



〔最終講義〕

泌尿器科学

–泌尿器科医40年を振り返って–



市川 智彦

(2025年9月21日受付, 2025年12月10日公表)

はじめに

2025年3月末日をもって千葉大学を定年退職となりました。1984年3月に千葉大学医学部を卒業して以来、千葉医学会の関係の先生方には多くの場面でご指導ご鞭撻を頂戴いたしました。この場を借まして、お世話になりました皆様に心より御礼申し上げます。本稿は、2025年2月27日(木)千葉大学医学部附属病院 ガーネットホールで行った最終講義の内容をまとめたものです。既発表の図表は差し控えており、内容全てをご紹介しますことができませんが、泌尿器科医として活動してきた40年余りの思いを少しでもお伝えできればと思います。

I. 泌尿器科入局から大学院卒業まで

医学部を卒業し、当時島崎 淳教授が主宰されていた千葉大学医学部泌尿器科学教室に入局しました。研修一年目で受け持った患者さんがきっかけで、自分自身が閉塞性無精子症であることに気づき、男性不妊症の診療がライフワークの一つとなりました。その際診断してくださった伊藤晴夫助教授(後日教授に就任)には、男性不妊症の診断と治療の手ほどきを受けました。島崎 淳教授のご指導により、1985年4月に大学院に進学し、

「なぜ前立腺癌はアンドロゲン感受性を喪失してしまうのか?」というテーマをいただきましたが、まず染色体を勉強してみろという流れになりました。なぜ染色体を教わることに意味があるのかもわからないまま、科学技術庁放射線医学総合研究所(現、国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学研究所)で、染色体研究のメッカであった北海道大学ご出身の早田 勇室長から染色体を学ぶ機会を得ました。今考えてみれば、このきっかけが、その後の人生を決定づける一つの分岐点であったと思います。最初に指導を受けたことは、自分自身の染色体標本を作ることでした。採血は本業なので簡単にできましたが、培養から標本の作製まで、マニュアルを見たり指導を受けながら始めて自分の染色体を顕微鏡で観察しました。Qバンド法という染色方法で蛍光観察するものでしたが、核型解析が可能な有糸分裂期の細胞を選んで写真に収めました。撮影した写真はフィルムの現像からA4程の印画紙に焼き付けるところまですべて暗室で行い、プリントされた染色体を1本ずつはさみで切り取り、見本を見ながら1番~22番染色体、XYの順に並べました。「自分の染色体だとみんな一生懸命行うので、そうしてもらってるんだよ。」と早田先生から言われ、見よう見まねで自力で並べたのを記憶しています。初めてなのでバンドの読み方もわからず、正

千葉大学名誉教授、千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学
院長補佐、地域医療機能推進機構船橋中央病院泌尿器科/臨床遺伝科
Tomohiko Ichikawa. Looking back on 40 years as a urologist.

Professor Emeritus, Department of Urology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

Assistant Director, Department of Urology/Division of Clinical Genetics, Japan Community Health care Organization Funabashi Central Hospital, Funabashi 273-8556.

Phone: 047-433-2111. Fax: 047-435-2655. E-mail: ichikawa-tomohiko@funabashi.jcho.go.jp

Received September 21, 2025, Published December 10, 2025.

しく区別できたものは3分の2程度でしたが、そのままテープで貼り付けて記念に取っておきました。それが、どのようなできばえであったかのコメントはいただけなかったので、おそらくできが悪かったのだと思います。

私の妻は早田室長の研究室で実験助手を務めており、染色体解析の細かな手技を教わりました。早田室長の研究テーマでは、ヒトではなくマウスの染色体解析を行っていましたが、島崎教授から指導されて用いていた動物モデルは、マウスに自然発生したアンドロゲン感受性に増殖する乳癌 (Shionogi carcinoma 115, SC115) [1] でした。そのマウスモデルの染色体解析をするために早田先生に師事することになったのかもしれませんが、早速研究に応用してみることにしました。具体的には、アンドロゲン感受性に増殖するSC115とそれから派生したアンドロゲン非依存性に増殖するCS2 (Chiba subulline 2) の染色体解析をまず行うことでした。前者については既に染色体核型が報告されており、2倍体 (マウスは40本) であることがわかっていました。後者は千葉大学で独自に得られたサブラインでしたが、興味深いことにマーカー染色体を含む72本となっていました。4倍体になった後に、染色体が脱落し、また組換えを起こした結果と考えられました。これらの染色体核型を含めて共著として論文を発表しました [2]。この染色体核型の違いを利用して、与えられたテーマに取り組むこととしました。アンドロゲン感受性のSC115細胞と非依存性のCS2細胞を混ぜ合わせてマウスの皮下に移植し、いずれの細胞が優位になるかというものです。個別に移植した場合は、両者の増殖速度はほぼ同一ですが、混合して移植した場合、CS2細胞が優位に増殖することを明らかとしました [3]。この増殖優位性を、染色体分析で証明したことがこの研究のユニークさとして評価されたと思います。これは学位論文でもありましたが、Cancer Research誌からacceptの手紙が届いたときは (当時は全て郵送でした)、島崎先生から「おめでとう!!」の直筆を封筒の表紙にいただき、「よくやったな!」と喜んでいただいたことが懐かしく思い出されます。

II. 米国留学

染色体分析の手ほどきを受けた妻とは大学院在学中に結婚し、大学院修了後の1989年3月に米国ジョンスホプキンス大学オンコロジーセンターに留学しました。島崎 淳教授が同大学に留学しており、一緒に研究をされていたDonald S. Coffey教授の推薦により、John T. Isaacs准教授 (後日教授に就任) の研究室でresearch fellowとして妻と一緒に研究に従事することとなりました。当時、その研究室には染色体分析を必要とする細胞株が多数あり、比較的早くデータを出すことができ、Cancer Research誌に発表しました [4]。自身のテーマとしては、前立腺癌に関する転移抑制遺伝子を同定することでした。大学院でのテーマとは異なりましたが、使用した動物モデルが大学院で使用したもう一つの前立腺癌モデルと同じであったことが幸いしました [5]。これはコペンハーゲンラットに自然発生したアンドロゲン感受性に増殖するDunning R3327前立腺癌とそれから派生した細胞株でした [6]。派生した細胞株の中からアンドロゲン非依存性非転移株AT2.1細胞とアンドロゲン非依存性肺転移株AT3.1細胞を選択し、これらを細胞融合した細胞の肺転移能をまず確認しました。AT2.1/AT3.1融合細胞をコペンハーゲンラットの皮下に移植し肺転移の有無をみたところ、融合細胞では肺転移が抑制されており、転移抑制遺伝子が機能している可能性を示すことができました。さらに、このラットモデルでは第2番染色体にその抑制機能がある可能性も示す事ができ、論文として発表しました [7]。

しかし、最終的な目的はラットのの前立腺癌を治療することではなく、ヒトに応用することです。そこでIsaacs先生と相談し、微小核細胞融合法の手技を用いて、ヒト染色体上の転移抑制遺伝子を同定することになりました。その手技は鳥取大学医学部押村光雄教授が開発したのですが [8]、押村光雄先生が共同研究を行っていたJ C Barrett博士 (National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, North Carolina) のところで運良く学ぶことができました。妻と一緒に2泊3日で手技を学びましたが、日本からの留学生

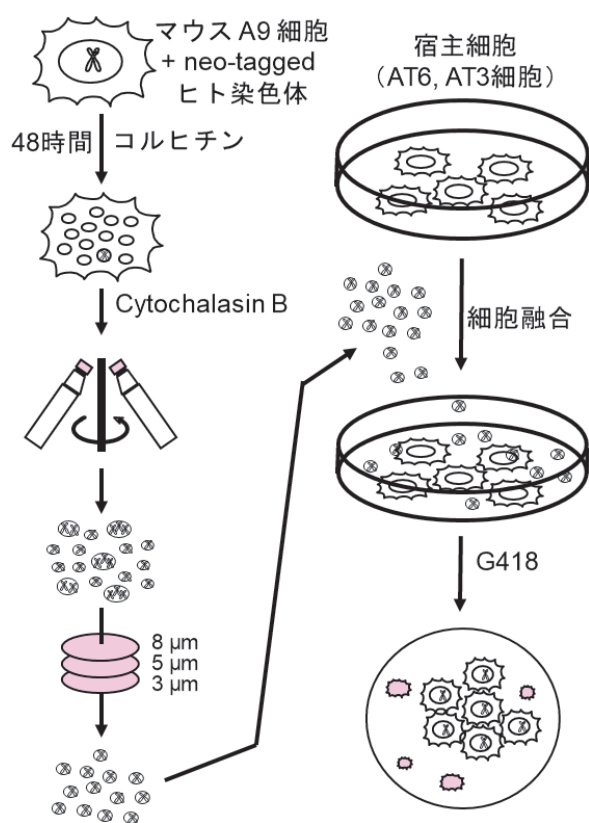


図1 微小核細胞融合法によるヒト染色体の導入

図に示すような手順でヒト染色体1本を含む微小核を培養細胞と融合させることにより、1本のヒト染色体を細胞に導入する。ヒト染色体にはネオマイシン耐性マーカーが導入されており、アミノグリコシド系抗生物質であるG418を含む培地で培養することにより、ヒト染色体と融合した細胞のみが生き残る。結果としてヒト染色体が細胞に導入されることになる。

が在籍していたことも幸運でした。短期間で手技を習得できたのも日本語で教わったからだと思えます。その方法の概略は図1に示す通りですが、ネオマイシン耐性遺伝子を導入した特定のヒト染色体1本を別の細胞に導入することを目的とする手技となります。ヒト染色体は性染色体を含めて46本ありますが、押村先生が特に研究を進めていた第11番染色体でまず始めてみてはどうかということになり、早速研究室に持ち帰って実験に取りかかりました。押村光雄先生も早田先生と同じく北海道大学で理学博士の学位を取得され早田先生ともご面識があったことから、細胞の分与についても快くご承諾いただきました。ここでもご縁というもののおかげさを痛感しました。その後の詳細は割愛しますが、結果としてヒト第11番染色体にはラット前立腺癌の転移を抑制する因子が存

在し、それは11p11.2-13に位置することを示すことができました[9]。帰国してからのこととなりますが、この研究を引き継いだJT Dong博士がこの領域から*KAI1* 遺伝子を同定し、*Science*誌に発表したことで一つの区切りとなりました[10]。

研究が順調に進んでいたことから、Isaacs先生から留学期間の延長やビザの変更などの提案も受けていました。一時期はそのまま留学を継続しようか考えたこともありましたが、ニューオーリンズで開催された米国泌尿器科学会で島崎先生ご夫妻と一緒に撮った写真を見て、帰国を決意しました。島崎先生の笑顔から伝わるメッセージと、島崎先生の推薦があったからこそ留学できたんだという初心を思い起こす写真でした。帰国して学んだことを医局のために還元すべきと考えるに至ったことを、今でも鮮明に思い出すことができます。当時のテーマであった前立腺癌に対する転移抑制遺伝子の同定については、帰国後もIsaacs先生との国際共同研究として継続し、その過程で細胞遺伝学に興味を持つようになりました。臨床遺伝専門医を取得することにもつながり、結果として遺伝子診療部部長としてゲノム医療にも深く関わるようになりました。

Ⅲ. 帰国後から教授就任まで

前述のように米国から帰国後もIsaacs先生との国際共同研究を継続し、大学院生と一緒に研究を進めました。研究助手として妻にも実験を手伝ってもらい、留学中に習得した微小核細胞融合法を用いることにより、図2に示すような前立腺癌における転移抑制遺伝子の同定の手法を確立し研究を進めました。当時、ヒト第8番染色体には癌抑制遺伝子があることが示唆されていました。そこでヒト第8番染色体をアンドロゲン非依存性肺転移細胞株であるAT6.3細胞(Dunning R3327から派生した細胞株の一つ)に微小核細胞融合法を用いて導入し、悪性形質の変化の有無を確認しました。興味深いことに、ヒト第8番染色体が導入されたAT6.3細胞をヌードマウス皮下に移植したところ、肺転移が抑制されました。まず、この結果をまとめCancer Research誌に発表しました[11]。AT6.3細胞は留学中に樹立した細胞株でし

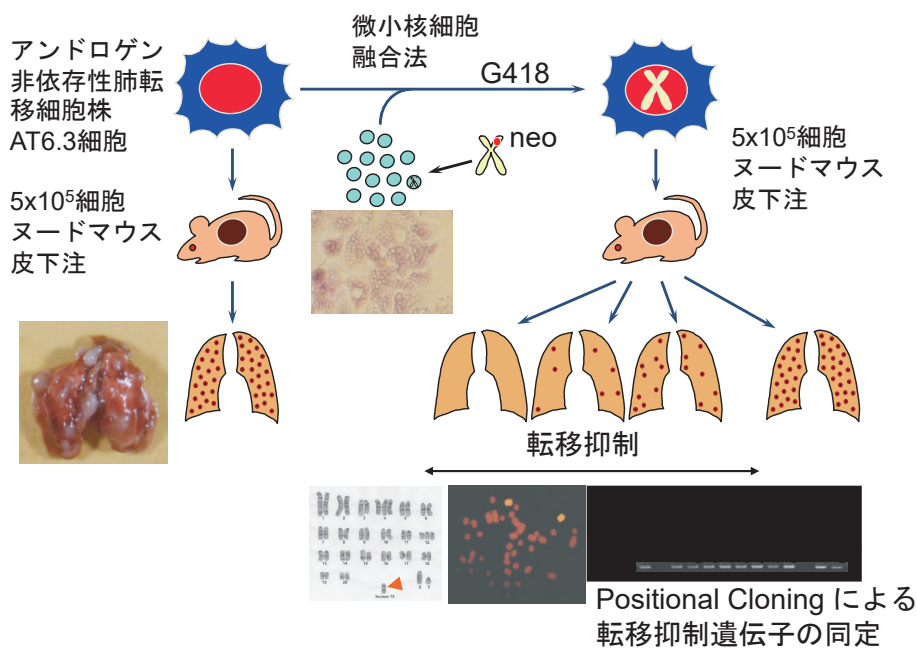


図2 前立腺癌における転移抑制遺伝子の同定

アンドロゲン非依存性肺転移細胞株 AT6.3細胞 (Dunning R3327ラット前立腺癌から派生した細胞株の一つ) と微小核細胞融合法を用いて前立腺癌における転移抑制遺伝子の同定の手法を確立した。

だが、高率に肺転移するにもかかわらず染色体数がほぼ2倍体で構造異常も少なく、導入したヒト染色体を顕微鏡下で容易に確認できるという他の細胞株にはないアドバンテージがありました。これは染色体を取り扱う研究を進める上で重要な要素でした。次のステップでは、放射線照射によりヒト第8番染色体を切断し、人工的に作成した欠失などの構造異常を持つ第8番染色体を微小核細胞融合法を用いてAT6.3細胞に導入し、肺転移の抑制の有無を確認しました。その結果、肺転移を抑制する領域が、ヒト前立腺癌の癌抑制遺伝子が存在すると考えられていた領域と一致することが明らかとなり、図2に示した手法でヒト前立腺癌の癌抑制遺伝子を同定できる可能性を示すことができました[12]。この研究は一緒に研究を進めていた大学院生チームの一人であった二瓶直樹先生(現、医療法人社団誠仁会みはま病院病院長)がまとめましたが、さらに研究を進め転移抑制遺伝子を同定するために前述のJ C Barrett博士の研究室に留学することとなりました。その成果の一部はCancer Research誌に発表することができましたが[13]、2001年9月11日に発生した同時多発テロ事件の影響で二瓶先生のビザの延長が受理されず共同プロジェクトは中断となりました。その

後、研究の再開を試みましたが、J C Barrett博士が研究室を退職し、保存してあった細胞株が散逸してしまったことから、転移抑制遺伝子のクローニングには至りませんでした。しかし、それまでに蓄積した成果により、その後の競争的研究資金の獲得に大いに役立ちました。

IV. 教授就任後

研究の紹介は以上までとして、教授就任後の学内外の活動について回想してみます。教授に就任した2004年は、国立大学法人化とともに臨床研修の必修化も開始され、泌尿器科への入局者が2年間全くなりました。その影響はしばらく続きましたが、退職前の数年は毎年10名前後が入局するようになり、人を残すという意味では一定の責任を果たすことができたかなと安堵しています。入局者数が右肩上がりになった要因についていろいろと考えてみました。多数の関連病院による充実した専門研修、臨床から研究・留学に至るまで多様なニーズに応えることのできる環境など、いわゆるインフラとして整えるべきものに配慮することは言うまでもないと思います。そして、忘れてはならない重要な点は、心理的安全性の担保で

表1 医学部附属病院ならびに医学研究院／医学部における泌尿器科学以外の主な活動

医学部附属病院	
2007年4月～2009年3月	副病院長（総務担当）
2009年4月～2011年3月	副病院長（医療業務標準化担当）
2011年4月～2012年3月	病院長補佐（病院機能評価担当）
	2012年2月 病院機能評価（Ver.6.0）受審
2012年4月～2013年3月	副病院長（研究・業務標準化担当）
2017年4月～2020年3月	副病院長（安全管理・危機管理担当）
2017年4月～2020年3月	医療安全管理責任者
2017年7月～2020年3月	医療の質向上本部長
2017年4月～2025年3月	遺伝子診療部部长
2022年4月～2024年3月	千葉県がん・生殖医療相談支援センター長
2024年4月～2025年3月	がんゲノムセンター長
医学研究院／医学部	
2013年4月～2015年3月	副研究院長（総務担当）
	2014年3月 JACME受審 JACME受審準備委員会委員長
2015年4月～2017年3月	副医学部長（入試担当）

はないかと思えます。上手くいかなかったことを不安を感じずに周囲に報告できる環境は、目で見ることができると思えます。若手の視点からは別の表現になるかもしれませんが、一口に言えば「一緒に仕事をすることが楽しい環境が整っている」ということかと思えます。

教授任期中には、表1に示すように、泌尿器科学以外の職務や、副病院長ならびに副研究院長として組織の運営に関する職務にも従事する機会を多く得ました。2012年2月に受審した病院機能評価（Ver.6）では、実行委員会委員長として関係の皆様の支援を頂戴しながら、その認定に向けて準備を進めました。泌尿器科学教授としての立場だけでは知り得なかった、病院の強みや特徴そして解決すべき課題などに触れる貴重な機会となりました。その経験は、その後準備委員会委員長として対応した一般社団法人 日本医学教育評価機構（JACME）による訪問審査にも役立ちました。JACMEによる訪問審査は国内では始まったばかりで参考となるような資料も少なく手探りの状態でしたが、関係の皆様のご支援を頂戴し、2014年3月の受審に向けて準備を進めました。診療と医学教育の違いはありますが、訪問審査を受けるという点では同じであり、病院機能評価受審の経験が大いに役立ちました。医療安全・危機管理担当副病院長としての3年間も、泌尿器科学教授だけでは得られなかった貴重な経験となり、医療安全

という視点からも診療に取り組めるようになったと思えます。

学内だけでなく学外活動の機会にも恵まれ、男性不妊症診療の重要性や生殖医療における泌尿器科医の役割の向上に務めて来ました。ライフワークとしている男性不妊症では、体外受精や顕微授精などの生殖補助医療の進歩により生殖医療を専門とする婦人科医師との協力が不可欠となりました。技術の進歩による妊娠率の向上がその背景となりますが、不妊症専門クリニックである高橋ウイメンズクリニック[14]で泌尿器科外来を開始し、精索静脈瘤や非閉塞性無精子症などの手術を必要とする男性患者を千葉大学病院に紹介して診療するようにしました。2001年から外来診療を開始していますが、2022年4月に生殖補助医療が保険適用となったことから、比較的若い年齢層の受診者が増え、2022年度の新規患者数は前年度の2倍近くとなりました。男性不妊症では診療を中心として行ってきましたが、学会での活動にも積極的に関わってきたことから、2018年6月～2020年6月には一般社団法人日本生殖医学会理事長を拝命し、関連する学術集会を主催する機会も多数いただきました。また、日本泌尿器科学会や日本生殖医学会において専門医制度に関わる委員会の委員長を務めたこともあり、2016年から4年間、一般社団法人日本専門医機構の理事を務め、現在も専門医認定・更新委員会委員長として同機構の活動に従事しています[15]。

おわりに

以上、最終講義の一部を紹介させていただきましたが、定年退職後の近況をお伝えして本稿を終えたいと思います。退職後は、医局の関連病院の一つである地域医療機能推進機構船橋中央病院に異動しました。泌尿器科常勤医師として採用となりましたが、手術を含めた男性不妊症診療を継続しつつ、遺伝子診療部部長としての経験を活かして、臨床遺伝科を新規に開設しました。2025年9月1日に臨床遺伝科のウェブサイトを公開し[16]、臨床遺伝専門医制度 認定研修施設の新規申請ならびに全国遺伝子医療部門連絡会議 維持機関会員の新規加盟の申請を行いました。現在はそれらの結果待ちの状態です。さらに、今年度中に生殖医療専門医制度 認定研修施設の新規申請も予定しています。病院長ならびに病院管理者の皆様、泌尿器科責任者の関田信之先生の取り計らい、泌尿器科常勤スタッフである善当将也先生の協力もあり、結果として、千葉大学で実践してきた臨床分野をそのまま継続することができています。最終講義では、「男性不妊症」、「ゲノム医療」を一貫して追究できた41年間であったと感想を述べましたが、機会をいただける限りは、これらの領域を中心に今後も臨床に携わっていきたいと考えております。千葉医学会の関係の皆様には、これからもいろいろとお世話になることと存じます。今後とも、ご指導ご鞭撻くださいますようお願いいたします。

文 献

- 1) Kawanami J, Tsuji T, Otsuka H. (1966) Lipid of cancer tissues. I. Lipid composition of Shionogi carcinoma 115 and Nakahara-Fukuoka sarcoma. *J Biochem* 59, 151-9.
- 2) Zama S, Akimoto S, Yazawa S, Ichikawa T, Hayata I, Petrow V, Shimazaki J. (1987) Androgen receptor, testosterone uptake and karyotype in androgen-dependent mouse tumor (SC 115) and its androgen-independent subline (CS 2). *Endocrinol Jpn* 34, 279-89.
- 3) Ichikawa T, Akimoto S, Hayata I, Shimazaki J. (1989) Progression and selection in heterogeneous tumor composed of androgen-responsive Shionogi carcinoma 115 and its autonomous subline (Chiba subline 2). *Cancer Res* 49, 367-71.
- 4) Ichikawa T, Kyprianou N, Isaacs JT. (1990) Genetic instability and the acquisition of metastatic ability by rat mammary cancer cells following v-H-ras oncogene transfection. *Cancer Res* 50, 6349-57.
- 5) Ichikawa T, Akimoto S, Shimazaki J. (1988) Effect of leuprolide on growth of rat prostatic tumor (R 3327) and weight of male accessory sex organs. *Endocrinol Jpn* 35, 181-7.
- 6) Isaacs JT, Heston WD, Weissman RM, Coffey DS. (1978) Animal models of the hormone-sensitive and -insensitive prostatic adenocarcinomas, Dunning R-3327-H, R-3327-HI, and R-3327-AT. *Cancer Res* 38, 4353-9.
- 7) Ichikawa T, Ichikawa Y, Isaacs JT. (1991) Genetic factors and suppression of metastatic ability of prostatic cancer. *Cancer Res* 51, 3788-92.
- 8) Koi M, Shimizu M, Morita H, Yamada H, Oshimura M. (1989) Construction of mouse A9 clones containing a single human chromosome tagged with neomycin-resistance gene via microcell fusion. *Jpn J Cancer Res* 80, 413-8.
- 9) Ichikawa T, Ichikawa Y, Dong J, Hawkins AL, Griffin CA, Isaacs WB, Oshimura M, Barrett JC, Isaacs JT. (1992) Localization of metastasis suppressor gene(s) for prostatic cancer to the short arm of human chromosome 11. *Cancer Res* 52, 3486-90.
- 10) Dong JT, Lamb PW, Rinker-Schaeffer CW, Vukanovic J, Ichikawa T, Isaacs JT, Barrett JC. (1995) KAI1, a metastasis suppressor gene for prostate cancer on human chromosome 11p11.2. *Science* 268, 884-6.
- 11) Ichikawa T, Nihei N, Suzuki H, Oshimura M, Emi M, Nakamura Y, Hayata I, Isaacs JT, Shimazaki J. (1994) Suppression of metastasis of rat prostatic cancer by introducing human chromosome 8. *Cancer Res* 54, 2299-302.
- 12) Nihei N, Ichikawa T, Kawana Y, Kuramochi H, Kugoh H, Oshimura M, Hayata I, Shimazaki J, Ito H. (1996) Mapping of metastasis suppressor gene(s) for rat prostate cancer on the short arm of human chromosome 8 by irradiated microcell-mediated chromosome transfer. *Genes Chromosomes Cancer* 17, 260-8.
- 13) Nihei N, Kouprina N, Larionov V, Oshima J, Martin GM, Ichikawa T, Barrett JC. (2002) Functional evidence for a metastasis suppressor gene for rat prostate cancer within a 60-kilobase region on human chromosome 8p21-p12. *Cancer Res* 62, 367-70.
- 14) 高橋ウイメンズクリニック <https://www.takahashi-w-clinic.jp/> 2025年9月21日参照.
- 15) 日本専門医機構について <https://jmsb.or.jp/about/> 2025年9月21日参照.
- 16) 地域医療機能推進機構船橋中央病院 臨床遺伝科 <https://funabashi.jcho.go.jp/medicalsubjects/rinsyoiden/> 2025年9月21日参照.