

REMINISCENCES

私の研究歴

千葉大学泌尿器科

伊藤晴夫



私は昭和39年に千葉大学医学部を卒業しました。千葉大学病院で1年間のインターン生活を過ごした後、千葉大学泌尿器科学教室に入局し、同時に生理系大学院に入学しました。大学院のはじめの2年間は泌尿器科で臨床研修を行い、あとの2年間は三浦義彰教授の主宰された第一生化学教室で基礎研究に従事しました。

当時は臨床教室に入局しても多くの者は大学院に入学しました。泌尿器科には同期のものが3人入り、大学院の枠が2人のみであったので、1人は基礎の席を借りなければならず、一番気の弱い私が生化学に行ったというわけです。三浦教授は核酸研究の権威で、生化学教室の多くの人はこの方面の研究を行っていました。39年卒のクラスからは生化学教室へ4人も行くことになりました。このうちの1人は生化学専属の崎山 樹君(現千葉県がんセンター研究局長)で、あとの3人は私と同じで臨床教室から研究の指導を受けに行ったわけです。この4人のうち2人が核酸の研究を行い、残りの2人は脂質代謝を割り当てられました。私はプロスタグランディンについて研究するようにいわれました。

当時は誰もプロスタグランディンについて知っている者はいないという状況でした。スウェーデンで精漿中より全く新しい物質として発見されたばかりでしたが、三浦先生がこれは発展すると見抜かれたものと拝察しております。私が泌尿器科に所属していたので私にお鉢が回ってきたのだと思います。はじめはさっぱり見当もつかず路頭に迷ったことでしたが、精漿中に存在するというので男子不妊症と関係あるのではないかと考え、ま

ず精漿中のプロスタグランディンの定量を行いました。ガスクロマトグラフィーも買ってもらいましたが、動かすのが大変であったことを憶えています。また、脂質を扱うためにガラス器具の洗いを徹底的に教育されました。研究時間の半分くらいはガラス器具を洗っていたように記憶しております。現在はディスポの試験管などを使えばよいわけで時代の違いを実感します。そんなわけで私の学位論文は、「男子不妊症の研究(第4報) プロスタグランディンと男子不妊症との関連について」というものでありまして、1968年の日本不妊学会雑誌に掲載されました。

プロスタグランディンの研究をつづけていたら日本における権威になれたかもしれませんが、この方面の研究は1,2年でおわりとなりました。ただ、2,3の結果が得られたのは幸いでした。一つはプロスタグランディン E_1 がヒト成長ホルモン分泌を刺激することを見出したことです。この論文に対しては2,000通以上の文献請求がきました。もう一つは、ある癌患者の高カルシウム血症がインドメタシンに反応したことであり、プロスタグランディン E_1 の高値がその原因であったことを報告したことでした。N. Engl. J. Med. に掲載され大分誉められました。

泌尿器科教室に帰ってからは、種々の事情もあり尿路結石の研究をはじめました。せっかく生化学へ勉強に行ったのだから、生化学的な手法を用いた研究を行いたいと考えました。当時は尿路結石の大部分を占めるシュウ酸カルシウム結石の原因としては、高カルシウム尿がもっとも重要と見做されていました。高シュウ酸尿はほとんど無視

されていたように思います。これは尿中のシュウ酸の良い測定法がなかったことにもよるのだと考えました。そこで私は尿中のシュウ酸測定法について種々な工夫を加えたり、新しい方法を試みたりしてみました。そして1978年に日本泌尿器科学会雑誌に尿路結石患者では尿中のシュウ酸が軽度ではあるが上昇していることを報告しました。この2年後に英国のRobertsonが、結石形成にとっては尿中のシュウ酸が軽度上昇していることがもっとも重要であり、尿中のカルシウムが上昇していることはあまり意味がないとして mild hyperoxaluria という概念を提唱しました。

これらのいくつかの論文が評価されて、昭和50年から2年間、シカゴ市の Michael Reese 病院腎臓科の Coe 教授の下に留学することになりました。この病院はシカゴ大学の関連病院で、研究レベルもかなり高いといわれていました。ここでシュウ酸カルシウム結晶の成長を抑制する尿中の高分子物質の分離精製を試み、2年間で唯一の論文を完成させました。これは高分子物質としてはじめてのものでありました。その後、Coe 教授はシカゴ大学の腎臓科の director として母校に帰りました。その研究は中川 泰先生が引き継ぎ、この物質を nephrocalcin と命名し、国際的に注目されました。なお、最近聞いた話では Michael Reese 病院はある企業に買収されてシカゴ大学を離れ、現在では研究はほとんどなされていないとのことでした。

昭和52年に帰国し、泌尿器科にもどりました。教室の事情により尿路結石の研究は継続しないで、男性不妊・内分泌および尿路性器悪性腫瘍の指導を行うことになりました。この二つの方面の文献を読むだけでも大変という苦難の生活がはじまりました。しかし、なんでも勉強してみれば面白いもので、これらの面でもある程度の成果をあげることができました。不妊関係では精索静脈瘤が妊孕性を障害する機序の研究、精索静脈瘤の手術に顕微鏡下手術の導入などを行いました。癌関係では前立腺癌の内分泌療法についての研究に参加しました。特に前立腺癌のアンドロゲンレセプターの組織科学についての研究を開始し、一流の英文



現在の千葉大学医学部

誌に数編の論文を載せることができました。その後、千葉大学では昭和53年に講師、56年に助教授になりました。

昭和61年に千葉県市原市に帝京大学附属市原病院が開設され、泌尿器科の初代教授として赴任いたしました。はじめのうちは来院する患者も少なく、また研究費、研究器具、人手もなく、ないづくしでした。臨床に専念して多くの患者さんに来てもらえるよう努力しました。この時期は患者さんと接する機会が多くなり、臨床医としての楽しさを感じることができたことは幸運でした。新しい手術法の導入、手術手技の改良、症例報告などの臨床的研究も徐々にはじめました。研究設備も一応整った6、7年前より、最初は膀胱癌、腎癌の細胞培養を行いました。この2種の癌細胞の無血清培地による初代培養に成功しました。

さらに膀胱癌では新しい細胞株を樹立することができ、発表することができました(HAMT-1株)。この株は無血清培養からさらに無蛋白培養まで行いうる珍しいものでした。培養実験はしかし、休日もとれず、あまりに大変なので一時中断し、以前より温めていた尿路結石の研究を再び開始することにしました。結石患者の数が多かったことは幸いでした。また、市原病院の栄養部の協力が得られて、結石患者の詳細な栄養調査を行うことができました。これは研究費もかからず、当時としてはうってつけの研究でした。いくつかの興味ある結果が得られ、これらの一部は今までの概念を覆すものではないかと考えております。尿路結石の再発防止のための新しい食事療法として、脂肪

の摂取制限およびカルシウムの多量摂取が中心となるべきことを提唱いたしました。尿路結石は欧米では第一次世界大戦後、日本では第二次世界大戦後に急激に増加したわけですが、この原因は動物性蛋白質の過剰摂取であると信じられてきました。しかし、われわれの研究結果は、蛋白質ではなく脂肪の過剰摂取であることを示しています。近い将来にわれわれの概念が受け入れられることを期待しております。この他、ヒト腸内の新しいシュウ酸分解菌の発見があります。この種のシュウ酸分解菌の不足が尿路結石形成の一因であるとする仮説を提案しております。

市原病院にはちょうど10年間在籍したことになります。片道40キロ近い距離の運転、道路が混まない4時ころには家を出て5時にははじめた早朝の実験、通勤時間の節約のための週2回ほどの寮への泊まりなど、今から思うと懐かしく思い出されます。

平成8年に島崎 淳教授の後任として、千葉大学泌尿器科に帰ることになりました。今度は自分の研究というよりむしろ教室員の研究を伸ばすことが重要だと思います。教室の主な研究領域は、尿路性器癌、腎機能・尿路結石、男性不妊・内分

泌、神経因性膀胱であります。領域は多岐にわたっていますが、研究手法としては molecular biology, すなわち遺伝子に直接せまるやり方で行きたいと思っております。尿路結石関係ではシスチン尿症の原因遺伝子 rBAT の新しい変異を多数見出しています。また、ヒト腸内のシュウ酸分解菌を定量してみたところ、尿路結石患者は対照健康人に比して分解菌の数が少ないという結果を得ました。そこでシュウ酸分解菌のもつ分解酵素を発現させる遺伝子の検索を進めています。男子不妊症関係では無精子症のうちの spermatogenic arrest の一部に basigin 遺伝子の異常によるものがある可能性がわかってきました。癌関係では前立腺癌における癌の進展と遺伝子変異の関係、新しい転移抑制遺伝子の同定などでは、すでに大きな成果が出ております。腎癌、膀胱癌についてもその遺伝子変異を調べています。神経因性膀胱の研究にも molecular biology の方法を導入できればと考えています。

小さい教室で4本柱の研究は多すぎるかもしれませんが、諸先生方のご指導、ご支援を切にお願い申し上げる次第です。