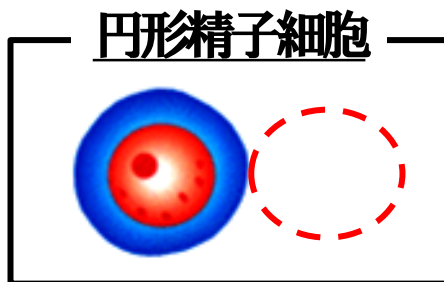
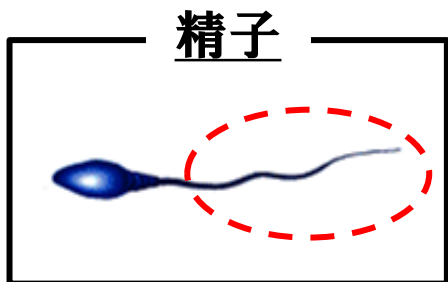
**睾丸内精子が見つからない、または
不動・奇形精子のみと診断された
無精子症の治療法
-精子細胞を用いた治療法:ROSI-**

セントマザー産婦人科医院

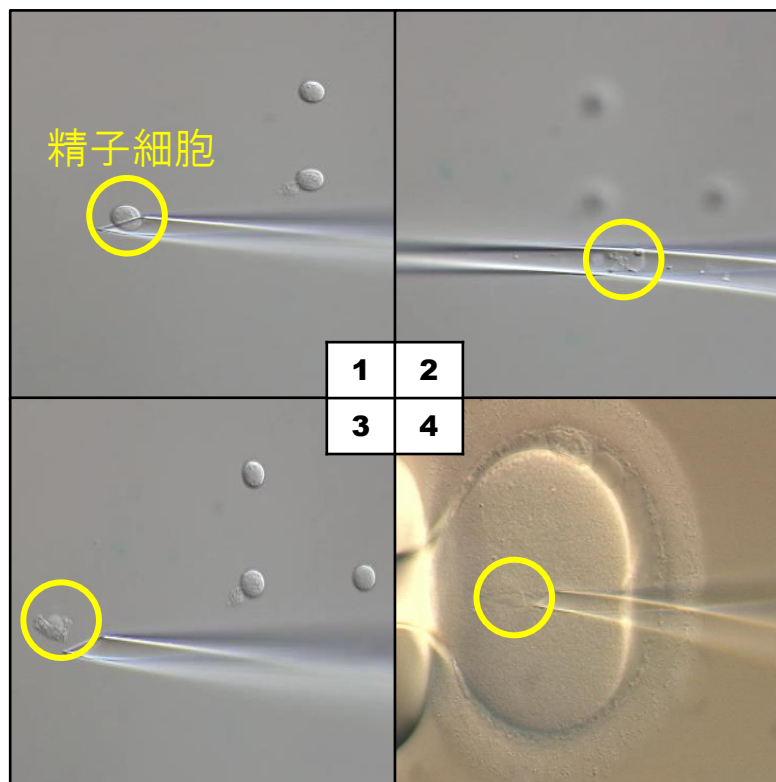
田中 温

ROSIとは？

・円形精子細胞卵子内注入…Round Spermatid Injection



円形精子細胞には鞭毛(尻尾)が生えていないため、卵子内に注入するにはICSI(顕微授精)が必要です。



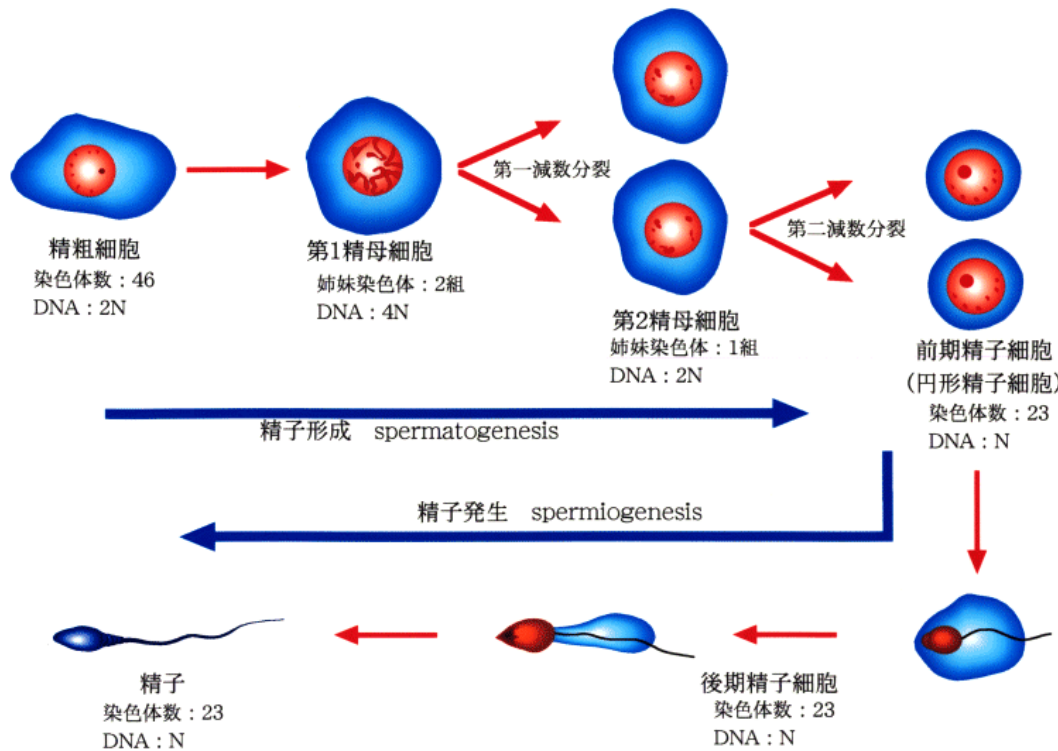
手順

- 1 円形精子細胞をピペット内に吸引
- 2 ピペット内で核と細胞質が分裂
- 3 吹き出すと核と細胞質がバラバラになっているのがわかる
- 4 卵子内に注入

←精子を用いたICSIと比べて針の太さはおよそ2倍になりますが、必要とされるテクニックはそれほど難しくありません。

ROSIの始まり

精子が発生するまでの過程

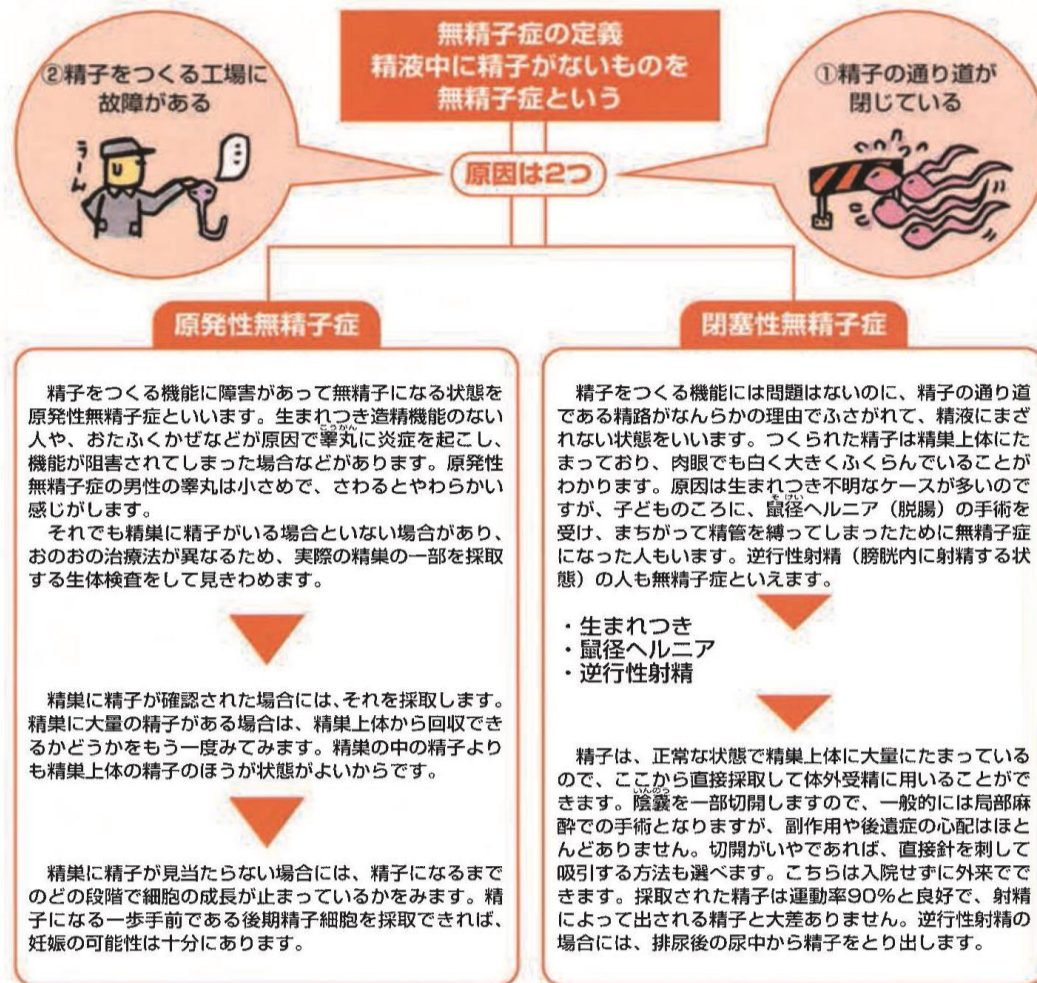


←精子は精祖細胞から始まり、第一精母細胞、第二精母細胞、円形精子細胞と分化し、後期精子細胞、精子へと成熟していきます。

円形精子細胞から後期精子細胞までの精子細胞は、遺伝学的に精子と同様の生殖遺伝能力を持つことが、1993年、マウスを用いた実験の出産例をもって証明されました。そして、哺乳動物の実験でも成功例が生まれて、1996年、遂にROSIによるヒト出産例が報告されました。

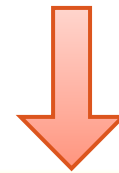
画期的治療法として注目を集める

無精子症は、男性の100人に1人という高い割合で発覚します。そのなかの約8割は、精巣内にある精子を造る機能に障害のある**原発性無精子症（非閉塞性無精子症）**と診断されるといわれています。



原発性無精子症と診断後の選択肢

- 1) 自分の子を諦める
- 2) AID（非配偶者間人工授精）
- 3) 養子进行もらう



精子細胞には精子と同様の生殖遺伝能力がある

4) ROSI

精子がいなくても精子細胞が見つければ、妊娠することが可能となりました。

忘れられていくROSI

1996年、ヒトでの成功例が報告されると、世界中の男性不妊を治療している医師はROSIを早速取り入れてみました。

しかし、ROSIによる妊娠症例は多く報告されましたが、出産率は低く、正式な出産児数は現在まで世界中で7名と非常に少ない状況でした。

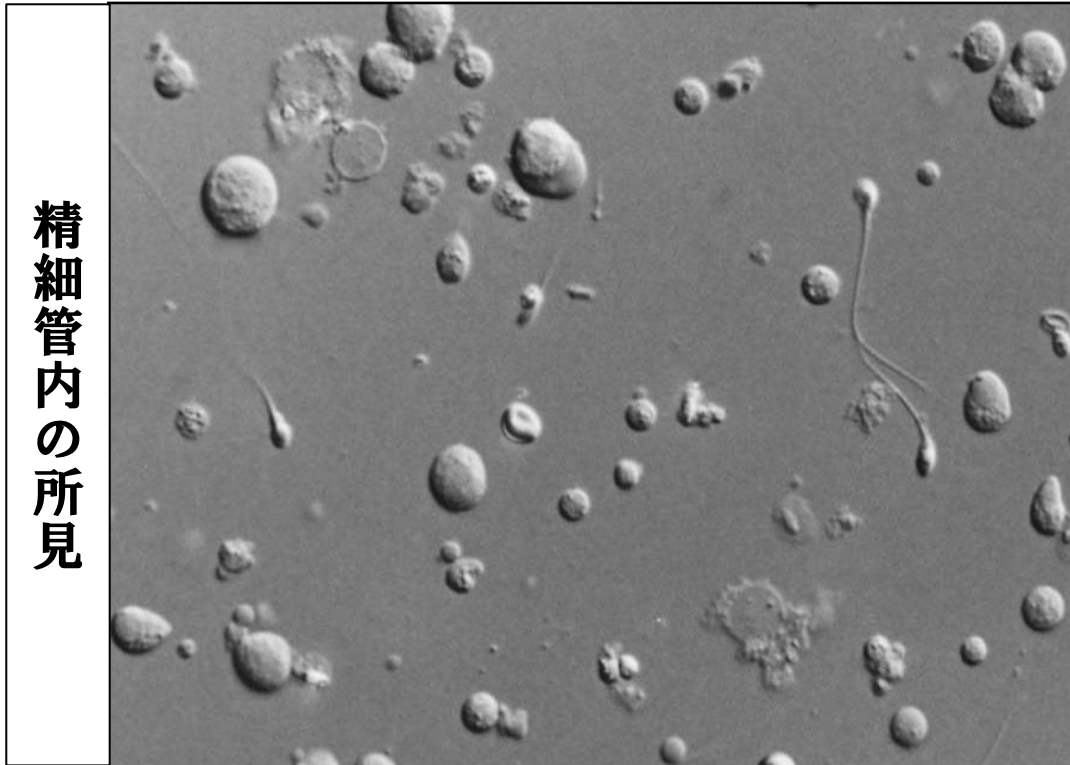
そして2000年以降、新しい報告は認められなくなり、**「ROSIは不可能である」「治療に値しない」**と言われていき徐々に忘れられていきました。
なかにはROSIを禁じている国もあるとのことでした。

しかし私は、ROSIが必ず男性不妊症の治療に役立つと信じ、なぜうまくいかないかを研究しました。

そして、**越えなければならないハードルが2つあること**が判明しました。

問題点① -円形精子細胞の鑑別が困難-

円形精子細胞は、精巢内にある精細管（精子を作る管）の中から探しますが、**精細管の中には似たような細胞が数種類あります。**



円形精子細胞

←この中から円形精子細胞だけを正確に見つけなければなりません

この技術の習得は非常に難しいです。円形精子細胞でない細胞を間違っってピックアップしてももちろん受精しません。そのため、ほとんどの研究者がこの問題を解決することができず、諦めました。

問題点② -卵子の活性化が不十分-

精子が卵子の中に入り受精が成立すると、精子頭部から特殊なタンパク質(スパームファクター)が出て卵子を活性化させることにより受精現象が起きるとされています。

このメカニズムは複雑で一言では言い表せませんが、要点は、精子にはこの特殊なタンパク質が十分に備わっているが円形精子細胞は量が少ない、つまり

ROSIは卵子の活性化が不十分であるということです。

卵子の活性化が不十分だと、受精後の胚の分割が上手くいかず妊娠・出産に至ることが難しくなります。

この問題点により、**ROSIでも通常精子での受精と同等の環境を作ることが**課題として挙げられ、そのためには卵子活性化は不可欠となりました。

研究グループの結成

① 円形精子細胞の鑑別が困難

② 卵子の活性化が不十分

この2つのハードルを乗り越えるため、大学の専門家との共同研究を始めました。

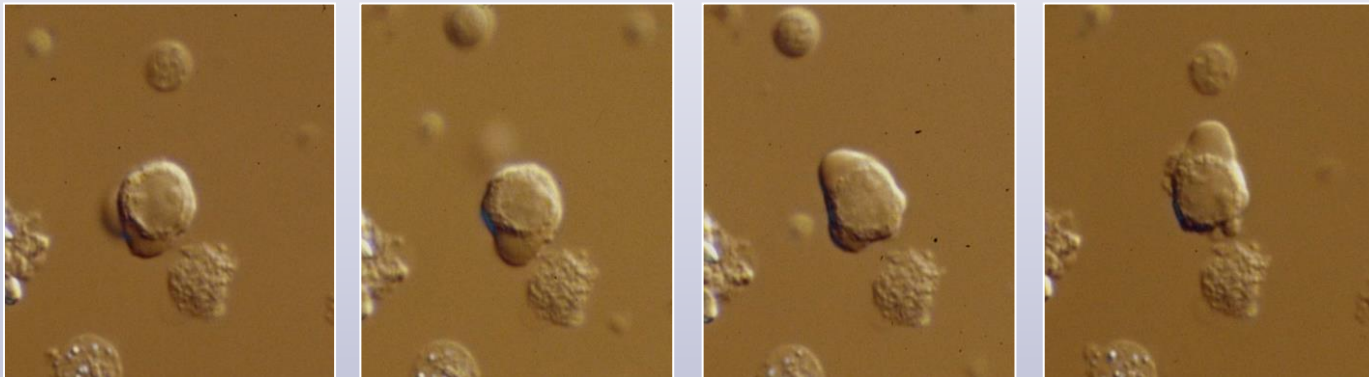
共同研究によって、「不可能」と判断されたROSIを有効な治療法にできるよう試みました。

対策① -精祖細胞との違いと染色体検査-

円形精子細胞と最も鑑別が困難な細胞は、**精祖細胞**です。
そこで、精細管内にある一つひとつの細胞の観察を行い
形態学的違いはないか、研究を始めました。

すると、**偽足を出す細胞**がいくつか見つかりました。
この細胞を調べてみると、**精祖細胞の一種**だと判明したのです。

偽足を出すヒト精祖細胞



これらの静止像を元に、円形精子細胞との形態学的違いは
他にもないか、検証を始めることになりました。

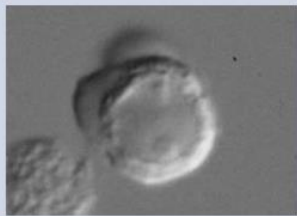

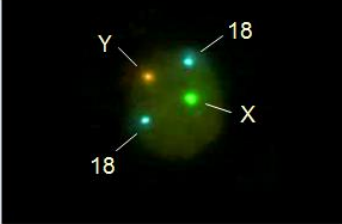
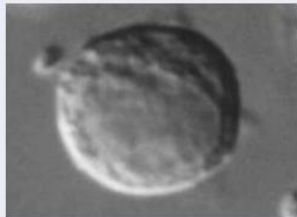

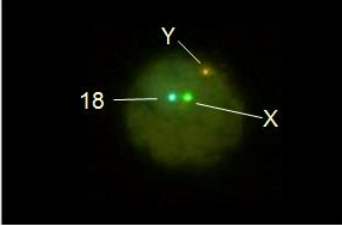
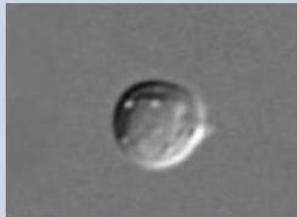
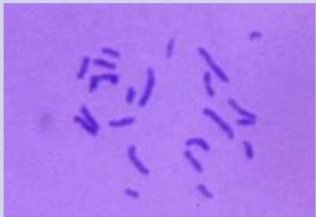
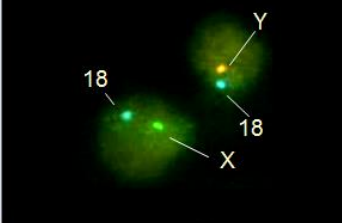
対策① -精祖細胞との違いと染色体検査-

精祖細胞と円形精子細胞との形態学的違いを探し出した結果、2つの特徴を見つけることができました。

それらの特徴に注意した上で鑑別を行い、円形精子細胞と判断した細胞に染色体検査を試みました。

円形精子細胞であれば、染色体本数は精祖細胞や第一精母細胞、第二精母細胞に比べて半分(23本)です。

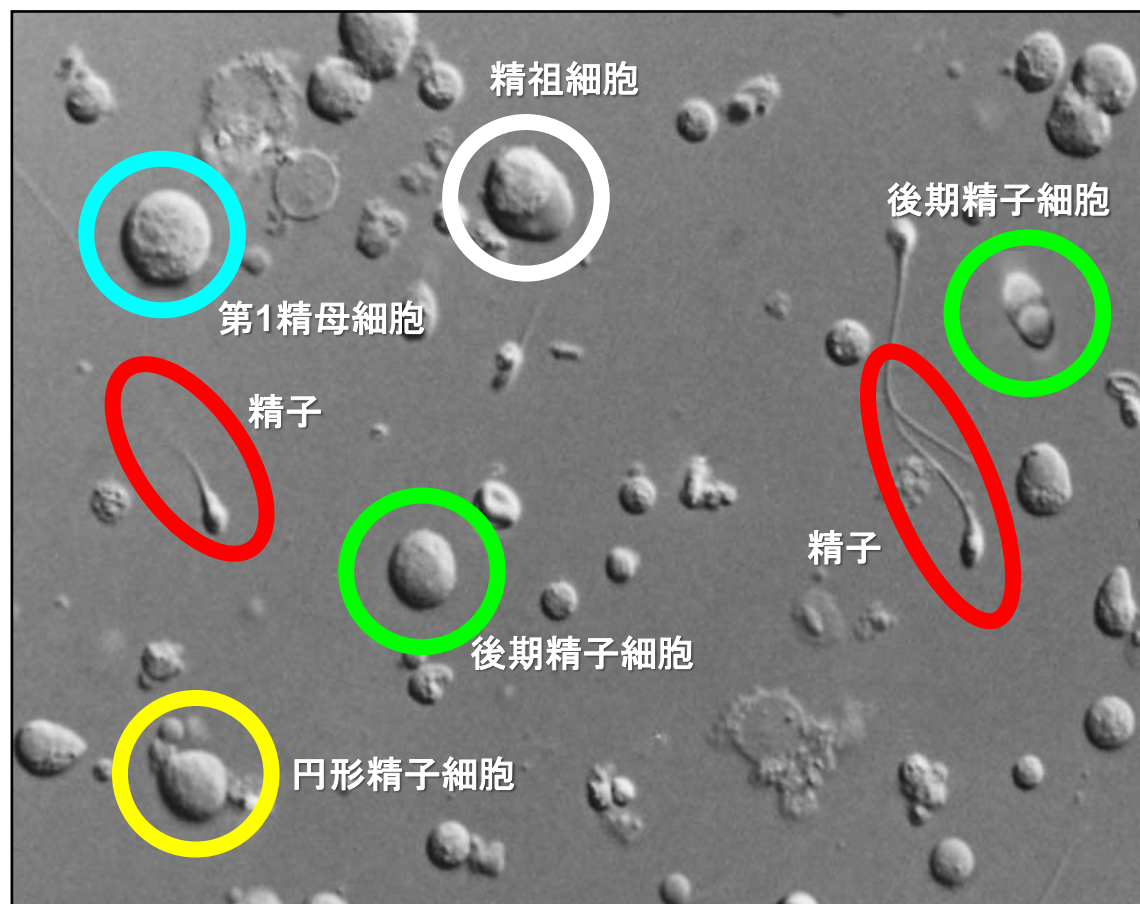
(⇒P.2『精子が発生するまでの過程』参照)

	各種造精細胞	ギムザ染色	FISH染色
精祖細胞			
第一精母細胞			
円形精子細胞			

その結果、判別した細胞の染色体本数は全て23本でした。

対策① -精祖細胞との違いと染色体検査-

形態学的違いに基づく円形精子細胞の鑑別を行い、その細胞に対して染色体検査を行って間違いがないと実証されました。これにより、**鑑別はほぼ完全である**と裏付けることができました。

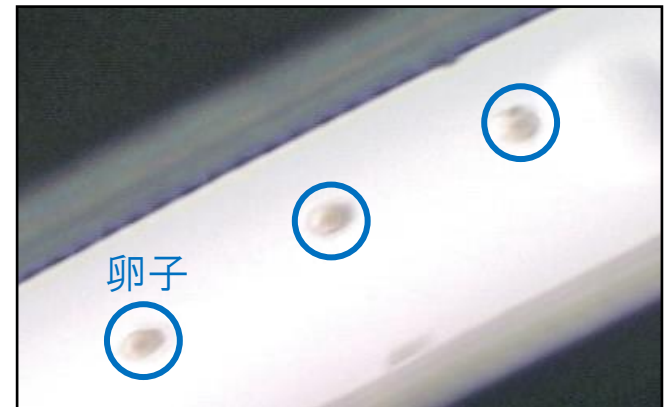


対策② - 電気刺激法による卵子活性化 -

卵子の活性化法は、クローニング（受精卵クローン）などでも検討されており、さまざまな方法が報告されています。

そのなかでも**電気刺激法**は最も多く実施されて安全性も高いため、ROSIでもこの方法を採用することになりました。

まずは、ヒト卵子に合った電気刺激の条件（電圧や刺激後ROSIを行うまでの間隔）を見つけるため、検討を重ねました。



電気刺激中の卵子→

そして、適切な刺激条件が見つかり、**約80%の確率で卵子は活性化すること**が確認されました。

対策後の結果

1996年にROSIが誕生し、一度は「価値のない治療法」として認識されましたが、三者共同の研究を進めた結果
現在までの出生児数は少なくとも150名以上に達しています。

異常児のリスクについての詳細は下表の通りです。
異常児の率は**正常妊娠の場合と大差ない**ことが確認できます。

1. **先天奇形** 2.0% (3/150)
鎖肛 1例
心室中隔欠損症 2例
2. **染色体異常** 1.2% (1/83)
父親由来の均衡型転座
3. **精神発達遅滞** 0.6% (1/150)

平成25年5月10日には、当時の成績をもとに厚労省記者クラブにて記者会見を開き、産経・毎日・西日本新聞で取り上げられました。

ROSIの問題点について

1. 出生児の正常性について

現在までのROSIで生まれた子どもの数は非常に少なく、その遺伝学的な正常性について検討することは困難である。岸上等やCalvin Simerly等の報告ではマウスでROSIを施行したところ異常児が生まれたという報告があるが、それ以外で異常が発生したという報告例はない。当院ではすでにROSIで300例以上の出生児がいるが、明らかな染色体異常、遺伝子異常、エピジェネティック異常の報告は今のところない。ただし、今後検査の精度が高まるにつれて異常の頻度が上がる可能性は十分にあるので、そのフォローアップには注意をしていきたい。

2. 高い流産率について

流産率が高い理由としては卵子の活性化が不十分であること、中心小体の機能不全などが考えられ卵子の活性化法の改善が重要と考えられる。卵子活性化法を改善することによって流産率は低下するものと期待している。

ROSIの問題点について

3. 胞状奇胎について

流産の大半は染色体異常を伴わない自然流産であるが、この中に注意すべき流産がある。部分胞状奇胎と全胞状奇胎である。部分胞状奇胎は3倍体が原因と考えられ、円形精子細胞を注入する際に誤って体細胞を注入した場合が考えられる。全胞状奇胎は、染色体は2倍であるが雄性発生をしており卵子の関与が全く見られない場合に発生する状態で、この状態が悪化した場合、絨毛性疾患となる可能性もあるので十分な注意が必要である。ただし、現在のところ当院ではこのような症例は認められていない。



精子の前段階細胞で体外受精

男性の100人に1人といわれる無精子症のうち、3割近くの患者に存在する精子の前段階の細胞「円形精子細胞」で国内初の出産に成功したと、北九州市八幡西区のセントマザー産婦人科医院が10日、発表した。12日に札幌市で開かれる日本産科婦人科学会学術講演会で発表する。 —23面「希望と苦悩」

円形精子細胞を使った顕微授精



円形精子細胞 精子のもとになる細胞が精子に変化する途中の細胞。精巣の中にある。前期精子細胞とも呼ばれ、染色体の数は成熟した精子と同じ。受精能力は通常の精子と変わらないが、卵子を活性化させる力が弱いため、受精後の卵子が成長する可能性は低いとされる。

国内初の出産成功

田中温院長(63)によると、今回行われたのは精巣の組織の中から円形精子細胞を採取し、ガラス管で卵細胞に注入する顕微授精。受精した卵子を母親の子宮に着床させ、昨年6月に日本初となる女児が生まれた。10日までに延べ856回の治療を行い、80人(男児45人、女児35人)の出産に成功した。このうち3人には心疾患などの先天性疾患がみられたが、いずれも治療可能で、現時点で目立った異常はみられないという。

円形精子細胞による出産は、1996年にフランスで世界初の成功例が報告された。しかし、成功率の低さから海外では2000年以降はほとんど行われていなかった。

田中院長は、電気刺激を与えて卵子を活性化することで成功率を高め、採取の際に他の細胞と見分けが

北九州の産婦人科医院

難しい円形精子細胞についても、細胞の特徴的な動きなどから選別する方法を確立した。無精子症の約2割は精子を運ぶ管が詰まるタイプ。ほかの8割については、まったく精子が形成されないか、精子が途中までしか形成されない円形精子細胞が該当。この場合、子供を持つには第三者の精子を使った非配偶者間人工授精(AID)しかなかった。今回の治療法はAIDか子供をあきらめるかの選択しかなかった夫婦にとって光明になる。

一方で、精子に育たない細胞には何らかの異常があり、その細胞を生殖に使うことで遺伝子異常が次代に伝わるのではないかと指摘もあるが、田中院長は「現状では、生まれたい子供に遺伝子異常とみられる症状は出ていない」としている。

5月11日(土)

2013年(平成25年)

発行所：北九州市小倉北区榭園町13-1
〒802-8651 電話(093)541-3131

毎日新聞西部本社

福岡市中央区天神1 毎日福岡会館〒810-8551

電話(092)781- 編集3100 事業3636
販売3221 広告3300

毎日新聞福岡本部

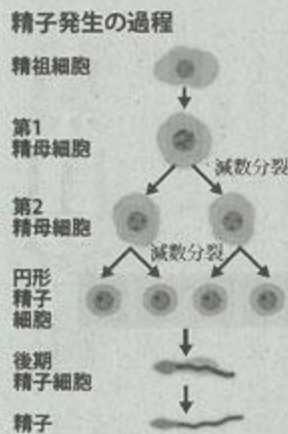
精子の前段階細胞で授精

男性不妊 臨床研究 80人の赤ちゃん誕生

八幡西の医院

セントマザー産婦人科医院(田中温院長、北九州市八幡西区)は、精子になる前段階の

「円形精子細胞」を取り出し、顕微授精で妊娠、出産に成功したことを研究として実施した。



無精子症

精液中に精子がない男性の病気。患者は男性の100人に1人とされる。そもそも精子ができない「非閉塞性」が全体の8割、残りは、精子は正常に作られるが精子の通り道の精管が塞がっている「閉塞性」だ。非閉塞性は、遺伝的要因のほか薬や病気による精巣障害で起きることもある。妊娠には第三者からの精子提供に頼ることも多い。

12日に札幌市で開かれる日本産科婦人科学会で発表する。

円形精子細胞は精巣内で精子のもととなる精祖細胞が2回減数分裂してできる細胞で、成熟すると精子になる。染色体は精子と同じものを持つ。

同院は、精子を作る機能が損なわれ、治療法のない「非閉塞性無精子症」に着目。他の細胞と見分けることが難しくかった円形精子細胞を精巣内から効率良く見つける手法を開発。卵子を電気刺激してから顕微授精する工

夫も加え、2011年9月から現在までに延べ856例に顕微授精を実施、80人の赤ちゃんが誕生した。自然妊娠で生まれた子と比較して大きな異常はないという。

円形精子細胞を使う方法は以前、海外でも実施されたが、成功率の低さから00年以降は報告例がない。国内では日本不妊学会(今の日本生殖医学会)などが「臨床応用は時期尚早」との見解を示し、凍結されていた。同院は11年、院内の倫理委員会の承認を経て、厚

生労働省の指針に基づく臨床研究として実施を決め、日本産科婦人科学会に報告した。田中院長は「非閉塞性無精子症患者の3、4割は円形精子細胞を

【永山悦子】

持っている。不妊に悩む男性が、倫理的な問題がある第三者の精子提供に頼らず、子を持つ可能性を広げる成果だ」と話す。

5月11日
(土曜日)

発行所
西日本新聞社
福岡市中央区天神1丁目
4番1号(〒810-8721)
西日本新聞社 2013年
電話092(711)5555(代)
http://nishinippon.co.jp/

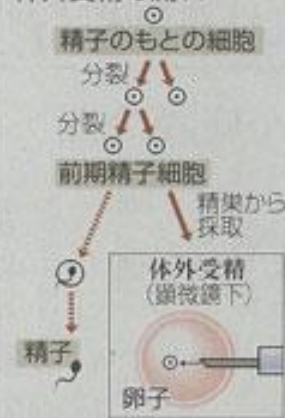
お客さまセンター
092(711)5331
平日10～18時
土曜10～14時(日・祝日休み)
購読・配達のご案内(7～20時)
0120-44-0120

北九州

北九州本社 093(482)2601

西日本新聞

前期精子細胞を用いた
体外受精の流れ



無精子症の男性の精巣から精子が成熟する前段階の細胞を取り出し、安定的に体外受精を成功させる手法を確立したと、セントマザー産婦人科医院(北九州市、田中温院長)が10日発表した。

移植した胚のうち出産にいたったのは1潮卵だが、2012年6月に最初の女児が誕生し、これ告する。

成果は12日、札幌市で開催されている日本産婦人科学会学術講演会で報告する。

無精子症で80人誕生 不妊治療「手法確立した」

北九州市の産婦人科医

までに80人の赤ちゃんが生まれたという。田中院長は「不妊に悩む男性が自分の子どもを持てる可能性を広げる成果だ」と話している。

田中院長によると、無精子症の男性の一部は未熟だが受精能力のある円形の「前期精子細胞」まではつくれる。同医院は大きさや中身の違いからこの細胞とそれ以外の細胞を区別できることを発見。卵巣に電気刺激を与える方法で、受精率を向上させた。

赤ちゃんにはこの手法の影響とみられる重い異常は見つかっていないという。ただ成長してから判明する異常もあることから、10年間程度は発育を検証する。

前期精子細胞による体外受精での出産は1996年のフランスからの報告が世界初だが、成功率が非常に低く、2000年以降はほとんど実施されていなかったという。

前期精子細胞を用いた体外受精の流れ



男性の不妊治療の種類

精子の数が少ない「乏精子症」、運動量が少ない「精子無力症」、精子が見つからない「無精子症」がある。無精子症は100人に1人とされ、そもそも精子ができない「非閉塞性」が全体の8割。残りは、精子は正常につくられるが精子の通り道の精管がふさがっている「閉塞性」。非閉塞性は遺伝的要因のほか、薬や病気による精巣障害で起きることもある。精子に何らかの問題がある人は10人に1人といわれ、不妊の原因の半分は男性側にあるとされる。

「不妊に悩む患者を一人でも多く救いたい」との一念から、追々求めた最先端の研究と最高水準の治療。今や不妊患者たちから「最後の砦」と呼ばれるセントマザーでは、これまで約

この手法、実は1996年にフランスで世界初の出産例が報告されていた。しかし、受精能力のある前期精子細胞を見分けることが難しく、成功率が非常に低かったことから、2000年以降は凍結状態になっていたのだ。

「目の前に患者がいるのに放置するわけにはいかない。診察や手術を終えた深夜から、動物実験を地道に続けた。日本産科婦人科学会に臨床研究を何度も申請し、そのたびに一時期間から原始的な細胞と「前期精子細胞」を見分ける技術を確立。11年、厚生労働省の「登録臨床試験」に承認

不妊は社会問題として



セントマザー産婦人科医院 (北九州市) 院長 田中 温さん

たなか・あつし 1949年生まれ、北九州市出身。82年に順天堂大学医学部大学院を卒業し、医学博士に。90年から現職。民間不妊治療施設でつくる日本生殖補助医療標準化機関(JI SART)で理事長も務めた。

「不妊に悩む患者を一人でも多く救いたい」との一念から、追々求めた最先端の研究と最高水準の治療。今や不妊患者たちから「最後の砦」と呼ばれるセントマザーでは、これまで約

2万人の赤ちゃんが体外受精で誕生している。



第6部

高度生殖医療は今③

学会の発表以外で病院を離れることはない。診察を終えても、院内にある研究室で毎日実験を繰り返す。開院以来23年間、そんな生活が続いている。

6月19日 (水曜日)

発行所 西日本新聞社
福岡市中央区天神1丁目4番1号(〒810-8721)
西日本新聞社 2013年
電話092(711)5555(代)
http://nishinippon.co.jp/

お客さまセンター
092(711)5331
平日10～18時
土曜10～14時(日・祭日休み)
購読・配達のご案内(7～20時)
0120-44-0120

北九州
北九州本社 093(482)2601

西日本新聞は2013年6月19日の特集にも掲載されました。

今後の課題

・新しい卵子活性化法

現在までの出生率は約10%と決して高くなく、流産率も正常な精子を用いた治療の倍以上です。

これらの課題を解消するためには、新しい卵子活性化法『[PLC ζ \(phospholipase C zeta\)法](#)』が最も有力視されています。今後、ROSIの成功率をさらに向上するものと期待されています。

・ROSIで産まれた子供の予後調査

・論文投稿

近々、権威のある雑誌社に論文を投稿する予定です。アドバイザーとして、ハワイ大学名誉教授の先生に指導をお受けしております。この先生は、お一人で400篇の論文を持っておられるほどの世界でも稀にみる科学者です。要求される内容は我々にとって相当レベルの高いものですが、その指示に従い、論文作成のための実験を繰り返し行っております。なお、4月の国際学会でも発表を行う予定です。

今回当院で開発した治療 -ROSI- のポイント

(1) 一度は画期的な治療法として期待されたROSIですが、実際の成功率は非常に低く、臨床的評価は失われ、全く行われることのない治療法になってしまいました。しかし、2つのハードルをクリアすることにより、当初より高い成功率を実現することができました。

これは、iPS細胞のような新たな技術や画期的な治療薬の開発という類のニュースではありませんが、埋もれた治療法が20年の時を経て遂に認められ、有望なものだと判明したという内容です。

(2) 2つのハードルを越えるため、染色体工学と生殖繁殖学の専門医との協力研究が大きく貢献しました。

この三者共同の研究スタイルは、日本の将来を担う上で非常に重要と考えられます。

(3) 非閉塞性無精子症は、これからも世界中で一定の割合で発症していきます。この治療法がなければ、「精子がない」と診断されると自分の遺伝子を持つ子供が永遠にできなくなります。

ROSIの誕生は、日本の少産少子の現状を救うのみならず、一度は子供ができないと診断された方々に大いなる希望を与えられるのです。