

【資料】

## 高木兼寛とビタミン

松 田 誠

東京慈恵会医科大学名誉教授

昔、学生から「高木先生はビタミンを発見したんじゃないんですか」と質問されることが時おりあった。また最近では、ある医師の会話で「当時、留学先の英国では壊血病とビタミンCのことが分かっていたのに、高木先生はどうしてビタミンのことに気がつかなかったのでしょうかね、不思議ですね」と話しているのを耳にした。

ところで、高木先生が脚気と栄養の関係を研究したのは1880年代であり、抗脚気のビタミンが発見されたのは1910年、ビタミンCの発見にいたっては1920年である。そこには30年、40年の時間差があるのである。それをごっちゃにして論じては、高木先生が気の毒であろう。

この際、高木先生の脚気の研究からビタミンの発見にいたるまでの歴史を教科書風に分かりやすく書いてみたいと思ったのである。

### I. 明治初期の脚気の研究状況

#### — 諸々の脚気原因説の誕生 —

脚気は日本や東南アジアに多発した病気で、米を主食とする国に多く見られた。日本では江戸時代、17世紀終わり頃から18世紀前半にかけて大流行し、江戸煩(えどわづらい)と呼ばれた。患者は浮腫、運動麻痺、感覚麻痺に苦しみ、ときには脚気衝心(ショック状態)で急死することも少なくなかった。明治になってもこの病気の蔓延はつづき、これから世界に雄飛しようとする日本政府にとって大問題であった。政府は東京に脚気病院を設立して(1878)、漢方医の遠田澄庵や今村了庵と洋方医の佐々木東洋、小林恒らにそれぞれの療法を試みさせ、その効果を比較した。世人もこれを“漢洋脚気相撲”と呼んで注目したが、しかしいずれからも特に優越した成績は得られなかった。また西欧から招いた外人医師や外人医学校教師にしても、それまで母国で経験したこともない脚気に対して、そう簡単に原因論なり治療法が提出されるものではなかった。

同じ頃、高木兼寛も海軍病院で蔓延する脚気病に苦勞していた(いつも兵員の3割以上がこの病気に罹っている状態であった)。原因についての定説がほとんど無いため、その治療法が場当たりで、対症療法に頼るしかなかった。浮腫や心悸亢進にはジギタリス剤が、神経麻痺にはストリキニンが、

さらに急性患者には下剤や瀉血がよく用いられた。しかし効果はほとんどなかった。原因論として海軍病院での師Andersonのミアスマ説(泥沼毒説)というのが辛うじてあったが、これとて治療法にはまったく結びつかなかった(ミアスマ説では脚気をマラリア類似の伝染病と考えたのであるが、しかしマラリアの特効薬・キニーネは効かなかった)。

高木は苦悩の末、結局この病気の治療法、予防法を確立するためには、何処か西欧に留学して医学の基礎から学びなおすしかない、と考えるにいたった。幸いAndersonの母校、英国セント・トーマス病院医学校に留学することができた(1875)。ただ留学といっても彼の場合は、先端の医学を研究するためのものではなく、医学の初歩から学びなおすためのものであった。この医学校のカリキュラムではSimon教授の疫学やParkes教授の衛生学が興味深かった。そしてこれは帰国後の脚気の研究に大いに役立った。

高木は5年間の留学を終え、1880年暮れに帰国した。脚気患者の状況は留学前とほとんど変わることはなく、多くの人が脚気にかかり、その多くが死んだ。高木はこんどは海軍病院長としてこの病気に対峙することになった。

ただ留学前と変わったのは、(帰国するころになって急に)脚気の原因についていくつかの考え(説)が提出され、多くの医学者がそれに関心を示



高木兼寛 (1849-1920)

海軍軍医。英国セント・トーマス病院医学校で医学を学ぶ。1883年脚気の栄養欠陥説を提出。1884年練習艦乗組員について食事を改善して脚気の予防に成功。慈恵医大の創立者。

したことであった。外人医師、外人教師らもようやく自分の説を披瀝する状態になったのである。

脚気の原因としては伝染病説、中毒説、栄養説などが提出されていた。伝染病説というのは言うまでもなく脚気は微生物によって伝染する病気であるという説であり、始めは古いミアスマ説が主であったが、今度は新しい装いの新説として提出された。その主張者はE. von Baelz (1881)やB. Scheube (1881)らで、脚気は特殊な細菌(ないし細菌毒)による多発性神経炎であるとしたのである。単なる臆説ではあったが、二人が有力医学校教師(東大医学部、京都療病院)であったため、影響は大きく、教え子たちの推進と相まって日本医学界全体を覆うようになった。次の中毒説もこの伝染病説から派生したものであったが、その主張は、伝染性をぬきにして、細菌の毒や食物の毒による中毒を脚気の原因にしたものであった。よく知られたものに三浦守治(1888)の青魚(サバ科)の魚肉によって媒介されるというのがあった。最後の栄養説というのは栄養の欠乏ないし欠陥を脚気の原因とするもので、A. Wernich(1877、東大医学部)が唱えた「脂肪と蛋白質の不足」を原因とするのが有名であった(オランダの海軍軍医 van

Leent(1879)もこの説を引用して講演したことがあった)。

高木は、これ等の学説が割拠している最中に帰国したわけであるが、彼はこれら学説を一応参考にしながらも、あまりこれに拘泥せずに、自分が学んできた疫学的研究法で、より基本的なところから一步一步研究を進めることにした。これら提出された原因説には残念ながら実証性、実効性があまりあるように思えなかったからである。

## II. 脚気の栄養学的研究—実験医学の流れ—

高木兼寛の業績を述べる前に、このような混沌状態からビタミンの発見に至るまでには、2つの大きな研究の流れがあったことを前書きしておきたい。その本流(実験医学の流れ)になるのは、いうまでもなく脚気病の原因をめぐる研究から、これを予防、治療する未知物質(抗脚気因子・脚気予防因子)を発見するまでの流れであり、もう1つの流れ(実験栄養学の流れ)は、動物を正常に成長、発育させるためには、既知栄養素(蛋白質、脂肪、炭水化物、塩類)のほかに微量の未知栄養素の存在が必須であることを知るまでの流れである。そしてこの2つの流れが合流するところにビタミンの発見があったのである。高木の研究はちょうどその本流(実験医学の流れ)の源流に相当すると考えてよいであろう(図7参照)。

### 1. 高木兼寛の脚気栄養説

高木は帰国後、さっそく海軍病院で脚気の疫学的調査をはじめた。脚気の原因となりうる要因(艦船、兵営、部署、衣類、食物、生計など)を1つ1つ調べるのである。そして脚気の原因は、けっきょく兵士の摂る食物(兵食)にあることに気が付いた。遠洋航海で外国の港に停泊中は(洋食を取るためか)脚気患者が減り、航行をはじめると(兵食つまり米食にもどるためか)再び患者が増えるのである。例えば、龍驤艦の場合、ニュージーランド、ペルー、ハワイをめぐる9カ月にわたる遠洋航海で、乗員376名中169名が重症脚気にかかり、25名もが死亡したのであるが(図1)、ハワイで食料を全部入れ替えてからは1人の患者も出さなかったのである。

高木は、従来の兵食(米食)は、炭水化物(糖質)に対して蛋白質が少なすぎる欠陥があり、洋

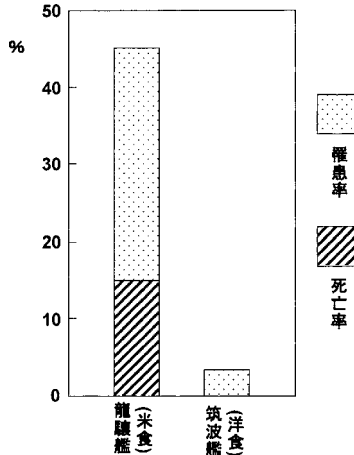


図1. 龍驤艦、筑波艦の兵食と脚気発生の関係  
龍驤艦、筑波艦の乗員数は376名、333名である。  
筑波艦の脚気患者は洋食を嫌い食べなかったものであった。

食（パン食）ないし麦食のように蛋白質を多くして炭水化物を少なくすれば、脚気は予防、治療できるのではないかと考えた(1882)。彼はこのような兵食の改善の必要を証明するために、遠洋航海に出る筑波艦をつかって栄養試験を行う計画をたてた。筑波艦に蛋白質を多くし、炭水化物を少なくした改善食（主として洋食）を満載して、先の龍驤艦と同じ航路を航海させ、乗員にたいする改善食の脚気予防効果をみたのである。結果は大成功であった。改善食を摂らなかった者（14名）を除いて、乗員333名中脚気患者はまったく出なかったのである（図1）<sup>1)</sup>。

高木はこの成功を背景に、全海軍の兵食を1884年に洋食（パン食）に、翌1885年からは麦食に続けて改善した。この改善による脚気の予防効果はまったく驚くべきものであり、それまで毎年つねに兵員の3割以上が脚気にかかっていたのが、兵食改善の1884年、翌85年から急激に減少し、遂に絶滅するにいたったのである（図2）<sup>2)</sup>。

高木のこの研究は、脚気の原因が食物（米食）にあること、食物の改善によって完全にそれを予防できることを初めて実証したものであった。そして国際的にも、脚気の研究を初めて実証性、再現性のある実験医学の土台にのせたものとして高く評価されたのであった。

高木はこうして、脚気は蛋白質と炭水化物の不

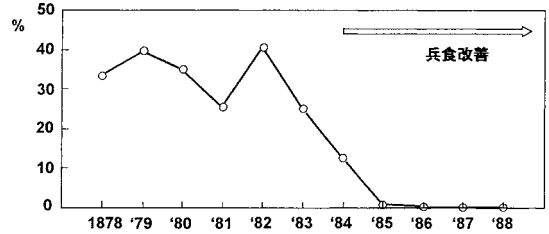


図2. 兵食の改善による脚気罹患者率の激減  
1883年まで米食であったのを1884年から洋食へ、さらに翌1885年から麦食に改善した。

均衡 (disproportion) によって起こるといふ説（栄養欠陥説）を提出したのであるが（1882）、ここでこの学説についてももう少し説明しておきたい。彼によると、脚気は食物の蛋白質と炭水化物の比が理想値（健康値）の1:4からはずれて1:7~になると脚気にかかり、反対にこれを1:4に近づければこの病気を予防、治療することができるというのである。実際の兵士の値は1:9近くであったという（高木が実際に使った数値は蛋白質:炭水化物ではなく、その近似値、窒素:炭素であり、これで行くと理想値は1:15であり、これからはずれて1:23~になると脚気にかかることになる。また実際の兵士の数値は1:28であったという）。

では何故、蛋白質の摂取が少なく炭水化物が多くなると脚気になるのだろうか。高木はこの問題にはあまり深入りしなかったが、ただ一二の論文に<sup>3)4)</sup>、「多量の炭水化物は神経の病理変化をおこし、蛋白質はこのような変化を軽減する」といった言葉を残しているので、少なくとも彼は、「炭水化物が多くなると毒性を發揮して脚気の発症にみちびき、蛋白質はそのような作用を処理する」といった具合に考えていたのではないと思われる。

高木のこの脚気栄養欠陥説にたいして主として伝染病説の論者から猛烈な論駁がはじまった。論争の詳細については本小論の趣旨から外れるので省略するが、とにかく高木はその後、栄養のアンバランス（不均衡）こそが脚気の原因であることを実証しつづけたのであった。

## 2. Eijkman のニワトリ脚気の研究

高木の栄養欠陥説の成果は、彼の論文によっても国際的に発信されたが、それよりも影響の大きかったのは国際誌 Lancet が数度にわたって彼の



Christian Eijkman (1858-1930)

オランダの衛生学者。バタビアに派遣され脚気を研究。のちユトレヒト大学衛生学・法医学教授。1897年ニワトリの脚気病を発見、米糠の予防治療効果を報告。1929年ノーベル生理学医学賞を受賞。

業績を大きく紹介したことであった<sup>5)-7)</sup>。後に高木の業績をさらに発展させた C. Eijkman も、当然この Lancet を見て、高木が兵食を改善して脚気を絶滅させたことを知ったはずである。

当時、Eijkman はオランダ政府から脚気の研究のため蘭領バタビアの細菌病理学研究所に派遣されていたが、その頃 (1887 年頃) はまだ前任者 Pekelharing の研究方針もあって、脚気の原因菌の探索に時間を費やしていた。脚気患者から得た菌を動物 (ニワトリ) に接種して脚気にかかるかどうかを観察するのである。しかしいくら実験を繰り返しても、いつも期待が外れるばかりであった。

ところがある日 (1889 年 7 月)、実験動物のニワトリが突然ヒトの脚気に似た病気 (多発性神経炎) にかかっているのを発見した。歩き出すとよろめき、立つときは両足を広げて姿勢を保とうとするが、それも出来なくなり、ついに横に倒れてしまう。そして遂には呼吸困難で死に至るのである。それは菌の接種には関係がなく、接種してないニワトリも全部このような状態になったのである。恐らくこれは飼育条件、とくに飼料に関係があるように思われた。何故ならその発症時期が、それま

で玄米で飼育していたのを急に病院の残飯 (白米飯) に変更した時期に一致するからであった。その後、このニワトリ脚気 (多発性神経炎) はヒトの脚気のよいモデルとして利用されることになった。

Eijkman は、この「玄米では脚気にかからないのに、なぜ白米ではかかるのか」というメカニズムを次のような実験で明らかにしていった<sup>8)-10)</sup>。まず白米でニワトリを飼育すると 20~30 日で予想通り脚気の症状が現れたが、その餌を玄米に切りかえると、その症状は直ちに消えた (図 3a)。この結果から、白米と玄米の違い、つまり米糠の働きに問題があるように思われた。彼は白米で一旦脚気になったニワトリの餌に米糠を加えてみた。予想通り、脚気ニワトリは速やかに治癒、回復した (図 3b)。彼の考えはほぼまとまってきた。つまり脚気病は白米による中毒症ではないか、そして米糠のなかにはこの毒性物質を中和 (解毒) する物質が含まれているのではないか、ということであった。

そこで、白米の中の毒性物質と米糠中の解毒性物質の本体を調べるため、次のような実験を組み立てた。毒性物質は恐らく澱粉 (炭水化物) であろうから、澱粉としてタピオカを使い、また米糠中の解毒物質としては、(高木の主張する) 蛋白質の可能性があるので、相当量の生肉ないし煮肉を用いた。澱粉で飼育すると予想通り全ニワトリが脚気を発症したが、餌を生肉に切りかえると一部のニワトリは治ったが、一部は治らなかつた (図 3c)。餌を澱粉と生肉、ないし澱粉と煮肉の混合にすると両者とも発病し、澱粉を抜くと両者とも治った (図 3d, e)。このことは、澱粉による脚気の発症は十分量の肉によっても完全には阻止することが出来ないことを示したわけで、肉は澱粉の毒作用を中和するに十分な解毒作用をもっていないことを推測させた。このことはさらに、米糠や肉の解毒作用は、その主要成分である蛋白質には無関係であり、それは今まで経験したことのないある未知物質の作用ではないか、ということになった。

こうして高木が脚気の原因として重視した蛋白質の不足は、Eijkman の実験によって蛋白質以外の未知物質の不足というかたちに改められたわけ

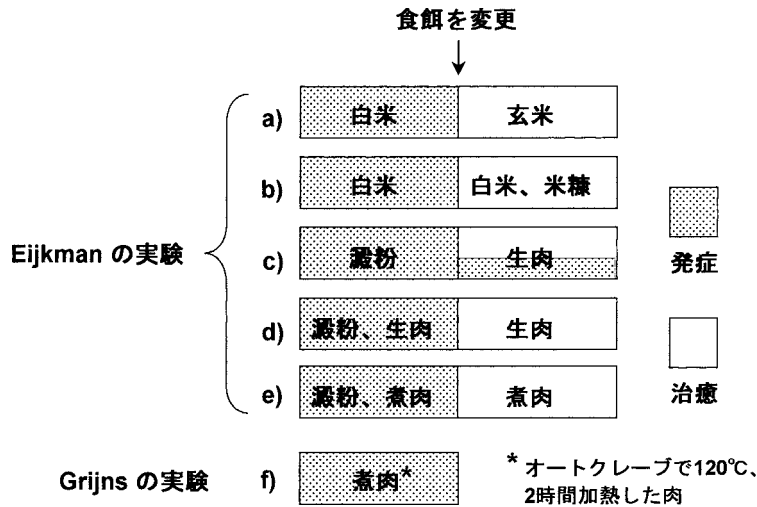


図3. 食餌によるニワトリ脚気（多発性神経炎）の発症と治癒

である（後で再述）。

### 3. Grijns による Eijkman の実験の吟味

Eijkman はバタビアの任期を終え、1896年、母国オランダに帰った。そして G. Grijns が後任に着いた。Grijns は先輩 Eijkman の報文を頼りに、ニワトリ脚気の研究を始めた。研究の中心は、やはり澱粉（炭水化物）の脚気発症の毒性を中和してそれを阻止する（未知）物質の本体に関するものであった。そして研究をすすめるうちに Eijkman とは違ういくつかの事実を発見するに至った<sup>11)</sup>。

その1つは、Eijkman の場合は、煮肉は澱粉による脚気発症を阻止することは出来ないにしても、まだ弱いながら解毒作用をもち、それ自身では脚気を起こすことはなかったのであるが（図3e）、Grijns がオートクレープで120°C、2時間加熱した煮肉を用いたところ、その煮肉は完全に解毒作用を失い、澱粉がない状態でも、煮肉だけで脚気を起こすように変わってしまったのである（図3f）。つまり未知物質は肉蛋白質よりかなり熱に弱く、この条件で完全に消失するらしいのである。

このことは、「肉のもつ解毒作用は、その蛋白質とは無関係である」という Eijkman の主張を確認すると同時に、Eijkman が初めから強調してきた「澱粉は脚気毒性をもつ」ということまで否定することになってしまった。つまりニワトリ脚気の発



Gerrit Grijns (1865-1944)

Eijkman の後任としてバタビアに派遣され、ニワトリ脚気の研究を続行。白米は未知物質（抗脚気因子）を欠くが、米糠がこれを補うという考えに到達。

症には澱粉（炭水化物）の毒作用をまったく必要としないということになったのである。

Grijns の実験は、脚気発症が炭水化物や蛋白質には関係がなく、ただそれを予防する未知物質の不足（欠乏）によってのみ起こることを示したわけである。Grijns は（この蛋白質より熱に弱い）未知物質を抗脚気因子と仮称した。

Grijns の論文を見た Eijkman は「澱粉なしで脚

気（多発性神経炎）が発生するという部分」についてはもちろん反対したが、しかし長い論争のあげく、結局 Grijns の説に同調した（1906）<sup>10</sup>。（論争の経過は略す）。

ここで今まで述べてきた脚気の栄養学的研究全体をもう一度眺めてみたい（図4）。先ず高木は、脚気が蛋白質と炭水化物の不均衡によって起こる、つまり脚気は炭水化物が多すぎて、その毒性を少ない蛋白質で処理しきれないときに起こるとしたのであるが、Eijkman はこれに対して、炭水化物の毒性を中和するのは蛋白質ではなく、新しい未知物質であるとしたのであった。しかしこの考え

も Grijns によって否定され、Eijkman が脚気発症の前提条件にしてきた炭水化物の毒性さえ必要ではなく、発症のためにはただこの未知物質＝抗脚気因子の欠乏だけで十分であるとしたのである。図4は、新しい仮説が常に前段階の仮説を否定することによって創りだされていくことをよく示している。その意味では、よく言われるように、高木の業績は Eijkman, Grijns の研究を導いたことになるわけである。

Eijkman はその後 1929 年に、「抗神経炎ビタミンの発見」の功績によってノーベル生理学医学賞を受賞した。そしてその受賞講演で彼は高木の脚気撲滅の業績を高く評価した。Eijkman の受賞は、高木, Eijkman, Grijns を代表しての受賞とってよいのではなかろうか。

III. 未知栄養素の探索—実験栄養学の流れ—

ビタミンが発見されるまでには2つの研究の流れがあり、その本流（実験医学の流れ）については上に述べた通りである。本項ではその第2の流れ（実験栄養学の流れ）について述べることにする（図7参照）。

1. Lunin と Socin の実験

高木が脚気の研究を始めた頃、西欧では、純粹の蛋白質、脂肪、炭水化物、塩類だけを配合した飼料で動物が育つかどうかといった研究が進めら

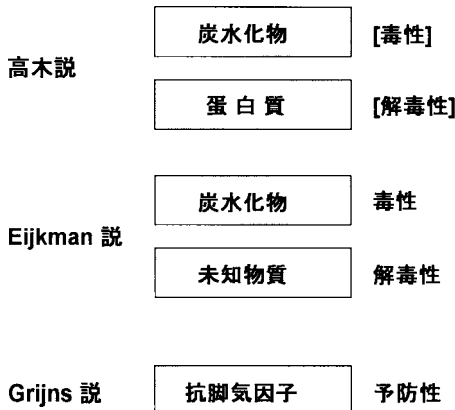


図4. 高木, Eijkman, Grijns の脚気理論—脚気栄養説の発展—

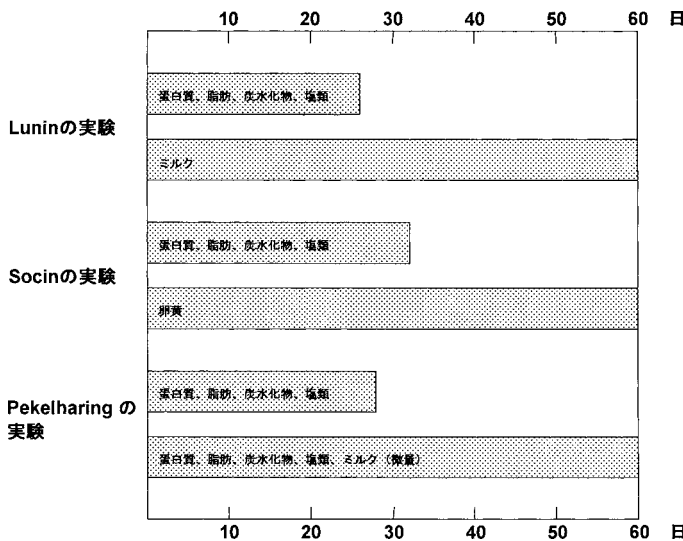


図5. 成熟マウスの生存日数におよぼす食餌の影響

れていた。

1881年、ドルパト大学の生理学教室ではN. Luninがマウスの飼育実験をしていた。G. von Bunge教授の指導で学位論文の研究を行うためであった。この実験で、成熟マウスを蛋白質（カゼイン）、脂肪、炭水化物（ショ糖）、各種塩類および水の配合飼料で飼育すると、マウスは長く生きることが出来ず、ほぼ26日で死亡することが分かった。しかし、この配合飼料の代わりにミルクだけを与えると、マウスはいつまでも元気で生存し続けた（図5）。このことからLuninは、ミルクの中には蛋白質、脂肪、炭水化物、塩類のほかになにか生存に必須な栄養素が存在するに違いないと結論した。そしてこの未知栄養素を探し、その栄養上の意義を探求することは大変興味深いと結んだ<sup>12)</sup>。しかしBunge教授自身はその興味の中心が塩類の生理作用にあったためか、この研究結果にあまり興味を示さず、また論文題名「動物の栄養にたいする無機塩の意義について」というのも災いして、一般の栄養学者に注目されることはなかった。

10年後、同じBungeの研究室（その頃はバーゼル大学）で、今度はC.A. Socinが鉄の栄養についてマウスの飼育実験を続けていた。成熟マウスを蛋白質（血清）、脂肪、炭水化物（セルローズ、糖、澱粉）、塩類（ミルク灰）、種々の鉄剤および水で飼育したところ、やはり32日以上は生存できなかったが、この配合飼料の代わりに卵黄（とセルローズ）で飼育すると、マウスは実験終了（99日）まで元気に生き続けたというのである（図5）。この実験でも、卵黄の中にはミルクと同じ生存に必要な栄養素が含まれていることを示したわけである<sup>13)</sup>。Socinはしかし論文のなかで、現時点では長く生存させる人工飼料をつくることは大変困難であるとつけ加えた。

不思議なことにこの場合もBunge教授の興味が鉄の吸収にあったためか、注目されずに終わってしまった。ビタミン研究のパイオニア、E.V. McCollumは「Bunge氏がこんなに重要な観察を見過ごし、LuninやSocinが示した必須栄養素の本体を探そうとしなかったのは信じられないほどである」と述べている。真理の鉤脈を見つけることは意外に難しいということであろう。



Cornelis Adrianus Pekelharing (1848-1922)

バタビアに派遣されたEijkmanの前任者。帰国後ユトレヒト大学病理学・生理化学教授。1905年成熟マウスの飼育実験によりミルクの中に生存に必要な物質の存在を確認。

## 2. Pekelharingによる吟味

20世紀になって、Lunin, Socinの実験にはじめて注目したのはC.A. Pekelharingであった。彼はその頃、バタビアの細菌病理学研究所長をEijkmanに交代し、母国オランダのユトレヒト大学の病理学・生理化学教授になっていた。彼は、LuninやSocinの栄養に関する興味深い事実を再確認すると同時に新しい事実も付け加えた<sup>14)15)</sup>。成熟マウスに蛋白質（カゼイン、卵白）、脂肪（ラード）、炭水化物（米粉）、塩類、水を与えて飼育すると、予測どおり次第に食欲を失い、ほぼ4週間で死亡するが、これにごく僅かのミルクを与えるといつまでも健康に生き続けるのである（もちろん添加したミルクの中の蛋白質その他の量は無視できるものであった）（図5）。そして生存に必要なミルクの中のこの微量成分はカゼインや脂肪を除いた乳漿の中に豊富に認められた。

彼はこのように結論した。「ミルクの中には微量ではあるが必須な未知栄養素が存在し、もしこれが不足すると食物を同化する力を失い、動物は死亡する。しかもこの物質はミルクの中だけでなく、植物、動物にかかわりなく広く食物に分布しているようだ」と。

Pekelharing はこの成績をオランダ医学会總會 (1905年7月) で発表し、さらに同年オランダの医学雑誌にも報告した。しかしこれまた不思議なことに国際的にあまり注目されることはなかった。ただ上述の McCollum は、Pekelharing の仕事はミルクの中の未知栄養素がごく微量でしかも大きな効力を発揮することを示した点で Lunin, Socin の仕事をはるかに超えていると賞賛した。

彼の業績が国際的に注目されなかった理由の1つは、発表がすべてオランダ語であり、英語、ドイツ語などの国際語でなかったせいではないかと思われる。

### 3. Hopkins による副栄養素の説

このような興味深い事実を世界の学界にはっきり印象づけたのはケンブリッジ大学の F.G. Hopkins であった。彼はそれを1906年の The analyst and the medical man 「分析家と医師」という講演<sup>16)</sup>で、このように述べている。「動物は純粋な蛋白質、脂肪、炭水化物、無機塩類だけを与えても生きることが出来ない。動物体は植物組織か他の動物組織を食べて生きている。そしてこれらの組織は蛋白質、炭水化物、脂肪のほかにも無数の微量未知栄養素を含んでいる」と。

彼はそれまでに蛋白質の栄養価の問題から必須アミノ酸の研究にはいり、当時はちょうどその1つ、トリプトファンを発見したばかりであった。彼にとっては必須アミノ酸、必須脂肪酸などといま

の微量未知栄養素とは同じカテゴリーの栄養素群に入るものであった。

彼の詳しい実験結果はようやく1912年になって学会誌に発表された<sup>17)</sup>。実験の特徴は幼若動物の成長を指標にする点にあり、その要旨はこのようであった (図6参照)。体重30-40gの幼若ラットに基本飼料として蛋白質(カゼイン)、脂肪(ラード)、炭水化物(ショ糖)、塩類を与えると、体重曲線は図中○で示すように間もなく低下しはじめるが、この飼料に2-3mlのミルクを追加すると、●で示す曲線のようによく上昇するようになるというのである。

このことから彼は、純粋な蛋白質、脂肪、炭水化物、塩類だけでは動物は成長しえないが、僅かのミルクの添加でこの欠陥が補われるのは、ミルクの中に有効な副栄養素 accessory food factors が豊富に含まれているからであるとしたのである。

Hopkins の、他の研究者にみられない優れた点は、視野がきわめて広がったことであろう。この副栄養素と疾病との関係についてもきわめて深い洞察を与えているのである。「くる病や壊血病に食餌がいかに有効であるかは経験的に分かっていたが、食事の中の本当の間違ひは知ることがなかつ

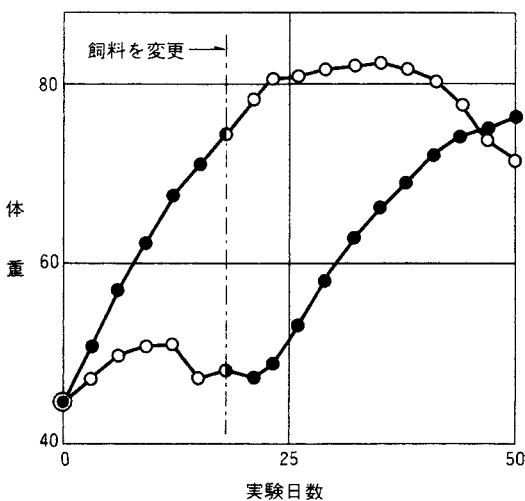


図6. 幼若ラットの成長におよぼすミルクの影響  
○は基本飼料のみ、●はミルクを添加



Frederick Gowland Hopkins (1861-1947)  
英ケンブリッジ大学の初代生化学教授。1909年ラット成長実験により副栄養素の存在を発見。1929年ノーベル生理学医学賞を受賞。



た。しかしそれらがいまの副栄養素の類であることはほぼ間違いないと思われる」と述べている<sup>16)</sup>。また未知栄養素の研究手法として成熟動物の生死のみならず幼若動物の成長を指標にしたこともその後の研究者に大きく貢献した。

1929年、Hopkinsは「成長促進ビタミンの発見」の功績によって先のEijkmanと一緒にノーベル生理学医学賞を受賞した。

#### IV. ビタミン学説の登場

##### —実験医学と実験栄養学の合流—

脚気の実験医学的研究によって、Eijkmanらは脚気の原因が、ある未知物質（抗脚気因子）の欠乏にあることを明らかにし、精米によってその抗脚気因子が米糠の中に捨てられ、白米にはその因子が不足しているためであるとした。一方、動物の生存や成長に関する実験栄養学的研究も着実に進められ、Hopkinsらは、生存、成長には微量の未知栄養素（副栄養素）が必須であることを示し、ミルクの中にはそのような物質が豊富に存在するとしたのである（図7参照）。

この2つの研究の流れにもっとも深い関心を示していたのはポーランド出身の若い医学者C. Funkであった。

##### 1. Funkのビタミン学説

Funkは独仏英の研究所を遍歴したのち、ロンドンのリスター研究所で米糠の抗脚気因子の精製の仕事を始めた。そして1911年、ようやく米糠から鳥（ハト）の脚気病に有効な物質を結晶状に取り出したと報告した。この物質は塩基性で、一種のアミンと考えられたので、生命に必要な(vital)アミン(amine)という意味でこれにビタミン(vitamine)という名を与えた<sup>18)19)</sup>。これがビタミンという語のはじまりである。

同じ頃、鈴木梅太郎（東大農学部）も米糠の有効成分を精製し、アベリ酸と名づけて発表し、後にこれをオリザニン oryzaninと改名して発表した<sup>20)</sup>。しかしこのころ得られた有効物質は、ビタミンにしる、オリザニンしる、いずれも純粋な結晶ではなかった。

ビタミンの純粋な結晶はそれから15年後の1926年にオランダ人のB.C.P. JansenとW.F. Donathによってはじめて単離された<sup>21)</sup>。かつて

Eijkmanがニワトリの脚気病を発見した伝統ある研究所（パタバア細菌病理学研究所）の業績であった。

Funkのリスター研での指導者C. Martinは、Hopkinsの影響をうけて、脚気の原因は米糠（胚芽）中の良質蛋白質（多くの必須アミノ酸を含む蛋白質）が精米の過程で除去されるためではないかと考えていた。しかしMartinの指導で、Funkが米糠の必須アミノ酸を分別しようとしたがうまく進展しなかった。

そういえば、高木も似たような考えをもったことがあった。それは麦が脚気に有効なのは、麦の胚芽蛋白が米のそれより良質だからではないかという考えであった。しかしその本当の理由は、よく知られるようにビタミンや蛋白質に富む胚芽が、米の場合には精米過程で外れやすいのに対して、麦の場合には外れにくいという一点に在ったのである。

Funkの名声はしかし、このようなビタミンの精製や命名だけによるのではなく、同じころ刊行した総説The etiology of the deficiency diseases「欠乏症の原因」<sup>19)</sup>に示された思想によるのである。それは彼の優れた科学的洞察と直観による実験医学と実験栄養学の統合を示すものであった。その総説の中で彼は少なくとも4つのビタミンの存在を提案し、それがそれぞれ脚気、壊血病、ペ



Casimir Funk (1884-1967)

ポーランドの人、のちアメリカ国籍となる。生化学者。1911年米糠から抗脚気因子を分離抽出、1912年ビタミンと命名。

ラグラ,くる病を予防する因子であると考えた。そしてこれらの病気をビタミン欠乏症 deficiency diseases としてまとめたのである (この考えは先述の Hopkins もすでに素朴なかたちで直観していた)。

これに続いて (1914) 彼はさらに名著 Die Vitamine 「ビタミン」<sup>22)</sup> を刊行し, 世界の医学界にビタミン学説というものを広く植えた。この書はビタミンに関する教科書として, その後ながくビタミン学者, 生化学者, 医学生に愛読された。その中で, 彼はビタミンの作用機構として酵素やホルモンのような触媒的な働きを想像しているが, その洞察は現在の我々からみても驚くほど先駆的である。

筆者にとってとくに印象深いのは, この書 Die Vitamine の中で Funk が高木の業績をきわめて高く評価し, ビタミン欠乏症研究のトップに挙げていることである。2 頁にわたって高木の図表まで転載して詳しく説明している。

## 2. McCollum らによる新しいビタミンの発掘

Hopkins が行った動物の飼育実験は, さらに多くの研究者によって進められ, 動物の生存, 成長, 繁殖には, 蛋白質, 脂肪, 炭水化物, 塩類を混合した飼料だけでは正常に保てず, 野菜エキスや無蛋白乳(乳漿), バター脂や肝油など, 多くを添加せねばならないことが次々と明らかになっていった。

E.V. McCollum は, これら添加物のなかには油脂に溶ける成長因子と水に溶ける抗麻痺症因子=抗脚気因子とがあり, 前者を脂溶性 A (fat soluble A), 後者を水溶性 B (water soluble B) と呼ぶことを提案した(1915)<sup>23)</sup>。水溶性 B はほぼ前記 Funk の抗脚気ビタミンに相当するものである。

また A. Holst と T. Froelich は 1907 年, モルモットを白米で養って壊血病を起こすことに成功し, これに野菜を与えると発症を防げることを見出した<sup>24)</sup>。この野菜の中の因子は脂溶性 A とも水溶性 B とも異なるので, J.C. Drummond はこれを水溶性 C と呼ぶことにした (1919)<sup>25)</sup>。

しかし Drummond は, このような因子がますます増えることを懸念して, これからは必須因子をビタミンと総称することにし, Funk の名づけ



Elmer Verner McCollum (1879-1967)

ウィスコンシン大学, ジョンスホプキンス大学教授。1915 年未知食事因子に脂溶性 A, 水溶性 B の存在を発見。脂溶性 A 欠乏による眼病(乾燥症)を記載。ビタミン D の研究。

た vitamines の語尾の e を削ってアミンとしての意味を除いて, vitamin A, B, C... と呼ぶことを提案した (1920)。

McCollum の脂溶性 A は初め動物の成長に必要な因子として発見されたのであるが, のちにこの因子の欠乏で眼の感染症が起こることが分かり, また同因子の欠乏の場合くる病を起こすことがあり<sup>26)</sup>, しかもこのくる病予防因子は眼病予防因子(ビタミン A)とは異なるので, これをビタミン D と呼ぶことにした (1920)。

水溶性ビタミンのビタミン B も単一でないことが明らかになり, 作用として抗脚気作用と成長促進の 2 つが認められた。この 2 つの作用にたいしてそれぞれ有効な因子が分離され, それらにビタミン B1, ビタミン B2 の名称が与えられた (1927)。

このようにして次々とビタミンは増加しつづけ, 現在では 30 近くのビタミンが認定されている。本小論の主旨からいって, これ以上ビタミンの各論的な説明は不要であろう。

このように McCollum は脂溶性ビタミン (A, D) の研究者として不滅の業績を残したばかりでなく, また Funk とともに実験医学, 実験栄養学の

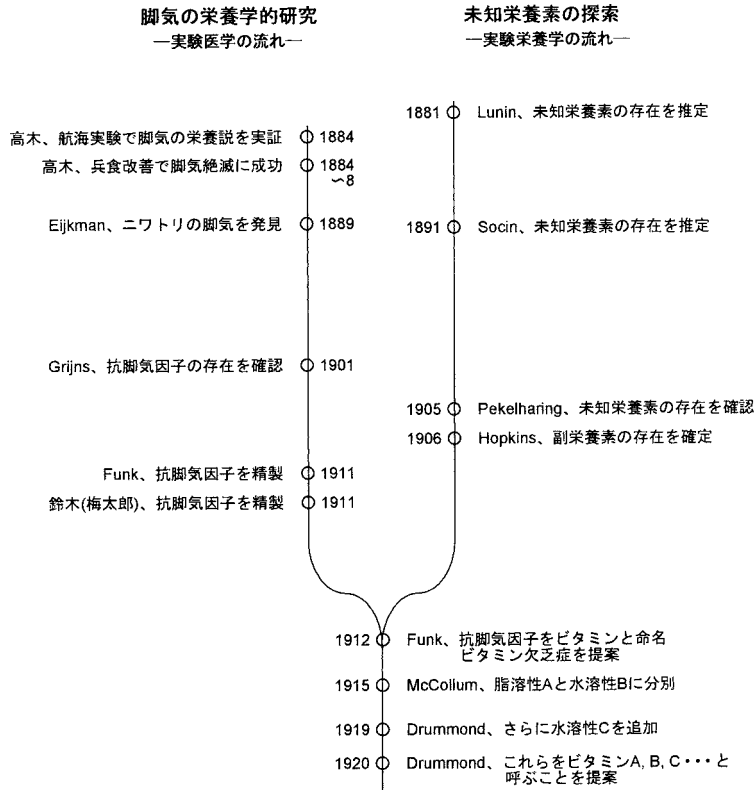


図7. ビタミンの研究史

統一者としてビタミン学説を広く啓蒙した。啓蒙書 *The newer knowledge of nutrition* もあり<sup>26)</sup> (「栄養新説」という訳書がある), これは教科書としても広く世界で愛読された。ここに付記したいのは、その書の中で高木の業績を「高木による人の脚気の研究」という項目まで設けて高く評価していることである。練習艦(龍驤, 筑波)を使った栄養試験の成功から兵食改善による脚気患者の激減にいたるまでを(本小論の文献1, 2)分かりやすく丁寧に説明している。また兵食改善によって脚気のみならず眼病まで半分に減った高木のデータを示して、兵士の脚気はビタミンBの欠乏のみならず、ビタミンAの欠乏もあったのではないかと、ビタミンAの専門家らしい論評も加えている。

## V. まとめ (図7参照)

ビタミンの発見の歴史はこのように脚気の栄養学的研究の歴史でもあった。脚気の原因が栄養の

欠陥にあることを初めて実証したのは高木兼寛であったが、彼はその欠陥を炭水化物過多, 蛋白質過少にあるとし, 炭水化物の害作用を少ない蛋白質で処理しきれないときに発症すると考えた(1882)。続くEijkmanは, 炭水化物の毒性を中和する解毒物質は蛋白質自身ではなく, いままで経験したことのない未知物質であろうとした。さらにGrijnsにいたって, Eijkmanのいう炭水化物の毒性そのものも考える必要がなく, 脚気の真の原因はただこの未知物質(抗脚気因子)の不足によるだけであるとしたのである(図4も参照)。

一方, 実験栄養学の領域では, 若いLunin, Socinらが, 動物は三大栄養素(蛋白質, 脂肪, 炭水化物), 四大栄養素(さらに塩類)だけでは生存できず, 何かそれ以外の未知栄養素を必要とすることを示した。次いでPekelharingは, その未知栄養素はミルクの中に微量で有効なかたちで存在することを明らかにし, 続くHopkinsはさらにこの微量未知栄養素の存在を動物の生存だけでなく成長

を指標にして詳しく解析した。そして彼は未知栄養素を「副栄養素」として一括し、この副栄養素とくる病や壊血病などとの関係についても論及した。

Funk は、抗脚気因子や副栄養素をビタミンとしてまとめ、これと種々の疾患(脚気、壊血病、ペラグラ、くる病など)とを結びつけるビタミン学説なるものを提唱した。McCollum はさらにこれを発展させ、ビタミンを分別して疾患との関係をより明確にした。ビタミン A, B, C, D という名前がそろったのは 1920 年であった。

南極大陸にビタミン学に貢献した功労者数名の名前がついた地名がある。高木岬, Eijkman 岬, Funk 氷河, Hopkins 氷河, McCollum 峰などである。いずれも本小論に登場した医学者たちの名前である。

本稿の作成にあたり、作図に協力していただいた生化学講座 朝倉正講師に感謝します。

## 文 献

- 1) Takaki K. On the cause and prevention of kakke. Sei-I-kwai Transaction 1885; 4: Suppl. 29: 29-37.
- 2) Takaki K. On the prophylactic influence upon other diseases of preventive measures against kakke. Sei-I-kwai Medical J 1888; 7: 187-94.
- 3) Takaki K. On the preservation of health amongst the personnel of the Japanese navy and army. Lancet 1906; 1: 1369-74.
- 4) 高木兼寛. 海軍衛生事業改良の経歴談. 成医会雑誌 1920; 453: 45-76.
- 5) Editorial. Health of Imperial Japanese Navy. Lancet 1887; 2: 86.
- 6) Editorial. Kakke, or Japanese Beri-beri. No. 1. Lancet 1887; 2: 189-90.
- 7) Editorial. Kakke, or Japanese Beri-beri. No. 2. Lancet 1887; 2: 233-4.
- 8) Eijkman C. Eine Beri-Beri-aehnliche Krankheit der Huehner. Virchows Archiv 1897; 148: 523-32.
- 9) Eijkman C. Ein Versuch zur Bekaempfung der Ber-Bei. Virchows Archiv 1897; 149: 187-94.
- 10) Eijkman C. Ueber Ernaehrungspolyneuritis. Archiv Hyg Bakt 1906; 58: 150-70.
- 11) Kik M. Gerrit Grijns. J Nutr 1957; 62: 3-12.
- 12) Lunin N. Ueber die Bedeutung der anorganischen Salze fuer die Ernaerung des Thieres. Z Physiol Chem 1881; 5: 31-9.
- 13) Socin C.A. In wercher Form wird das Eisen resorbirt? Z Physiol Chem 1891; 15: 93-139.
- 14) Edman A.M. Cornelius Adrianus Pekelharig. J Nutr 1964; 83: 3-9.
- 15) Guggenheim K.Y. Nutrition and Nutritional Diseases. Toronto, Collamore Press; 1981.
- 16) Hopkins F.G. The analyst and the medical man. The Analyst 1906; 31: 385-404.
- 17) Hopkins F.G. Feeding experiments illustrating the importance of accessory factors in normal dietaries. J Physiol 1912; 44: 425-60.
- 18) Funk C. On the chemical nature of the substance which cures polyneuritis in birds induced by a diet of polished rice. J Physiol 1911; 43: 395-400.
- 19) Funk C. The etiology of the deficiency diseases. Beri-Beri, Polyneuritis in birds, Epidemic dropsy, Scurvy, Experimental scurvy in animals, Infantile scurvy, Ship Beri-Beri, Pellagra. J State Med 1912; 20: 341-68.
- 20) 鈴木梅太郎. 糠中の一有効物質について. 東京化学会雑誌 1911; 32: 4-17, 144-59, 335-49, 847-99.
- 21) Jansen B.C.P. Early nutritional researches on beriberi leading to the discovery of vitamin B1. Nutr Abstr Rev 1956; 26: 1-14.
- 22) Funk C. Die Vitamine. Muenchen. Verlag von J.F. Bergmann, Zweite Auflage 1922.
- 23) McCollum E.V. and Davis M. The nature of the dietary deficiencies of rice. J Biol Chem 1915; 23: 181-230.
- 24) HoIst A and Froelich T. Experimental studies relating to ship-beri-beri and scurvy. I. Introduction. J Hyg 1907; 7: 619-33.
- 25) Drummond J.C. The nomenclature of the so-called accessory food factors (vitamins). Biochem J 1919; 13: 77-80, 1920; 14: 660.
- 26) Mellanby E. Experimental investigation of rickets. Lancet 1919; 1: 407-12.
- 27) McCollum E.V. and Simonds D.N. The newer knowledge of nutrition. 4th ed. New York: Macmillan; 1929.