

巻頭言

セレンディピティーと温故知新 (アドレナリンかエピネフリンか)

近畿大学医学部麻酔科学講座
中 尾 慎 一

100年以上も前に精製・結晶化や合成された薬剤が、今でも現役で活躍している例はあまり多くはないのではないだろうか。私の知る限り、アドレナリン、エフェドリン、アスピリンそしてモルフィンぐらいである。しかも、アドレナリンは発売当初の使用目的だけでなく、今ではアナフィラキシーショックと心肺蘇生の第一選択薬であり、アドレナリンがなければ多くの患者の命を救うことができない重要な薬剤である。興味深いことに、アドレナリンとエフェドリンの精製には共通の日本人が関わっている。



ここ数年、日本人が毎年ノーベル賞を受賞するため、われわれとしては誇らしいし日本の科学レベルの高さを改めて認識させられる。確かにノーベル賞だけが特別なものではなく他にも権威の高い賞はいくらでもあるが、特に日本人にとっては特別な賞なのかもしれない。私事ではあるが、自治医大の香川靖男教授の下で勉強させていただいたことがあり、1978年ノーベル化学賞受賞者、“孤高の科学者” ピーター・ミッチェル先生が研究室に数日滞在し、その科学に対する考え方や態度が私には今でも強烈な印象として残っている。ちなみに香川先生は、1961年 Nature に発表され当時誰も信じなかったミッチェルの ATP 産生メカニズム chemiosmotic theory を実験で証明し、彼のノーベル賞受賞を決定付けた方である。これまで日本人でノーベル医学・生理学賞を受賞したのは5名だが、取っていて当然と思われる方も何人かいる。古くは、血清療法や破傷風研究の北里柴三郎、コールタールにより発がんを成功させた山極勝三郎（彼ではなくフィビガーが癌寄生虫発症説で取っている）、ビタミン B1 の鈴木梅太郎、等の諸先生方である。

一方、候補にすらならなかったけれど、アドレナリンを発見し、生きていたならば確実にノーベル賞受賞者となっていたであろう日本の科学者が高峰讓吉先生である。彼は薬理学者であり生化学者であり、そして大実業家でもあった。それ以前からイギリスやアメリカを往来した国際人であったが、奥さんがアメリカ人であったため1900年、アメリカでアドレナリンの精製・結晶化に成功し（ウシの副腎から取ったのでアドレナリンと命名している）、アメリカやイギリ

スでの特許申請を行っている。彼は、それ以前にもタカジアスターゼという消化酵素を精製・商品化し大成功を収めた優秀な科学者であったが、実はアドレナリンは抽出・精製することができず、その後日本から来た弟子、上中啓三が成功したといわれている。上中啓三は、漢方薬「麻黄」からエフェドリン抽出に成功した長井長義の弟子であり、長井直伝の方法を用いてアドレナリンの精製・結晶化に短期間で成功したといわれている。さらに、ホルモンという概念が出る前に（最初の記載は 1905年のセクレチン）、彼らはホルモンを抽出・精製し構造を決めていたわけである。高峰は、アドレナリンの特許取得だけでなく大量生産化にも成功し巨万の富を得たわけであるが、その効果として、急性結膜炎、聴力低下、鼻やのどの無血手術、花粉症（当時もあったのかと驚いてしまう）、鼻血、心臓病や喘息等に有効であるという、ある種の万能薬というニュアンスで宣伝したアイデアマンでもある（Parascandola J: Abel, Takamine, and the isolation of epinephrine. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 514-7）。しかし、高峰の死後、当時アメリカの薬理学・生化学の第一人者アベル（John Abel: Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics や Journal of Biological Chemistry の創始者の一人）が、彼のほうが先にエピネフリンとして精製・結晶化に成功していたということを主張し、アメリカではエピネフリンという名が一般的になったようである。また、高峰はアドレナリン精製前にアベルの研究所を訪ねたことがあり、その時にアイデアを盗んだのではないかという中傷も受けたようであるが、実はそれ以前にアドレナリンの精製に成功していたことが証明されている。さらにアドレナリンこそ正しい決定的な事実、アベルが出したエピネフリンの分子式は $C_{17}H_{15}NO_4$ であり、実際の $C_9H_{13}NO_3$ とは大きく異なる。実は高峰や上中が出した分子式 $C_{10}H_{15}NO_3$ も多少異なっているのであるが、その後正しい分子式を発表した Aldrich T も、高峰たちにプライオリティがあることを認めている（Rao Y: The first hormone: adrenaline. Trends in Endocrinology & Metabolism 2019; 30: 331-334）。

アドレナリンは、当初高峰らが考えた目的とは多少異なるが、今ではアナフィラキシーショックと心肺蘇生の世界標準の第一選択薬であり、いわゆる血管作動薬や喘息発作時の治療薬としても使われている。アドレナリンによって救われた患者は世界でも数えきれないはずである。というよりも、アドレナリンがなければ救えない患者がたくさんいるわけである。高峰や上中は、彼らが作り出したアドレナリンのその後の偉業を知ることなく亡くなっているが、その業績は人類に多大な貢献を今でもしているわけである。高峰自身はアドレナリンの精製はできなかったようであるが、処々の事情はあったのだが、上中という人材を偶然に発見したこと、また自分の意図した目的とは異なるものであるが、現代医学でも必須の薬剤を作りだしたことは、本人も優秀な科学者であり実業家であったとしても、卓越したセレンディピティーがあったともいえる。さらに、古いと思われているものの中に、実は素晴らしいダイヤモンドが隠されているのかもしれない。