

神経内分泌学の系譜と日本人科学者の貢献

ノーベル賞の秋に思うこと

龍野 一郎

東邦大学医学部糖尿病・代謝・内分泌学分野（佐倉）教授

秋が到来し、ノーベル賞の季節になりました。この時期はアカデミアに身を置く者にとって学問の系譜を落ち着いて考える良い機会でもあります。2015年は北里大学の 大村 智氏が「熱帯感染症の治療薬開発」で生理学医学賞を、東京大学の梶田隆章氏が「ニュートリノ振動の発見」で物理学賞を受賞され、日本国内は祝賀モードに満ち溢れています。特に、大村 智氏の生理学医学賞の受賞は1987年の利根川進氏、2012年の山中伸弥氏に続く3人目で大変誇りに思うところです。

私は内分泌代謝糖尿病学を専門とするものですが、私が関係するこの領域でも多くの先人がノーベル生理学医学賞を受賞されています。1909年 Kocher が「甲状腺の外科学」、1923年 Banting と Macleod が「インスリンの発見」、1929年 Eijkman と Hopkins が「ビタミンの発見」、1943年 Dam と Doisy が「ビタミンKの発見」、1947年 Cori 夫妻が「グリコーゲンの研究」、Houssay が「脳下垂体前葉ホルモンの糖代謝の研究」、1964年 Bloch と Lynen が「コレステロールおよび脂肪酸代謝の研究」、1971年 Sutherland Jr. が「ホルモン作用の研究」、1977年 Guillemin と Schally が「脳のペプチドホルモンの研究」、Yalow が「ラジオイムノアッセイ法の開発」、1982年 Bergström, Samuelsson と Vane が「プロスタグランジンの研究」、1985年 Brown と Goldstein が「コレステロール代謝調節の研究」、1986年 Levi-Montalcini と Cohen が「成長因子の発見」の功績で受賞されています。

内分泌系は生体の内部および外部環境を監視し、生体の活動に応じた調節を行う神経系・免疫系と並ぶ3大調節系のひとつともいわれています。近代内分泌学は1900年高峰讓吉博士によるアドレナリンの精製に始まり、古典的にはさまざまなホルモンが血液中を循環して標的器官に到達し、その器官の機能を調節する制御システムであるとし、さらにこのホルモンの過剰や欠乏が生体の代謝・ホメオス

ターシスを乱し、さまざまな病態を惹起するとして、内分泌腺臓器を中心に据えた臨床内分泌代謝学が発展してきました。この領域での日本人のノーベル賞の受賞はありませんが、日本人研究者の功績には大なるものがあります。そこで、1977年 Guillemin と Schally の「脳のペプチドホルモンの研究」、Yalow の「ラジオイムノアッセイ法の開発」の受賞に焦点を当てて、神経内分泌学の進歩と日本人研究者の貢献について述べたいと思います。

1951年 Harris は視床下部に存在する神経細胞から視床下部ホルモンが分泌され、下垂体門脈系を流れて下垂体前葉に達し、下垂体前葉ホルモンの分泌を制御しているという神経内分泌の中心仮説を唱えました¹⁾。そして、世界中でこの視床下部ホルモンを分離同定する競争が繰り広げられました。そして、1977年にこの競争の最終勝利者として thyroid stimulating hormone (TSH) releasing factor (TRF) を分離同定した Guillemin²⁾ と LH-RH (LH- and FSH-releasing hormone) を分離同定した Schally³⁾ がノーベル賞を受賞することになりました。この年になぜ Yalow が「ラジオイムノアッセイ (radioimmunoassay : RIA) 法の開発」⁴⁾ で同時受賞したのか、その理由は RIA の開発なしに Guillemin と Schally の発見は成しえなかったからです。当時、視床下部ホルモンの同定は下垂体前葉ホルモンの分泌を指標として数百万頭の羊の視床下部から行われました。したがって、視床下部前葉ホルモンの測定が必須なわけですが、RIA 発見前はその持つ生物作用を用いた生理活性—例えば、成長ホルモンの測定なら試料を動物に投与して骨の成長など指標—で測定をしていました。感度は悪く、時間もかかり、微量ホルモンの測定には不向きでした。RIA の登場はこの問題を根本から解決し、世紀の大発見を可能としたのです。

この時の Schally の論文³⁾には、“Arimura A, Baba Y, Matsuo H” という3人の日本人の名前が登場します。

Schally は生粋の生化学者でペプチドの分離を専門としていましたが、ペプチドの持つ生理作用は門外漢で生理学者の援助を必要としていました。有村 章博士は北海道大学生理学教室からフルブライト留学生として米国に留学し、Schally と知り合いました。そして、彼の求めに応じて北海道大学の馬場義彦博士とともにこの研究に参加し、分離同定に必須のペプチドの生理作用の解析を一手に引き受けたわけです。そして、最終的に分離された数ミリグラムのペプチドは大阪大学蛋白研究所に在籍していた松尾寿之博士によってその構造が決定されました。松尾寿之博士はその後、宮崎医科大学の教授に就任、心房性ナトリウム利尿ホルモンを分離同定し、国立循環器病センター研究所所長を務められました。このように1977年のSchallyのノーベル賞受賞には日本人科学者の貢献が必須であったことがお分かりいただけたと思います。私は米国留学時代にその有村 章博士に師事し、新たな視床下部ホルモン pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) の分離同定とその生理作用の研究の現場に立ち会うことができました⁵⁾。これらの出来事を通じて、恩師からは国際共同研究の重要性に加えて、「尽きぬ知的好奇心」と「科学研究に対する真摯な態度」を学ばせていただきました。今も新鮮な思い出としてよみがえります。

日本の科学分野の発展は素晴らしく、今後も多くのノー

ベル賞級の研究が生み出されることを確信をしています。しかしその一方で、人間は己の傲慢さを自然科学の研究にも持ち込み、過度な競争が研究結果の捏造をも生んでいる事実を心配します。秋のノーベル賞発表のこの時期は、先人たちの素晴らしい業績とそれを育んできた精神的支柱を思い、求められるアカデミアの在り方について考える良い機会でもあります。

文 献

- 1) Harris GW: Neural control of the pituitary gland. I. The neurohypophysis. *Br Med J* **2**: 559-564, 1951
- 2) Burgus R, Dunn TF, Desiderio D, et al: Molecular structure of the hypothalamic hypophysiotropic TRF factor of ovine origin: Mass spectrometry demonstration of the PCA-His-Pro-NH₂ sequence. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* **269**: 1870-1873, 1969 (F)
- 3) Schally AV, Arimura A, Baba Y, et al: Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone. *Biochem Biophys Res Commun* **43**: 393-399, 1971
- 4) Berson SA, Yalow RS: Radioimmunoassays of peptide hormones in plasma. *N Engl J Med* **277**: 640-647, 1967
- 5) Arimura A, Somogyvari-Vigh A, Weill C, et al: PACAP functions as a neurotrophic factor. *Ann N Y Acad Sci* **739**: 228-243, 1994

(F): in French

DOI: 10.14994/tohoigaku.2015.r002