

ホルモンの発見と精製の歴史

インスリン

トロントの奇跡～インスリンの発見

執筆者

堀田 饒

独立行政法人労働者健康安全機構 中部ろうさい病院

医学に於ける20世紀最大の出来事の一つと言われる業績にも拘らず、バンティング(Frederik Grant Banting, 1891～1941)にアイデアが湧き、ノーベル生理学・医学賞を受賞する迄の期間は非常に短いものだった。

バンティングのアイデアは、膵内分泌物を強力な膵外分泌トリプシンから保護するのに、膵管結紮によって蛋白分解酵素のトリプシン産生細胞を萎縮させ、目指す物質が得られるという考えだった。この考えが、当時炭水化物の研究で大家として知られたトロント大学医学部生理学教室のマクラウド教授(John James Rickard Macleod, 1876～1935)に持ち込まれた時、彼はバンティングのアイデアを完全に認めた訳ではなかった。この考えは、特に目新しいものではなく、膵管結紮の手術が非常に難しく、外科医のバンティングにその可能性を賭けたと思われる。更に、実験で新鮮な膵臓が活性化された膵酵素による自己消化を防ぐのは至難だった。しかし、マクラウドが提案した膵全体の急冷とアルコールによる膵抽出で、問題は或る程度解決された。膵臓から血糖を下げる未知の物質を抽出する実験が始まって暫くして、カナダはアルバータ大学の生化学者コリップ(James Bertram Collip, 1892～1965)がチームに加わり、生化学的アプローチから犬の膵抽出物精製とその効果を確かめることに力を注いだ。このことがやがてバンティングと彼を手助けした、トロント大学医学生ベスト(Charles Herbert Best, 1899～1978)のグループとマクラウドとコリップのグループとに分かれて、同じチームの中でインスリン発見にしのぎを削る破目となった(写真)。

14歳の糖尿病患者トンプソン(Leonard Thompson)に投与される段階になって、いずれのグループの膵抽出物を最初に用いるかが争点となった。バンティングらの膵抽出物が最初に用いられたが、はっきりとした効果は得られなかった。一方、コリップの膵抽出物は新鮮な膵臓をアルコールですり潰し、アルコール濃度を徐々に上げ、蒸発、濾過を反復して活性成分を分離する方法を編み出した。活性成分そのものの沈殿は、90%を超えたアルコール濃度なのを明らかにし、活性の高い膵抽出物が得られた。コリップらの膵抽出物がトンプソン少年に投与され、翌日には少年の尿から糖やケトン体がほとんど消えていた。1922年1月24日朝のことだった。

1923年ノーベル生理学・医学賞は、アイデアを出したバンティングとチームを束ねたマクラウドの頭上に輝いた。



フレデリック・グラント・バンティング ジョン・ジェームス・リカード・マクラウド ジェームス・バートラム・コリップ チャールズ・ハーバート・ベスト

インスリン発見に携わったトロントチーム

(出典：Thomas Fisher Rare Book Library, University of Toronto / 毎日新聞出版)

表1. トロント・チームによるインスリン発見の経緯

年月日	事項
1920.10.30～31	モーゼス・バロン(Moses Barron)の論文を読み、バンティングに実験のアイデアが浮ぶ
1920.11.7	トロント大学を訪問、バンティングがマクラウド教授に会う
1921.5.14	バンティングは医院を閉じ、トロントへ
1921.5.16あるいは17	ベストが加わり、マクラウド教授指導のもと、バンティングはエドン(Hédon)の2段階技法で初めて膵切除を犬385号に行う
1921.7.30	膵切除犬410号の血糖が膵抽出物4ccの注射で1時間後に200mg/dLから120mg/dLとなる
1921.8.1	膵抽出部を“アイレティン(Isletin)” [*] と命名
1921.11.18	延命実験犬33号のマージョリーが膵切除術を受け、12月6日から膵抽出物の注射がはじまる
1921.12.6	胎児の子牛から得た膵抽出物の調整にアルコールを使用
1921.12.12	コリップが実験に参加
1921.12.20	コリップの抽出液の効果が大きい。濾過液と残留物を分けて試験し、後者に活性大
1921.12.30	エール大学で開かれたアメリカ生物学会でバンティングが研究成果を発表イーライ・リリー社の研究主任クルーズ(G.H.A. Clowes)共同開発を申し出る
1922.1.11	世界で初めてインスリンが糖尿病患者に用いられる(レナード・トンプソン、14歳)バンティングとベストの抽出物を用い、血糖値が少し下がる
1922.1.23	コリップらの抽出物が劇的効果を示す
1922.1.27	延命実験犬33号マージョリーが剖検される(70日間存命)
1922.2.	バンティングとベストの最初の論文が雑誌「実験と臨床医学」に載る
1922.5.20	トロント大学理事会とイーライ・リリー社との間に提携合意
1923.10.25	1923年度ノーベル賞(生理学・医学賞)がバンティングとマクラウドに授与されることが決定

※1922年4月、トロント・チームは“我々がインスリン(insulin)と呼ぶつもりの抽出物”の“Isletine”を国際性からラテン語の語源を持つ“Isletin”に変更した。なお、1909年J.ド・メイヤーが膵臓の内分泌物を表す名称としてインスリン(insuline)を提案し、その後insulinとなった。