



このインスリン発見のエピソードは何冊か出版されています。医学・薬学に興味がある方のみならず、科学的発見に関心がある方にもお読みいただく価値があるのではないかと思います。

## 抽出インスリン製剤

多くの人を救ったインスリンでしたが、発売当初は、すい臓からの抽出物を十分に精製することができませんでした。葉の有効成分であるインスリンの結晶を取り出すことができたのは1926年のことです。実は、この成功、偶然インスリン容器の材質に亜鉛が含まれていたためで、結晶化促進には亜鉛が必要であることが明らかになったのはその数年後のことになります。当時、インスリンの結晶450グラムを精製するにはウシ・ブタのすい臓が4.5トン必要でした。これは患者1人の1年分のインスリン製造に約70頭のブタのすい臓が必要であることを意味します。すなわち、抽出インスリンは大量の原料を確保しなければならないという問題を抱えていたのです。また、ヒト由来のインスリンではないため、アレルギーなどの問題が懸念されていました。

## インスリンとは何か？

結晶化成功から30年後の1950年代半ばにサンガーらによってインスリンの一次構造(図3)が同定されています。インスリンは51個のアミノ酸からなる分子量が約6000の比較的小さなタンパク質でした。サンガーらはこの同定に10年もの歳月を費やしたそうです。その甲斐あって、これは初のタンパク質の分子構造解明となり、ノーベル賞を受賞しました。タンパク質とは、20種類のアミノ酸が様々につながったもので、タンパク質の種類によってその順番や長さやつながり方が異なっています。その構造はピースアクセサリーのつなぎ方を見ているようです。インスリンの場合はA、B、2本のアミノ酸の鎖とそれをつなぐジスルフィド

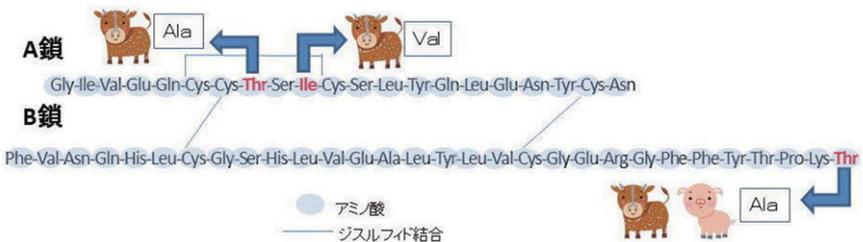


図3:ヒトインスリンのアミノ酸配列と種差

ウシインスリンとヒトインスリンでは3か所、ヒトインスリンとブタインスリンでは1か所アミノ酸配列がちがう。

結合という架橋からなりたっています。種によってインスリンは少しずつアミノ酸の構成が違っており、例えば、ウシとヒトでは3種類の、ブタとヒトでは1種類のアミノ酸が違います。このアミノ酸配列の解明は、インスリンの作用に必要なアミノ酸の部分特定する研究に進んでいきました。また、いろいろな動物のインスリンのアミノ酸配列の違いを調べることは分子進化という進化の研究にも貢献することになります。インスリンの立体構造は1969年、イギリスの3児の母、ホジキンが解明し、彼女もX線による立体構造解析でノーベル賞を受賞しています。その後、1979年にはインスリンのDNAが同定されました。科学の発展とインスリンの探求は二人三脚のように進み、その後の生物化学の研究やインスリン製剤の開発に大きく寄与するのです。

## 遺伝子組み換えヒトインスリン

抽出インスリン製剤には、ウシやブタのすい臓の大量確保やヒトインスリンとの違いという課題がありました。インスリン不足がおこると、インスリンがなかった時代に逆戻りです。このような中、ヒトインスリンをつくる試みが行われます。「アミノ酸を人工的につなげば？」昨年10月号の本誌で紹介されたノーベル化学賞受賞のアミノ酸をつなげる技術“ペプチド化学合成法”を使ってヒトインスリンは合成されています。しかし残念ながら、実用化にはいたっていません。では、「ブタインスリンのアミノ酸の1つを変えてヒトのインスリンにしたら？」。実際に、ブタ由来インスリンから、ヒトと違うアミノ酸部分のみ変えて、合成したヒトインスリンは発売され、一時使われていたようです。

そんな中、バイオテクノロジーの発展は、当時のインスリン製剤が抱えていた問題を吹きとばしてくれます。1982年、最初に承認されたバイオ医薬品である遺伝子組み換えヒトインスリン製剤が発売されました。バイオ医薬品、すなわちバイオテクノロジーで作った医薬品の製造方法は従来の合成薬とは全く違うものです。細胞、ウイルス、細菌にクズリを作らせるのです(図4)。

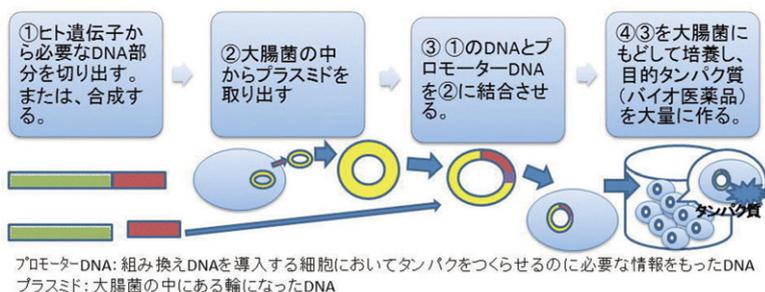


図4: 遺伝子組み換え(組み換えDNA)の仕組み 製薬協HPに基づき作成

DNAはアミノ酸配列の順番を書いた設計図で、細菌はその設計図をもとにアミノ酸をつなぎタンパク質を作ります。ヒトインスリンの設計図であるDNAを細菌に渡し、ヒトインスリンを作ってもらいます。細菌の増殖やインスリンを製造するスピードは速く、抽出インスリンの原料確保の問題は解決されることとなりました。そして、何より、ヒトインスリン製剤を手に入れたのです。



図5: インスリン製剤製造ライン  
(日本イーライリリー提供)

なお、実際の作り方はかなり複雑で、その製造には多くの工程と高い技術が必要です(図5)。特に品質や安全性には十分な配慮がなされなければならず、厳しい規制も存在します。

## インスリンと糖尿病

ここでインスリンの生理的な働きと糖尿病について整理しましょう。インスリンはすい臓で作られる血糖値を調整するホルモンです。食事によって血液中のブドウ糖が増えるとすい臓からインスリンが分泌され、その働きによりブドウ糖は筋肉などへ送り込まれ、エネルギーとして利用されます。したがって、生体内ではインスリンは食事によってその分泌量が変化しています(図6)。

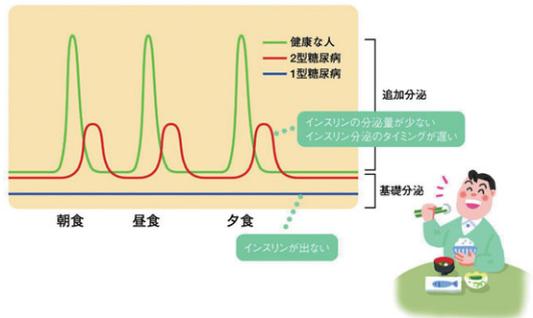


図6: 健康な人と糖尿病患者さんのインスリン分泌パターン(日本イーライリリー提供)

一方、糖尿病には、大きく分けて2つのタイプがあります。1型糖尿病の場合、すい臓はインスリンをほとんど、またはまったく作ることができません。若いうちに発症することが多いのが特徴です。2型糖尿病の場合、すい臓が作るインスリンの量が十分でないが、作られたインスリンが十分作用しません。10人に9人以上はこのタイプで、40歳を過ぎてから発症する場合がほとんどです。インスリン製剤は、インスリン分泌量の低下を外部から補うために用いられます。現在では糖尿



に薬が吸収されるのが速い⇒効果が速いと考えられています。

超速効型以外に、アミノ酸配列を変更して、逆に吸収を遅くした持効型インスリンアナログ製剤も開発されました。今では、効果持続時間や発現時間の違うインスリン製剤が、患者さんの病態や生活にあわせて選択されています。

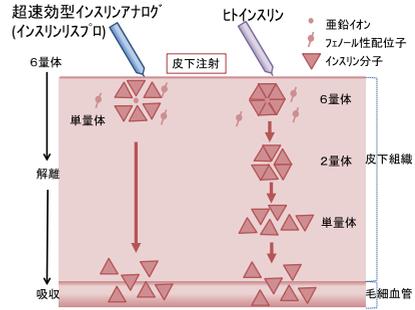


図8: インスリンの皮下からの吸収模式図  
Ciszsk E, et al. Structure, 1995.3,615-622に基づき作成

## 次世代医療は？

未来の薬や医療はどう変化していくのでしょうか。例えば、次世代の治療は？  
と言え、再生医療です。万能細胞をインスリンが産生できる細胞、すい臓の細胞にして利用すれば？と考える方は多いのではないのでしょうか。すでに報道等でもその研究は紹介されていますね。

今年は再生医療にとって節目の年になります。「再生医療法」が施行され、名称を「医薬品医療機器等法」に変更される薬事法に再生医療等製品が加えられるのです。この2つは再生医療の安全・開発・製造等についての法律で、取り締まるだけでなく、待ち望む人が早くその医療を受けることができるよう配慮されています。この法律により、再生医療の実用化がさらに加速されます。人の倫理観に沿う規制になっていくことを期待しましょう。

## 参考図書

ミラクル/エリザベス・ヒューズとインスリン発見の物語 シア・クーパー,アーサー・アインスバーク 著, 門脇 孝 監修, 網場 一成 翻訳, 「インスリンの発見」  
マイケル・プリス 著, 「新インスリン物語」丸山 工作 著, 「インスリン」葛谷 健 著, 「新薬誕生」ロバート・L・シュック 著, 「最新インスリン療法」綿田裕孝 専門編集 荒木栄一 編集主幹, 「糖尿病学」門脇 孝/石橋 俊/佐倉 宏/戸邊 一之/石橋 俊/野田 光彦 編集, 製薬協HP, 日本イーライリリーHP



### 著者紹介：渚 純子(なぎさ じゅんこ)

日本イーライリリー株式会社信頼性保証本部薬制部所属  
京都大学薬学部卒業。2年前からエキストラ実験ショーに月1  
出演。観客の皆様の“つつこみ”や質問が嬉しくて仕方ない、  
生まれも育ちも大阪の科学デモストレーターです。