

放射線科学

## インスリンはどのようにして糖尿病に効くのか

佐々木 教祐

11月の中旬、私の属している日本結晶学会（自然がつくる水晶のような鉱物の結晶から半導体の材料であるシリコンのような人工結晶、さらに蛋白質の分子構造を研究する人たちなどがつくる学会）とオーストラリアの結晶学会が呼びかけてアジアの結晶学研究者が集まって最初に開いた学会AsCA'92（Asia Crystallographic Association 92）がシンガポールで開かれた。ベトナム、マレーシアなど今まで国際会議では出席のなかった研究者たちの参加を得て会は盛会のうちに終わった。そのなかに中国北京の生物物理研究所の梁（豫掾 j）教授たちのインスリンを構成するアミノ酸と活性を比較する報告も含まれていた。梁教授のグループは現在もインスリンの中のアミノ酸を人工的に交換し、その構造変化と活性の関係を研究されている。このあと11年ぶりに中国を訪れ、福州の物質結構研究所、北京の生物物理研究所などに立ち寄り蛋白質構造研究の設備、研究の成果について説明を受け、最近の我々の研究「筋肉の成分アクチンの3次元構造」についての講演させていただいた。また生物活性と分子構造の相関を研究する新しいプロジェクトがスタートするとのことで漢方薬を中心に分離、精製、結晶化が進められているところも見せてもらった。もちろんその中にはインスリンも入っていた。

さて糖尿病はすい臓で生産されるインスリンの生産不足から糖の臓器への取り込みが低下し、血糖値が高いにもかかわらず糖の利用が制限されている状態となっている。血液中の糖は通常約95%がグルコースで生体、特に中枢神経系にとって重要なエネルギー源であるため血糖値の値の変動幅は、健常人の場合、空腹時70~110mg/dl、糖摂取後120~130mg/dlに上昇し、絶食時でも60~70mg/dlほどに調節され、血糖上昇作用をもつグルカゴン、アドレナリンなどと血糖下降作用をもつインスリンなどが関与している。糖尿病の薬の働きを知ること、すなわちインスリンが血糖値を降下させるメカニズムがどのようなのか、これを原子レベルで解明するための第一歩は、原子が立体的に結合したインスリン分子の形を知ることである。今まではこのような蛋白質分子の立体的な構造を知る手段としてはX線結晶構造解析と呼ばれる蛋白質を結晶

化してこれにX線を照射し、反射してくるX線の強さのデータをコンピュータで解析する方法しかなかったが、最近NMRを使って溶液中の蛋白質の構造も知ることができるようになってきた。

インスリン構造研究の歴史は蛋白質構造研究の歩みそのものでもある。糖尿病の特効薬であるインスリンの結晶は1926年アベールにより得られたが、結晶の収量が一定せずそれがホルモンの結晶であることすら疑われるほどだった。しかしながら1934年にスコットがその結晶がインスリンの亜鉛錯体であることを発見し、さらに同年この結晶のX線回折写真をバナールとホジキン教授が撮影したことにより蛋白質結晶であることが明かとなり、当時蛋白質は不安定なコロイドであるという考えが強かったため大センセーションを巻き起こしたと伝えられている。その後20年構造化学的に大きな進展はなかったが、1954年サンガーらにより1次構造が決定され、インスリンはアミノ酸配列が決まった最初の蛋白質となった。また多くの人々は1次構造のなかにホルモンとしての情報が見つかることを期待していたが、その期待は裏切られた。ついに1969年ホジキン教授（1964年ノーベル賞受賞、現在は引退してオックスホードの近くの小さな村におられる）を中心とするオックスホード・グループの人たちがインスリンの3次元構造を組み立てた。それはホジキン教授が最初の回折写真を撮影されてから35年後のことであった。この結果、それまで積み上げられてきたインスリンの蛋白質化学的な研究成果はこの3次元構造をもとに一応集大成されたが、構造と活性の関係については十分な情報は得られず、さらに後の研究成果を待たなければならなかった。このためアミノ酸の一部を除去したり、異なるアミノ酸で入れ換えたりしたインスリンや種の異なるインスリンの構造研究を行い、構造と活性との関係を検討する研究が新たに開始された。

私がインスリンの構造研究に係わり始めたのは、イギリスからグルカゴンの3次元構造を決定する研究を終えて帰国し、名古屋大学におられた坂部教授（現在筑波高エネルギー物理学研究所）とインスリンの精密構造解析を始めることになったからである。インスリンとグルカゴンは同じすい臓でつくられるが逆の作用をもつホルモンであり、その作用と構造の関係を知りたいと云う興味からであった。また坂部教授はオックスホード大学のホジキン教授の研究室でインスリンの結晶構造の精密化の研究に参加して帰国されたところでもあった。このようにして我々のインスリン構造研究は始まった。インスリン結晶は他の蛋白質結晶に比べてゆらぎのない構造を持つため、世界で初めて水素原子の位置を90%まで見つけることができたなど新しい成果につながっていった。

我々の研究領域では、同じ蛋白質の結晶構造解析を複数の研究室で行うことはほとんどない。それは現在でも、一つの構造を決定するのに2～5年という長い時間のかかる研究なので世界的な暗黙の了解事項となっている。しかしインスリンの結晶構造の精密化はオックスフォード大学、北京の梁教授のグループ、我々のグループの三ヶ所で独立して進められることとなった。当時まだ同じ蛋白質を異なる研究室で独自に解析したとき、結果にどのくらいの一致がみられるかがまだ分かっていない状態であった。その後三者の間で数回比較したところ非常によい一致がみられた。このようにして蛋白質結晶構造解析の信頼度は高くなっていった。

ここで我々の決定したブタ2亜鉛インスリンの3次元構造を図2に示す。インスリンのアミノ酸配列は図1に示すように、A鎖（アミノ酸21個）とB鎖（アミノ酸30個）の2本の鎖があり、その間を2本のS-Sで結んだ構造になっている。2本の鎖からなるインスリンは、もとはB鎖から始まり31個のアミノ酸がA鎖との間に結合したプロインスリンが酵素によって切断されて生成したと考えられている。更にその前にプレプロインスリンと呼ばれる蛋白質が存在することが遺伝子の解析から明らかになっている。さてインスリン分子が安定した形をつくと図2のような複雑な構造になる。濃いインスリンの溶液中や結晶内の構造は図2 a（一つの円が一つの原子を示し約2600個ある）のように6分子のインスリンが亜鉛イオンを中心に内径約10Å（10<sup>-8</sup>cm）、外径約50Å、厚さ約30Åのドーナツ状の形をしている。更に薄い溶液中では2分子が集まった2量体構造で安定に存在している（図2 b）。そのときの2個のインスリンの単量体の構造は図2 cに示した。すなわちインスリンの作用プロセスは図2 cの形をしたインスリン分子が血液と共に流れていき、細胞膜に存在するインスリンレセプターと結合することによって細胞内に進入し、その作用を発現すると考えられている。ごく最近このインスリンレセプターのアミノ酸の配列が分かったが、まだその3次元構造は決定されていない。このレセプターの構造が明らかになり、インスリン分子のどの原子とレセプターのどの原子の間に結合ができ、細胞内に入って血液中の糖を減らしていくのか、「インスリンが糖尿病の薬となる分子化学的メカニズム」の入り口にやっと入ったところである。

（名古屋大学医療技術短期大学部助教授）

