

世界を変えた科学新発見 11月14日は世界糖尿病デー それは何故か？

佐々木 環¹⁾, 西松伸一郎²⁾

1) 川崎医科大学腎臓・高血圧内科学

2) 川崎医科大学自然科学

(令和2年10月6日受理)

Scientific discoveries which changed the world.

Why is November 14th World Diabetes Day?

Tamaki SASAKI¹⁾, Shinichiro NISHIMATSU²⁾

1) *Department of Nephrology and Hypertension Kawasaki Medical School*

2) *Department of Natural Sciences Kawasaki Medical School*

(Accepted on October 6, 2020)

抄 録

インスリンは、中学生でも知っている糖代謝を調節する小さな蛋白質ホルモンである。糖尿病は、インスリン分泌、あるいは作用またはその両方の不足に起因する。何故、11月14日は“世界糖尿病デー”なのか。その理由を探るため、解剖学、病態生理学の知識の乏しい、診断ツールのない時代から振り返った。この作業は、インスリン発見までの舞台裏を探ることに繋がり、世界を変えた科学新発見を身近に理解できると考える。学生の理解を促し、印象を残すための図として、関連する切手の図柄を使用した。糖尿病は古代から知られておりエジプトのエーベルス・パピルス (Ebers Papyrus) に記載がある。2世紀にはアレタウス (Aretaeus of Cappadocia) が正確な糖尿病症状を最初に記載し、糖尿病と命名した。19世紀のフランスの生理学者クロード・ベルナール (Claude Bernard) は、肝臓の糖新生に関する報告をした。1889年、オスカー・ミンコフスキー (Oscar Minkowski) とジョセフ・フォンメリング (Joseph von Mering) は、犬の膵臓を摘出し糖尿病を作製した。1921年フレデリック・グラント・バンチング (Frederic Grant Banting) とチャールズ・ハーバート・ベスト (Charles Herbert Best) は、膵島からインスリンを分離した。そして1型糖尿病に苦しむ患者に投与し、数百万人の命を救い、糖尿病治療の新時代を開いた。無名の開業医 Bantingの情熱からインスリンが抽出され、僅か9週間の研究で古代から人類の難病であった糖尿病に光を与えた。この点が、糖尿病デーの選定の決め手である。それ故、彼の誕生日11月14日は“世界糖尿病デー”なのである。

キーワード：世界糖尿病デー、インスリン、フレデリック・グラント・バンチング、ノーベル賞

Abstract

Insulin is a small peptide hormone that regulates glucose metabolism, a fact, which even middle school students know. Diabetes results from a lack of insulin secretion and/or failure to respond to it. Why is November 14th World Diabetes Day? To answer this question, we looked at an era when there was little knowledge of anatomy or pathophysiology and there were no diagnostic tools. We believed that this approach would lead us to look behind the scenes at the discovery of insulin. Also, we would be able to familiarize ourselves with the scientific discoveries, which changed the world. As a way of creating an impression, we used postage stamps regarding the history of insulin discoveries. Diabetes has been known since ancient times, and was described in the Ebers Papyrus in Ancient Egypt, and by Aretaeus of Cappadocia in the 2nd century. Claude Bernard, a French physiologist in the 19th century, described glucogenesis in the liver. In 1889, Oscar Minkowski and Joseph von Mering removed dogs' pancreases to induce diabetes. In 1921 Frederick Grant Banting and Charles Best isolated insulin from the pancreatic islets. It was then given to patients suffering from type 1 diabetes, saving millions of lives and opening a new era of diabetes treatment. Insulin was extracted with the passion and effort of an obscure medical practitioner Banting, and he shed light on diabetes, which had been an intractable disease of humanity since ancient times, in a study lasting only 9 weeks. This was the deciding factor for choosing November 14th, Banting's birthday, as World Diabetes Day.

Key words: World Diabetes Day, Insulin, Frederic Grant Banting, Nobel Prize.

はじめに

インスリンは、糖代謝を調節する小さな蛋白質ホルモンで中学生でもその名を知っている。このインスリン不足による糖尿病を克服するため、多くの人の努力が払われてきた。その歴史において治療薬に繋がるインスリンの発見は、多くの地道な努力の積み重ねであり、またおびただしい研究の挫折の歴史である。何故、11月14日は“世界糖尿病デー”なのか。その理由を探ることを目的に、解剖学、病態生理学の知識が乏しく、診断法のない時代から振り返った。この作業は、インスリン発見までの舞台裏を探ることに繋がり、世界を変えた科学新発見を身近に理解できると考えた。その際、学生の理解を促し、印象を残すための図として、関連する切手の図柄を使用した。

本論文中において、人名は初出時にカタカナと括弧内に英語で記載し、その後は英語での姓の記載とする。なお、図の説明は英語表記とす

る。都市名、国名などはカタカナ表記し、大学や病院名は英語表記とする。インスリンやエビネフリン、あるいはアレルギーといった通常、日本語としてもカタカナ表記のものはそのまま使用した。

11月14日は“世界糖尿病デー” それは何故か？

2006年12月20日午後5時59分、ニューヨークの国連の通常総会において“世界糖尿病デー”が満場一致で制定された。糖尿病人口の驚異的な増加は、社会的、経済的に大きな負担になることが危惧されているのに他ならない。国連が定めた“世界糖尿病デー”の11月14日には、世界中の歴史的あるいは記念建築物やモニュメントなどが、国際糖尿病連合の活動のシンボルロゴである“ブルーサークル”のブルーの色でライトアップされる。日本でも東京タワーや、近隣では姫路城でも雰囲気醸し出した。

“世界糖尿病デー”11月14日はインスリン発見

者の主役であるフレデリック・グラント・バンチング (Frederic Grant Banting) の誕生日である (図1)。Bantingは、1891年にカナダのトロントから北40マイルのアリストンの裕福な農家で生まれた。牧師を目指しVictoria大学に入学したが、途中医学の道に転じ、1912年にTronto大学医学部に入学した。卒業後、小児科医としてTronto小児病院に勤務、1920年夏から開業、それから1年後の1921年にインスリンを発見した。

インスリンの発見ほど、劇的な物語はない。血糖を降下させる物質が膵臓に存在することは想定されていたが、抽出しようとする試みは悉く失敗していた。そこに研究歴のない開業医のBantingが挑み、医学部学生であるチャールズ・ハーバート・ベスト (Charles Herbert Best) と共に、夏休みの短期間にインスリンの抽出に成功した。まさに宝くじに当たり億万長者になる成功物語である。

糖尿病“diabetes”の語源は？¹⁻³⁾

糖尿病の最古の記載は、紀元前約1,550年前にエジプトで書かれた医学文書の“エーベルス・パピルス (Ebers Papyrus)”にある。Ebers

Papyrusは、古代エジプト医学について記したPapyrusとしては、最も古く重要なもので、現在はドイツのLeipzig大学図書館に収蔵されている (図2 a, b)。“過度の喉の渇きに、大量の排尿に苦しんでいる患者に対し、植物の抽出物で治療をする”と記述とされている。次いで、ローマ帝国時代、実験生理学の創始者として知られるギリシャの医学者クラウディウス・ガレヌス (Claudius Galenus) は (図2 c)、体液説を用いて病気の原因を考えていた。尿の下痢と、口渇感と痩せを特徴に挙げて、糖尿病は腎臓疾患と断定している。この時代までは、糖尿病の診断や治療の発展に貢献した主役はいない。

糖尿病の名付け親は、アナトリア (現在のトルコ) のCappadocia生まれのアレタウス (Aretaeus of Cappadocia) である。糖尿病症状の記述は、彼が残した4つのテキスト“急性・慢性の疾患の原因・症状と治療”の中の2巻にある。「Diabetesは不思議な病気で、肉や手足が尿に溶けだし、腎臓と膀胱がおかされ、患者は水道口から流れ出るとくくに絶え間なく水を作る」と記載され、臨床症状から容易に糖尿病と推測できる。著しい口渇、頻尿と痩せていく経過から、液体は身体の中をとどまることなく下



図1 Frederic Grant Banting Bantingの肖像とTronto大学医学部が描かれている。インスリン発見70年、彼の生誕100年を記念して、1991年カナダから発行された。



図2 a Ebers Papyrus 中央の一部が描かれ (□)、右にはWHOとDIABETESと記載されている。1971年にエジプトから発行された。

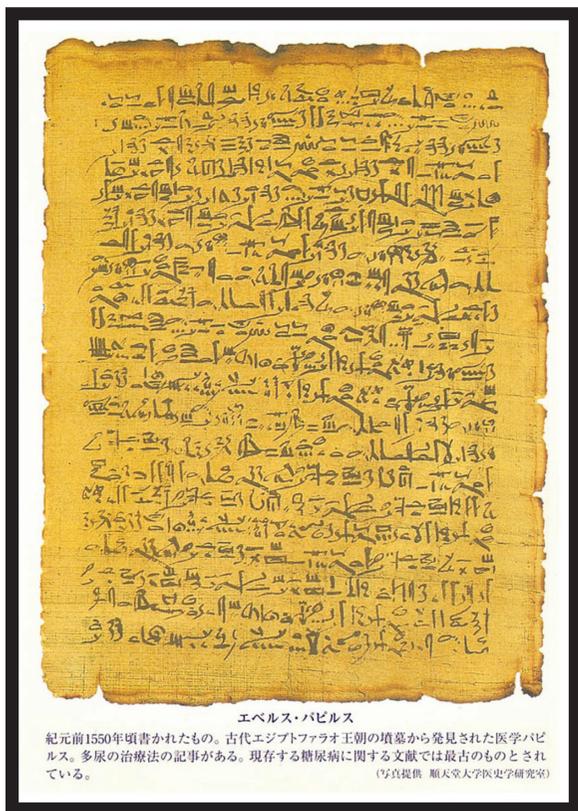


図2b Ebers Papyrusを描かれた第40回日本糖尿病学会年次学術集会(会長 東京女子医科大学 大森安恵先生)記念ポストカード 説明文に“紀元前1550年頃書かれたもの。古代エジプトファラオ王朝の墳墓から発見された医学パピルス。多尿の治療法の記事がある。現存する糖尿病に関する文献では最古のものとされている。(写真提供 順天堂大学医学史学研究室)”と記載されている。

がることをサイフォンと形容し、ギリシャ語のサイフォンを意味する“diabetes”を使用した(図2d)。彼のテキストは、その後も多くの言語に翻訳出版され、特に1856年にFrancis Adamasが英語に翻訳し出版したものは、最も多く引用された。

17世紀英国の解剖学、神経学と精神医学で名高い、脳血管のWillis輪や副神経を記述した



図2c Claudius Galenus 体液循環系が心臓と腎臓で描かれている。1989年にハンガリーから発行された。

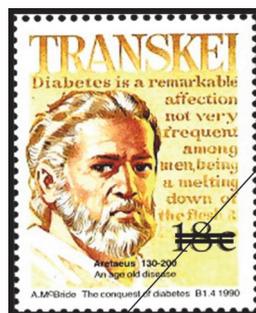


図2d Aretaeus of Cappadocia 肖像で、背景に糖尿病の記述が一部記載されている。1990年トランスカイ(以前、南アフリカ共和国南東部にあった黒人自治区)から発行された。

トーマス・ウィリス(Thomas Willis)は、糖尿病(diabetes mellitus)のmellitusという語を造語した。彼は糖尿病患者の尿が非常に甘いことに気付いていたが、その理由は説明できなかった。その100年後に英国のマシュー・ドブソン(Matthew Dobson)により尿中の糖分が証明された



図3 藤原道長を描かれた第40回日本糖尿病学会年次学術集会(会長 東京女子医科大学 大森安恵先生)記念ポストカード 説明文に 1994年に神戸で開催された第15回国際糖尿病会議を記念し、藤原道長とインスリン結晶が描かれている。説明文に“第15回国際糖尿病学会会議記念切手と藤原実資の日録「小右記」の一部(万寿四年十一月二十一日)切手のデザインは平安時代の摂政太政大臣藤原道長(966~1027)とインスリンの結晶。藤原道長は50歳代はじめから糖尿病を病み、晩年は失明。日本の文献上最初の糖尿病患者さんと推定されている。”と記載されている。

日本の歴史上の人物で最初の糖尿病患者は？

日本における糖尿病の歴史は、10世紀の平安時代からである。時の権力者である太政大臣藤原道長は、日本の歴史上の人物で最初の糖尿病患者である。藤原道長は“この世をばわが世とぞ思う望月の欠けたることもなしと思えば”と和歌に詠んでいる。彼は、口渇、多尿や多飲と視力障害(白内障や糖尿病性網膜症)を認め、背中に大きな癩ができ、敗血症で亡くなった(図3)。臨床経過からは、I型よりII型糖尿病と考えられる。

糖尿病の合併症は？

今日、糖尿病の急性より慢性合併症が問題となっている。慢性合併症は、細小血管障害による網膜症、神経障害と腎症、大血管障害の冠動脈疾患、脳血管疾患と末梢動脈疾患に分類される。

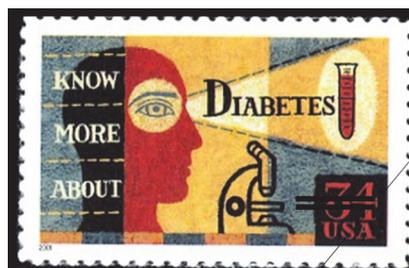


図4a 糖尿病性網膜症 More about Diabetes と記載され、眼、検査試験管、顕微鏡が描かれて注意を喚起している。2001年にアメリカからインスリン発見80周年を記念して発行された。

糖尿病性網膜症は、失明原因の第2位であり、年間3,000人の糖尿病患者が視力を失っている(図4a)。糖尿病性神経障害は、診断も治療にも難渋する。発汗異常や立ちくらみ、便通異常等の自律神経障害による症状や、血行障害からの糖尿病壊疽に至り年間2万本もの足が切断される(図4b)。糖尿病性腎症は、末期腎不全に至る。糖尿病性腎症により透析治療を導入される患者数は増加の一途をたどり、1999年からは慢性糸球体腎炎を抜いて新規透析導入原因の第1位となった。現在の腎代替療法は、血液透析と腹膜透析の透析治療と腎移植である(図4c)。



図4b 足切断への対策 糖尿病の対策を掲げ、片足の車いすの障害者が描かれている。1974年にドミニカ共和国から発行された。



図4c 糖尿病性腎症と腎代替療法 腎代替療法の血液透析装置、腎移植の図と、腎臓の剖面像が描かれている。1990年のオーストリアから腎臓学会を記念して発行された。

最近の米国の疫学調査は、1990年～2010年の約20年間に、糖尿病患者の下肢切断、末期腎不全や心筋梗塞の発生率は低下しているが、患者総数の増加により社会への負担は変わっていないと報告⁴⁾している。

尿からの情報の把握

尿異常が病気と関連することは古くから知られていた。尿検査は中世からルネッサンス期まで、重要な診療手技となった。尿の入ったMatulaと呼ばれるガラス器をかざして、尿の色や混濁から病気の診断を行った(図5a)。糖尿病の検査として医者が最初に行った手技は、尿の味をみることであった。患者が無頓着な男性であれば、診察室に足を踏み入れた瞬間に、患者が糖尿病であると診断を下すことができた。それは、靴やズボンの白い斑点が、尿中に糖の存在を示唆したからだ。

19世紀の始めになり化学的検査が進歩し、尿中の糖を検出し、定量することも可能となった。ベネディクト反応は、糖を定量する反応である。1911年に米国の化学者スタンレー・ロシター・ベネディクト(Stanley Rossiter Benedict)が開



図5a Matula Matulaを片手に尿を観察している医師が描かれている。1982年にオーストリアから泌尿器科学会を記念して発行された。

発した。弱アルカリ条件下で銅イオンが糖により還元される事に基づく反応で、硫酸銅、クエン酸ナトリウム、無水炭酸ナトリウム溶液と混ぜて、赤色沈殿で糖を定量する（図5b）。

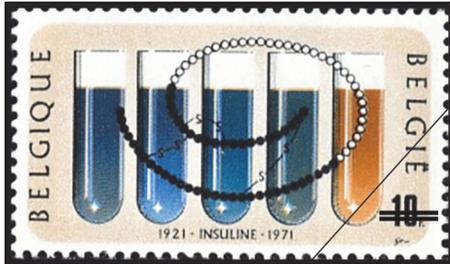


図5b Benedict反応 青い銅イオンが還元されて比色による尿糖の検査を示し尿糖を定量するための反応がBenedictにより考案された。これは弱アルカリ条件下で、青い銅イオンが還元されることを利用している。Sangerが明らかにしたプロインスリン構造が記載されている。アミノ酸1個を白丸1個で表し、21個のアミノ酸からなるA鎖と30個のB鎖と33個のCペプチドが順次つながる。3個のS-S結合が架橋されている。Cペプチド（白丸）が切断されインスリンとなる。1971年にベルギーからインスリン発見50周年を記念して発行された。

糖代謝と肝臓

フランスの医師で生理学者クロード・ベルナール (Claude Bernard) は、実験医学の創設者で、“ホメオスタシス”につながる“内部環境 (milieu intérieur)”の命名は有名である。Bernardは、当初“糖尿病は、神経の異常から肺に影響する病態”と考えていた。しかし、ブドウ糖を頸動静脈や肝静脈に投与するする実験等で、肺がブドウ糖を分解する仮説は否定された。その後、食事から糖分が供給されなくても血液にブドウ糖を認め、肝臓から非水溶性炭水化物が分解されブドウ糖を産生することを発見した。彼の

ノートには、“この物質をグリコーゲンと命名する”と記録している。グリコーゲンはブドウ糖の一時的な体内貯蔵型の物質であり、インスリンはグリコーゲン生成を促進する（図6a,b）。

Bernardは、糖尿病における中枢神経の役割も検討している。特に第4脳室底穿刺後に、尿糖が出現する結果から、迷走神経を介する肝臓での解糖のためと推察し、中枢神経が糖尿病の成因に関係していると考えた。糖代謝と脳の関連を記載した最初の報告である。Bernardは、肝臓における糖新生、グリコーゲンの役割を明らかにし、糖尿病研究の発展に貢献した。

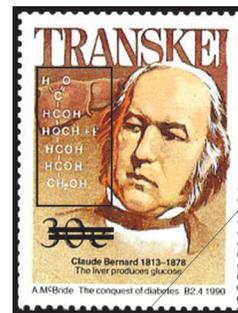


図6a Claude Bernard 肖像と肝臓とブドウ糖の化学式 (□) が記載されている。1990年トランスカイから発行された。



図6b 1928年に母国フランスで発行された偉人シリーズで肖像である。

インスリン発見の前夜, “膵性糖尿病”の発見

ドイツ人医師のルドルフ・ルートヴィヒ・カール・フィルヒョウ (Rudolf Ludwig Karl Virchow) (図7a) は, 著書“細胞病理学”の中で, 膵臓の内分泌機能を記載している。その弟子であるポール・ランゲルハンス (Paul Langerhans) は, ウサギの膵細胞を観察分類し, 9番目の細胞を島細胞と命名した。1869年のことである。この時, 20歳のBerlin大学医学生として博士号の修得をめざしていた (図7b)。フランスの病理学者エドワール・ラゲス (Édouard Laguesse) は, Langerhansの発見した腺細胞の間にある細胞集団をLangerhans島と命名し膵臓の内分泌を司る腺であると指摘し, 今日に至っている。

1889年に糖尿病の歴史の中で, 重要な展開があった。インスリン発見前の最大の発見とされるジョセフ・フォンメリング (Joseph von Mering) とオスカー・ミンコフスキー (Oskar Minkowski) による膵摘出糖尿病の報告である。



図7a Rudolf Ludwig Karl Virchow 肖像が描かれ1960年に東ドイツから発行された。



図7b Paul LangerhansとOskar Minkowskiが描かれた第40回日本糖尿病学会年次学術集会 (会長東京女子医科大学 大森安恵先生) 記念ポストカード 説明文に “Paul Langerhans (1847~1888) フライブルグ大学の病理解剖学教授。23歳の学位論文に膵島を発表 (1869年)、のちにLangerhans島と名付けられた。剖検中に感染した結核のために41歳で死亡した”, Oskar Minkowski (1858~1931) ブレスロウ (現ワルシャワ) 大学生理学教授。膵臓摘出犬が著しい多尿を呈することを報告、糖尿病の成因として膵の役割を追求する研究の端緒を開いた。(写真提供 順天堂大学医史学研究室)”と記載されている。

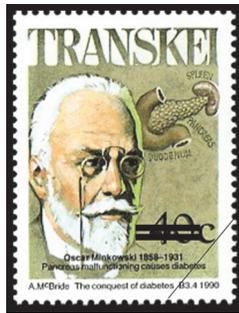


図7c(左), d(左) Oscar Minkowski Minkowskiの肖像と膵摘出糖尿病モデルが記載されている。1990年トランスカイ(7c)と、2012年リトアニア(7d)から発行された。

舞台は、Strasbourg大学で、von Meringは膵臓の脂肪吸収・消化をテーマに、Minkowskiは糖尿病性昏睡の研究をしていた。当時、von Meringは「膵酵素は脂肪分解に必要」と主張、Minkowskiは反論していた。2人は「白黒を明らかにする最も良い方法は膵摘出実験である」と考え、手術上手なMinkowskiがvon Meringの犬を用いて膵摘出術を行った。しかし、von Meringは翌日から私用で不在となり、Minkowskiは実験を継続できなくなった。Minkowskiは、作製した犬が奇妙な行動と同時に、研究室の床に何度も尿をし、乾燥した尿にハエが集まっていることに気が付いた。彼は長年の糖尿病治療の経験から、この犬の尿糖を測定し膵性糖尿病として報告した。糖尿病は膵臓に原因あるとことが示された(図7c,d)。

von Meringはアドルフ・クスマウル(Adolf Kussmaul)の弟子で、Kussmaulは糖尿病性ケトアシドーシス昏睡時に深く大きな呼吸、Kussmaul大呼吸で名を残している。von Meringは、1885年にフロリジン糖尿(フロリジンを注射すると、尿糖を認める)を発見した。フロリジン糖尿は、現在のsodium glucose co-transporter (sodium glucose transporter) (SGLT) 2阻害薬の開発につながっている。Minkowskiは、当初フロリジンを投与された犬

を使用した可能性を疑い、改めて膵提出犬を作製し、尿糖の存在を証明した。

2人は、膵臓が糖代謝の重要な内分泌臓器であることを示し、インスリン発見の舞台を整えた。

Trontoチームによるインスリン発見

インスリンを発見したTrontoチームは、アイデアを出したBanting、彼を助けたBest、チームを束ねたTronto大学生理学のジョン・ジャームズ・リカード・マクラウド(Jon James Rickard Macleod)教授と、途中から参加した化学者ジェームス・バートラム・コリップ(James Bertram Collip)の4人で構成された。

- ①アイデア：Bantingは、1920年10月30日の日曜日、翌週の講義の準備をしていた。届いたばかりの雑誌「外科学・婦人科学・産科学」11月号の病理学書Moses Barronの論文“ランゲルハンス島と糖尿病の関係：膵石症の患者から”を読み、膵管を結紮し外分泌腺を変性させ、目的とする内分泌腺の分泌物を取り出すアイデアが脳裏に浮かんだ。回想では、“心が乱れて眠れない夜だった”と記載している。
- ②実験の環境：糖代謝の権威であるTronto大学生理学Macleod教授と面談し、自分のアイデアを述べ、10匹の犬と8週間の実験を手伝う

助手と尿検査ができる実験室の借用を嘆願する。最初は取り合わなかったMacleod教授は、夏休みの休暇中だけ実験室を貸すとの条件で話がまとまり、助手はコイントスに破れたBestとなった(図8a,b)。

③脾の抽出物: BantingとBestは、1921年5月から実験を開始した。開始直後から10匹中7匹の犬が死亡したが、Tronto市街で犬を1ドル

で購入し実験を継続した。7月27日、萎縮した脾臓を冷たい乳牛で粉碎、凍結後に100mL生理食塩に加え、5mLを脾臓摘出した犬(マージョリー33号)に投与し、2時間以内に血糖値低下することを観察した。研究期間は僅か9週間である(図9a,b,c,d)。1921年11月14日、2人はTronto大学で結果を報告した。その後、熟練した化学者Collipがチーム

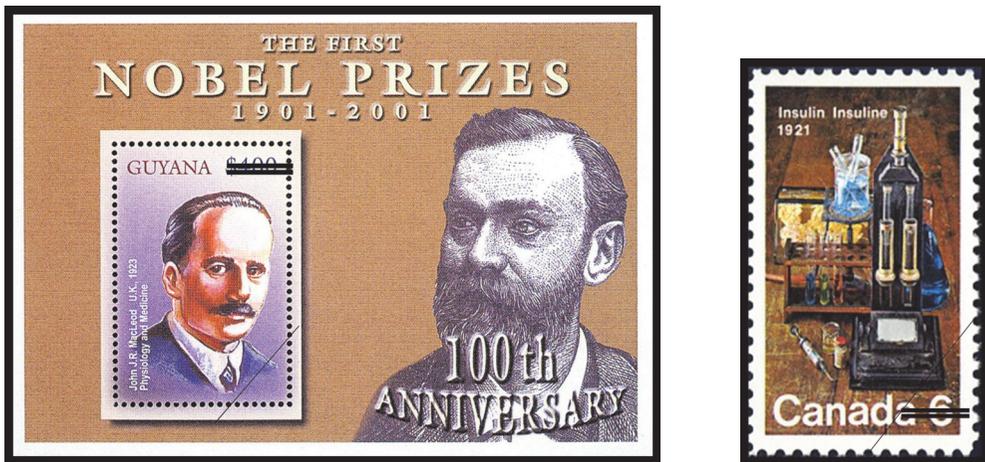


図8a(左) Macleod教授 Nobel賞を記念に肖像が2002年ガイアナから発行された。
8b(右) 実験器具 インスリン発見50年を記念しTrontoチームの実験器具が描かれている。1971年カナダから発行された。



図9a(左) Banting, Bestと実験に使用された脾提出犬と2人の姿が描かれている。背景はBantingの実験ノートで、diabetesと誤記が分かる。2000年にカナダから発行された。
9b(右) Bantingと実験により使用した抽出物(インスリン)と投与された脾提出犬の血糖値のグラフが記載されている。1990年トランスカイから発行された。

に加わり、よりすぐれた抽出、精製技術を提供した。BantingとBestは、抽出物をアイレティンと呼んでいたが、後にMacleod教授によりインスリンと命名された。

- ④最初の人への投与：1921年12月2日、低栄養状態でアセトン臭を伴って1人の少年がTronto総合病院に搬送された。翌年1月13日にBantingとBestの抽出物15mlを臀部に投与された。しかし、血糖降下作用は弱く注射部位に膿瘍が形成され病像は悪化した。23日、Collipにより精製された抽出物が再度投与され、血糖値は520mg/dlから24時間後には

120mg/dlまで低下、尿中ケトン体も消失し全身状態も改善した。このインスリンで劇的に死の淵から回復した少年は、レナード・トンプソン (Leonard Thompson) 14歳で、インスリンが糖尿病患者で功を奏した世界最初の例となった。エリザベス・ヒューズ・ゴセット (Elizabeth Hughes Gossett) は、11歳でI型糖尿病と診断され、厳しい食事療法により151cmで20kgまで痩せていた。Elizabethの父は、アメリカで最も有名な弁護士で後に国務長官を務めた政治家でもあるチャールズ・エヴァンズ・ヒューズ (Charles Evans Hughes)

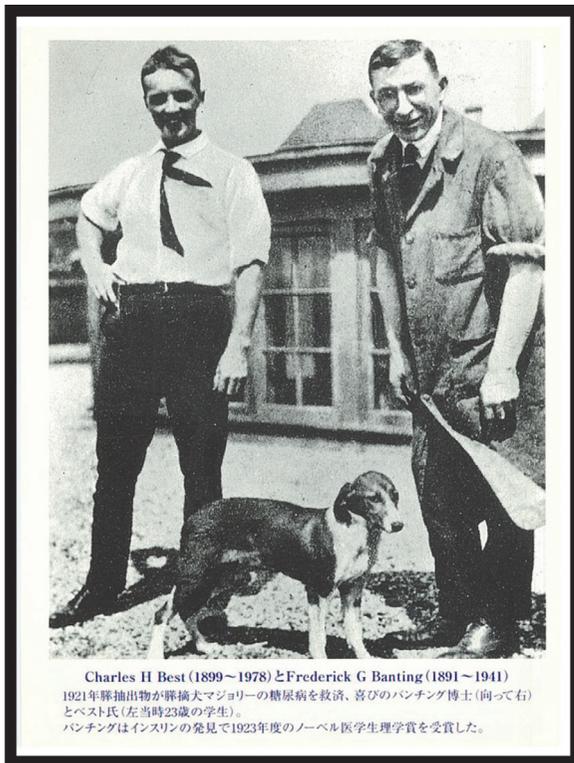


図9c (左) Charles H Best (1899～1978)とFrederick G Banting(1891～1941) の写真の第40回日本糖尿病学会年次学術集会(会長 東京女子医科大学 大森安恵先生)記念ポストカード説明文に“1921年豚抽出物が豚摘犬マジョリーの糖尿病を救済、喜びのバンチング博士(向って右)とベスト氏(左当時23歳の学生)。バンチングはインスリンの発見で1923年度のノーベル医学生理学賞を受賞した。”と記載されている。

d (右) 1996年にクロアチアからインスリン発見75年を記念して同じ構図で描かれ発行された。

(図10a)である。1922年8月からインスリン投与を受け、73歳で亡くなるまでインスリン治療を継続し、法律家として活躍するとともに、結婚して3人の子どもを授かった。

- ⑤ノーベル賞受賞とその後：1923年10月25日、ノーベル賞委員会は、1923年の生理学・医学賞をBantingとMacleod教授へ決定した。BantingはBestではなくMacleod教授が選ばれたことを不服として、賞金の半分をBestにわけると発表した。その後、Macleod教授もCollipに分け、ノーベル賞の賞金は4人の手に渡った。さらに驚くべき快挙がなされた。インスリンに関する権利を、Tronto大学に1ドルで譲渡した。これにより、各国のインスリン製剤の普及の役割を果たすことになった。後にTronto奇跡と呼ばれる業績を成し遂げたチームは、ノーベル賞という最高の栄誉から袂を分かち、その後はお互いに連絡をとることなく各々の道を歩むことになった。
- ⑥糖尿病歴史の中での重要な区切り：BantingとBestの情熱により多くの糖尿患者が通常の生活を過ごせるようになった。その後の数年間でインスリン精製法が改善された。1936年、ハンス・クリスチャン・ハーゲドン(Hans

Christian Hagedorn)は、塩基性タンパク質のプロタミンを使用し、皮下から血液への移行を遅らせ、作用時間を延長した。

インスリン結晶化とその後

ウシの膵臓を原料とするインスリン製剤には不純物が多く、作用も不安定でアレルギー症状も少なくなかった。現在の医薬品は、天然物でも90%以上、合成品である場合は100%近い純度が求められる。純粋な物質と評価されるには、その物質の結晶化が鍵となる。20世紀はホルモンの世紀と言われ、幕開けの1900年に高峰讓吉博士がアドレナリンの結晶化に成功した(図10b)。この時、副腎からエピネフリンを単離していたのがジョン・ジャコブ・アーベル(John Jacob Abel)で、高峰博士に栄誉を奪われた。彼は、人工腎臓の先駆的なモデルも作製している。1925年にインスリンの結晶化に成功し、10倍以上の血糖降下作用を示した(図10c)。その後も純度の高い結晶を得る為の工夫が重ねられたが、繰り返し注射することによりインスリン作用を減弱させるインスリン抗体が問題として残った。また、牛と豚の膵臓から抽出したインスリンを生物製剤として使用していたが、1

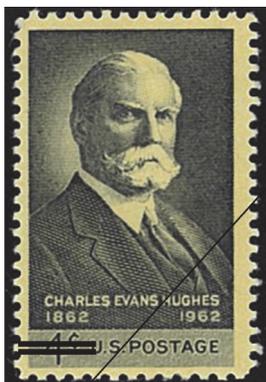


図10a Charles Evans Hughes 1962年に米国で発行された。



図10b 高峰讓吉博士とアドレナリンの結晶 2004年に日本で発行された。



図10c インスリンの結晶 6量体のインスリン結晶が描かれ、1990年にデンマークから発行された。

人の糖尿病患者の1年間のインスリンをまかなうのに70頭の牛を必要とした。糖尿病患者の増加やアレルギーや抗体産生などに問題から、ヒトインスリン製剤の産生が待ち望まれた。1980年代に遺伝子工学の進歩で、ヒトインスリン産生がされたが、より生理的なインスリン分泌動態に近づけるためにアナログ製剤の開発にむかうことになる。

インスリンに関連するノーベル賞

インスリンの発見は、医学史に残る大偉業である。1923年にBantingとMacleod教授がノーベル賞を受賞後も、インスリン関連の研究が

ノーベル賞に輝いている（表1）。

1947年、糖代謝調節メカニズムを明らかにした業績でコリ夫妻が医学・生理学賞を受賞した。カール・コリ (Carl Ferdinand Cori) はグルコース-1-リン酸を初めて単離、グリコーゲンが過リン酸分解を受けることを発見し、それを触媒するホスホリラーゼの結晶化に成功した。夫人のゲルティ・コリ (Gerty Theresa Cor) は大学時代からの共同研究者で、有名なコリ回路は、嫌気呼吸の過程において、赤血球や筋肉でグルコースから乳酸を作り、肝臓で乳酸からグルコースを新生する経路である（図11a, b, c）。

アルゼンチンのバーナード・アルバート・ウッセイ (Bernardo Alberto Houssay) は、膵臓を摘出した犬の下垂体を除去すると尿糖が改善することを見出し、下垂体前葉の抽出物が血糖調節に関係していることを明らかにした（図12a）。

英国Cambridge大学のフレデリック・サンガー (Frederick Sanger) は、インスリンにN末端のアミノ酸を調べる方法でアミノ酸配列を決定し、1958年に化学賞を受賞した（図12b）。

1964年Oxford大学ドロシー・マリー・クラウフット・ホジキン (Dorothy Crowfoot Hodgkin) は、インスリンの立体構造を明らかにし、化学賞を受賞した（図12c）。

表1 インスリンに関連したNobel賞の受賞者

年度	分野	受賞者 (国籍)	受賞対象
1923	医学生理学	Frederic Grant Banting (カナダ) Jon James Rickard Macleod (カナダ)	インスリンの発見
1947	医学生理学	Carl Ferdinand Cori, Gerty Theresa Cori夫妻 (アメリカ) Bernardo Alberto Houssay (アルゼンチン)	糖代謝の研究 糖代謝と脳下垂体ホルモンとの関係の研究
1958	化学	Frederick Sanger (イギリス)	インスリンのアミノ酸配列の決定
1964	化学	Dorothy Crowfoot Hodgkin (イギリス)	インスリンの立体構造決定
1977	医学生理学	Rosalyn Sussman Yalow (アメリカ)	ラジオイムノアッセイ法の開発



図11a Cori夫妻が描かれている。ガボン共和国から1995年に発行された。

ホルモン、ビタミン、酵素などの血液中の微量元素を測定するためのラジオイムノアッセー(RIA)は、ロサリン・サスマン・ヤロー(Rosalyn Sussman Yalow)とソロモン・アーロン・バーソン(Solomon Aaron Berson)により、インスリン治療中の患者にインスリン抗体を発見したことを契機に開発された。この研究が大学研究室でなく市中病院で行われ、その成果を報告した論文は何度もrejectされたことが知られている。Bersonが亡くなった5年後の1977年にYalowは医学生理学賞を受賞している(図12d)。

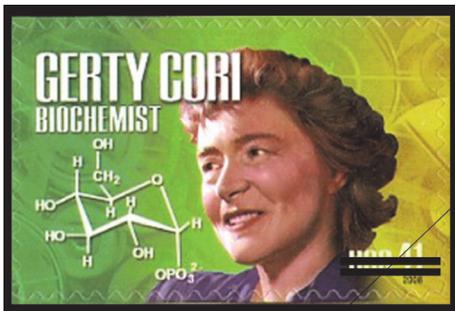


図11b Gerty Theresa Cori 肖像と背景にはグルコース-1-リン酸が描かれ、2008年の米国から発行された。



図12a Bernardo Alberto Houssay 1976年にアルゼンチンから発行された肖像である。



図11c Gerty Theresa CoriとCori回路 筋肉、血液と肝臓を描きCori回路を示している(□)。2012年にトーゴから発行された。



図12b Frederick Sanger (左) 1999年にパラオから発行された肖像である。



図12c Dorothy Crowfoot Hodgkin 1999年に英国から発行された肖像である。



図12d Rosalyn Sussman Yalow 1986年にシエラレオネから発行された肖像である。

Trontoチームのその後

インスリンの発見によりノーベル賞を受賞したTrontoチームは、その後各々道を歩み連絡を取ることはなかった。Macleod教授は、故郷の英国にもどり58歳の若さで他界している。Collipは、カナダのMcGill大学で化学の教授に就任し、その後も精力的に内分泌分野の研究をしている。Bestは29歳の若さでMacleod教授の後任になっている。

Bantingは、1953年に英国王立協会のフェローに選出されたが、1941年2月20日に飛行機事故で49年の短い人生を閉じた。

おわりに

糖尿病デー11月14日は何故か？無名の開業医Bantingの情熱からインスリンが抽出され、僅か9週間の研究で古代から人類の難病であった糖尿病に光を与えた。この点が、糖尿病デーの決め手である。1928年10月30日Edinburgh大学での講演会で、Bantingは、“諸君が自らを犠牲にする気構えで、考え、たゆまず努力すれば、この世の中で、諸君が良識に従って行おうとしていることは必ず達成出来ると、私は固く信じております”と述べている。このインスリン発

見の物語が、基礎医学から臨床医学への過程において、良医への情熱をかき立てるきっかけになれば幸甚である。

謝 辞

“世界を変えた新発見”は、川崎医科大学の良医の礎コース選択科目である。この科目の到達目標は、①新発見当時の歴史的な背景を説明できる、②新発見を導いた考え方を説明できる、③新発見の波及効果を列挙できる、と設定されている。目標達成のためにインスリンの発見を選び、基礎医学から臨床医学へと連続し興味を導くことを強く意識して講義資料を作成し、今回はその資料に加筆した。高校・大学連携の授業として、また教養科目の中でノーベル賞に関連する講義の担当を指名頂いた川崎医科大学名誉教授の近藤芳朗先生に深く御礼申し上げます。

また、貴重なFrancis Adamasの資料と日本糖尿病学会年次学術集会の“心をこめて 記念ポストカード”をお送り頂いた東京女子医科大学の大森安恵名誉教授と、第13回日本病態栄養学会（会長：河原 和枝 川崎医科大学附属病院栄養部、2010年1月9日(土)～10日(日)、京都

の際、講義のヒントとなるお話を頂いた堀田饒先生に深謝いたします。

多忙中、貴重なご意見を頂いた糖尿病・代謝・内分泌内科学教室の中西修平准教授、下田将司講師に深謝いたします。

利益相反 (COI) に関する記事：本論文に関して開示すべき利益相反はない。

参考図書・資料

- ・マイケル・ブリス (著), 堀田饒 (翻訳): インスリンの発見. 東京, 朝日新聞社. 1993
- ・堀田饒: 切手にみる糖尿病の歴史. 東京, ライフサイエンス出版. 2013
- ・二宮陸雄: 新装復刻版 インスリン物語. 東京, 医歯薬出版. 2015
- ・シア・クーパー (著), アーサー・アインスバーク (著), 門脇孝 (監修), 網場一成 (翻訳): ミラクル エリザベス・ヒューズとインスリン発見の物語. 東京, 日経メディカル開発. 2013
- ・丸山工作: 新インスリン物語 (科学のとびら). 東京, 東京化学同人. 1992
- ・トルステン・デッカー (著), 大森安恵 (翻訳), 成田あゆみ (翻訳): ハーゲドン情熱の生涯—理想のインスリンを求めて. 東京, 時空出版. 1992
- ・栗田卓也: インスリン製剤の変遷をたどる. 東京, 株式会社メディカル・ジャーナル社. 2013
- ・古川明: 切手が語る医学のあゆみ. 東京, 医歯薬出版. 2013
- ・中谷欣二: 切手と医史. 金沢, 北国出版. 1982
- ・大阪大学 平野賢一研究室 研究つれづれ草. インスリン発見物語.
- ・Novo Nordisk社: 徹底解説インスリン.
- ・横野博史, 堀田饒, 大森安恵, 八木橋操六: 歴史で学ぶ糖尿病. 岡山, 糖尿病. 2015, p741-744. doi: <https://doi.org/10.11213/tonyoby0.58.741>
- ・堀田饒: 糖尿病治療の歴史. DIABETES JOURNAL 40周年記念特別号, 10-19, 2013

(以上は、インスリン発見に関係する参考とした書籍と資料)

- ・ Abraham L Kierszenbaum and Laura L. Tres: Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology. USA, Elsevier. 2015
- ・ John E. Hall: GUYTON AND HALL TEXTBOOK OF MEDICAL PHYSIOLOGY. USA, Saunders. 2015
- ・ 大村健二 (編集): 栄養塾 症例で学ぶクリニカルパール. 東京, 医学書院, 2010

(以上は、参考にした生理学, 組織学と代謝学の書籍)

参考文献

- 1) Laios K, Karamanou M, Saridaki Z, Androutsos G: Aretaeus of Cappadocia and the first description of diabetes. *Hormones* 2012 ; 11 : 109-113. doi : 10.1007/BF03401545.
- 2) Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G, Androutsos G, Poulakou-Rebelakou E : Milestones in the history of diabetes mellitus : The main contributors. *World J Diabetes*. 2016 ; 7 : 1-7. doi : 10.4239/wjd.v7.i1.1.
- 3) Tekiner H : Aretaeus of Cappadocia and his treatises on diseases. *Turk Neurosurg*. 2015 ; 25 : 508-512. doi : 10.5137/1019-5149.JTN.12347-14.0.
- 4) Gregg E W, Li Y, Wang J, Burrows N R, Ali M K, Rolka D, Williams DE, Geiss L : Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014 ; 370 : 1514-1523. doi : 10.1056/NEJMoa1310799.