

インスリン製剤の変遷をたどる

第3回

動物インスリンとハーゲドンの時代

●栗田 卓也 (埼玉医科大学内分泌・糖尿病内科)

インスリン結晶の発見

発売当初のインスリン製剤は不純物の多いレギュラーインスリンといったものであり90%以上が不純物であった。そのため、局所の発赤・腫脹などのアレルギー反応が高率に見られ、皮膚がやけどのようになっていたり(insulin burns)、皮下に無菌性膿瘍が生ずることもあったようである。

インスリン純化のブレークスルーとなったのは、1926年のエイベルによるインスリンの結晶化の成功である(図1)。インスリンの結晶には亜鉛が重要であるが、エイベルの成功はたまたま使った容器に微量の亜鉛が入っていたためであった。

持続性製剤の開発

もう一つのインスリン製剤の改良は、作用時間の長いインスリンの開発であった。尿糖の陰性化のためには1日に3~4回の注射が必要であったが、当初のインスリンは酸性で注射針も太く強い注射痛を伴った。また、皮肉なことに、インスリン純度の向上によりインスリンの作用時間は短縮した。インスリンの作用時間を延長しようとして、アラビアゴム、レシチン、アドレナリンなどを混ぜること

が試みられたがうまくいかなかった。

ハーゲドンの時代

デンマークのハーゲドンは、1918年に初めて実用的な血糖測定法をイェンセンと共同開発したのみならず、1923年にノルディスク研究所からヨーロッパ初のインスリン製剤を発売し1932年に糖尿病治療中心のステノメモリアル病院を開設するなど国際的に注目されていた医師であった(図2)。1932年のクリスマス前後にハーゲドンは塩基性タンパク質に思い当たる。インスリンは酸性で溶けにくくなる性質があるが、塩基性タンパク質に結合させれば、中性の組織液で溶けにくくなるのではないかと考えた。ヒストンなども検討されたが、最終的にニジマスの精子から抽出したプロタミンに到達した。

1936年の論文で、従来のレギュラーインスリンをプロタミンインスリンに変更することにより(朝夕の2回打ちの夕のインスリンを変更)、血糖の変動幅は大幅に縮小した(図3)。さらに、注射部位の痛みや炎症反応はなく、低血糖の回数は減少し、起こったとしても症状の発現が緩やかであり対処する余裕ができた。新しいインスリンの評判はすぐに高まり、アメリカの糖尿病治療の権威であったジョ

スリンは(図4)、糖尿病治療の新時代として「ハーゲドンの時代」が到来したと称賛した。

当初のプロタミンインスリンは使用前に緩衝液と混合しなければならないという欠点があったが、カナダのスコットらが亜鉛を加えたプロタミン亜鉛インスリン(protamine zinc insulin : PZI)を開発した。しかし、PZIは効果は長いものの吸収が不安定で重症低血糖を起こしやすいという欠点があった。1946年にノルディスク社はインスリンとプロタミンが過不足なく結合して結晶を作る中間型インスリンを開発し、Neutral Protamine Hagedorn (NPH)と命名した(図5)。一方で、やはりデンマークのノボ社が1953年に亜鉛懸濁インスリン製剤「レンテ」シリーズを開発した(図6)。プロタミンを含まないためアレルギー反応が少ないという特徴があった。さらに、1959年には無晶性ブタインスリンと結晶型ウシインスリンを混合した二相性インスリンである「ラピタード」も発売された。

なお、日本ではもともと畜産が少なかったことと戦争のため、1941年から1968年まで、マグロなどの魚や鯨からインスリ

ンが抽出され市販されていた(図7)。

高純度インスリンの開発とヒトインスリン製剤への期待

結晶化によるインスリン純度の向上後もアレルギー反応はなくなり、インスリン抗体が高頻度に検出されることが明らかになった。結晶化されたインスリン製剤でもプロインスリンなどの不純物を含むことが明らかになり(ミニコラム参照)、それらを除いたモノコンポーネント(MC)インスリンが主流になり、アレルギー反応やインスリン抗体によるインスリン抵抗性は減少したが完全にはならなかった。根本的な問題としてインスリンの種差があり、ヒトと比べて、ウシでは3個、ブタでは1個のアミノ酸が異なっており、ヒトインスリンを望む声は日増しに高まっていた。

参考書籍

- 1) トルステン・デッカート(大森安恵、成田あゆみ訳): ハーゲドン 情熱の生涯 理想のインスリンを求めて。時空出版, 2007.
- 2) 丸山工作: 新インスリン物語。東京化学同人, 1992.
- 3) 葛谷健編: インスリン 分子メカニズムから臨床へ。講談社, 1996.
- 4) 葛谷健: 糖尿病の歴史(連載)。雑誌「肥満と糖尿病」, 丹水社.
- 5) 後藤由夫: 私の糖尿病50年。創新社, 2009.

ミニコラム



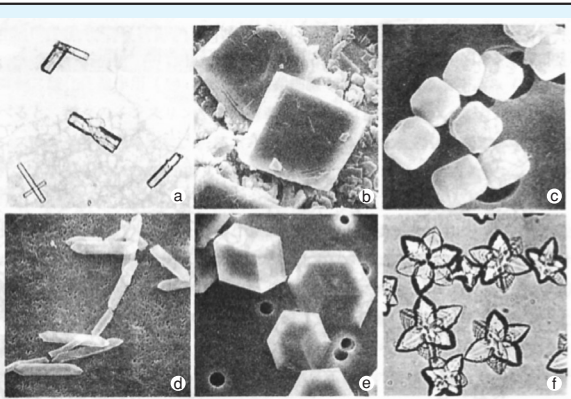
プロインスリンの発見

現在では、インスリンの合成・分泌の詳細は明らかにされている。すなわち、小胞体でまずプレプロインスリンが合成され、ゴルジ装置を経てプロインスリンとして分泌顆粒(β顆粒)に入り、β顆粒内でインスリンとCペプチドに分解されて、エクソサイトーシスにより膵島のβ細胞外に分泌される。成熟したβ顆粒ではインスリンはさまざまな形の結晶様構造を示しその周囲に明るい空隙が見られる(図8)。

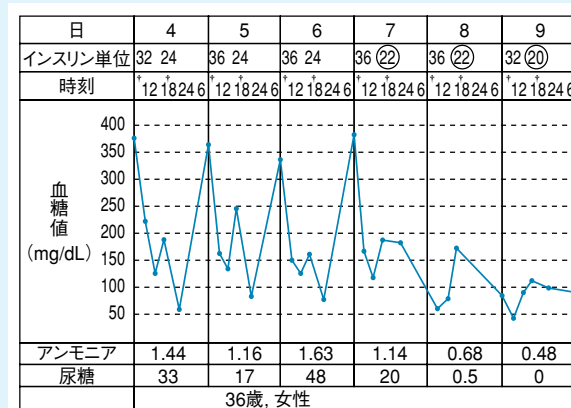
しかし、当初はインスリンを構成するA鎖とB鎖が別々に合成されてからS-S結合で組み合わされるという考え方もあった。インスリンが一本鎖の前駆ペプチドを経て合成されることは、

ほぼ同時期に2つのアプローチから解明されることになる。

シカゴ大学のスタイナーは(図9)、インスリン産生腫瘍(インスリノーマ)の手術標本の解析からインスリン前駆体の存在を1967年の論文に発表し、プロインスリンと名付けた。一方、チャンスらは、1968年にブタインスリン製剤の不純物の解析からプロインスリンを発見した。インスリンを抽出する過程で出てくるグルカゴンやCペプチドなどは結晶化によりで除かれるが、プロインスリンおよびプロインスリンからインスリンへの中間生成物はインスリンと共結晶を作るために結晶化を繰り返しても除けなかったのである。



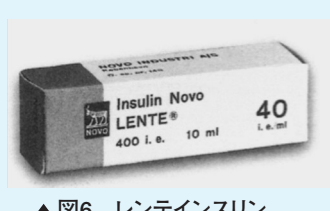
▲図1 さまざまなインスリン結晶
dは正方晶系NPHインスリン結晶、eは菱面体型インスリン亜鉛結晶



▲図3 プロタミンインスリンの最初の論文
プロタミンインスリンは丸印で示す。レギュラーインスリンでは夜間に血糖が低下し早朝に著明な高血糖となっているが、プロタミンインスリンでは著明に改善し、1日尿糖量(g)も著明に減少した。



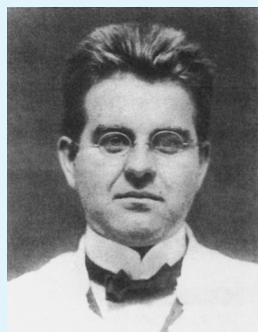
▲図5 NPHインスリン



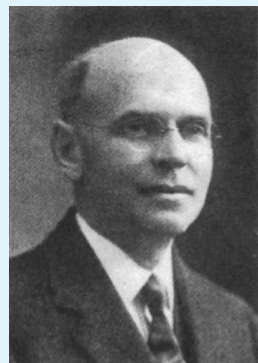
▲図6 レンテインスリン



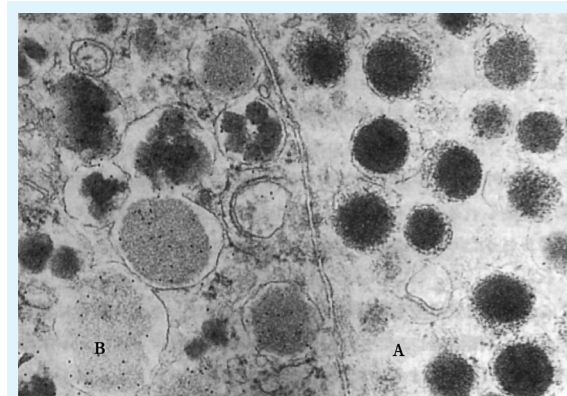
▲図7 市販された魚インスリン



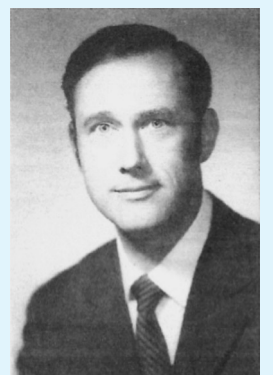
▲図2 ハンス・クリスチャン・ハーゲドン(1888-1971)



▲図4 エリオット・P・ジョスリン(1869-1962)



▲図8 ヒト膵島の隣接したβ細胞(左)とα細胞(右)に見られるβ顆粒のインスリンとα顆粒のグルカゴン



▲図9 ドナルド・スタイナー(1930-)