

自然からの贈りもの - コレステロール低下薬「スタチン」はこうして生まれた

遠藤章 バイオファーム研究所，東京農工大学名誉教授

心筋梗塞に代表される冠動脈疾患は欧米先進諸国では死因別死亡率が第 1 位、わが国では悪性新生物（ガン）に次いで第 2 位を占める最重要疾患である。冠動脈疾患は開発途上諸国でも年々増え続けている。1960 年代初めには、高コレステロール血症が冠動脈疾患の重要な危険因子の 1 つであることが、疫学調査、実験医学および遺伝学によってほぼ明らかにされていた。これを受けて、1960 年代末までに、高コレステロール血症を改善する目的で数種の脂質低下剤が開発されたが、何れも薬効が不十分な上に安全性にも問題があった。

1970 年代初めに、私たちは「肝臓のコレステロール合成を阻害すれば、食事から摂取するコレステロールの吸収を抑えるよりも、はるかに血中コレステロールをよく下げることができる」「カビとキノコの中には、他の微生物との生存競争に打ち勝つための武器として、ステロール合成阻害物質をつくるものが存在する」という 2 つの仮説を立て、1971 年、カビとキノコの培養液からコレステロール合成の律速酵素「HMG-CoA 還元酵素」の阻害剤を探す研究に着手した。2 年間で 6000 株のカビとキノコを調べ終えた 1973 年夏に、私たちは青カビ (*Penicillium citrinum*) の 1 株から目的の HMG-CoA 還元酵素阻害剤（コンパクチン）を発見した。

期待に反して、コンパクチンがラットの血中コレステロールをまるで下げなかったことを理由に、国内だけでなく海外でも「新薬の種」として認められなかったが、私たちはコンパクチンがラットに効かない原因を解明し、1976 年には、コンパクチンがニワトリとイヌのコレステロールを劇的に下げることが示して開発を軌道に乗せた。1977 年には、ラットを用いたコンパクチンの中期毒性試験で肝毒性の疑いが発生し、開発が再度危機に直面した。1978 年初め、私たちは臨床医と共同して、コンパクチンが重症の高コレステロール血症患者のコレステロールを著明に下げ、しかも重篤な副作用が認められないことを示して、コンパクチンの再復活を果たした。その後しばらく、コンパクチンの臨床開発は極めて順調に進展したが、第 2 相臨床試験の最中の 1980 年夏に、イヌの長期毒性試験の失敗が原因で、開発が中止された。コンパクチンの開発は中止されたものの、私たちの研究成果は、コンパクチン同族体（スタチン）が極めて有効なコレステロール低下剤になり得ることを立証し、その後世界的に展開されたスタチン開発ブームの起爆剤になった。この結果、1987 年に FDA の承認を得て発売されたロバスタチンを皮切りにして、現在まで計 7 種のスタチ

ンが世界規模で商業化された。

1994年には、スカンジナビア諸国の被験者 4444 名を対象にした、5 年間に及ぶシンバスタチンの大規模臨床試験「4S」の成績が発表された。この試験から、スタチンが血中 LDL コレステロールを 35% 下げ、心筋梗塞を予防し、総死亡率を 30% 下げることが初めて示された。その後約 5 万人の被験者を対象に行われた 6 つの大規模臨床試験の結果、スタチンが LDL コレステロールを 25-35% 下げただけでなく、心臓発作の発症率を 25-30% 下げることにも立証された。同様の効果は高コレステロール血症患者だけでなく、試験開始時のコレステロール値が正常範囲にある、高血圧、糖尿病、常習喫煙などをもつ高リスク患者でも認められた。これらの大規模臨床試験から、スタチンが脳卒中の発症率を 25-30% 下げることにも示された。現在、世界中で約 3000 万人の患者が毎日スタチンの治療を受けているが、その数は今後も年々増え続けるものと予測される。「スタチンは動脈硬化とコレステロールのペニシリン」、「スタチンはペニシリンと並ぶ奇跡の薬」と言われている。

スタチンは医療分野だけでなく、医薬品産業でも歴史的な貢献をしてきた。2004 年の実績をみると、スタチン製剤は世界の大型医薬品売上ベストテンの 1 位、4 位と 9 位を占め、スタチン製剤の年間総売上(2004 年)は 229 億ドル(2 兆 5000 億円)の巨額に達し、しかも年 10% 以上の成長を続けている。

遠藤章略歴書

現職：

(株)バイオファーム研究所長，
農学博士，東京農工大学名誉教授

勤務先：〒181-0013 東京都三鷹市下連雀 3-41-3-501

(株)バイオファーム研究所

学歴と職歴

1953年	3月	秋田市立高等学校卒業
1957年	3月	東北大学農学部卒業
1957年	4月	三共株式会社田無工場，研究員
1962年	4月	同上中央研究所，研究員
1966年	9月	米国留学，アルバート・アインシュタイン医学大学 (1968年8月まで)
1968年	8月	三共株式会社中央研究所，研究員
1969年	5月	同上，副主任研究員
1969年	12月	三共株式会社発酵研究所，副主任研究員
1974年	2月	同上，主任研究員
1975年	8月	同上，研究第3室長(1978年12月まで)
1979年	1月	助教授，東京農工大学，農学部農芸化学科
1986年	12月	教授，同上
1997年	3月	東京農工大学退官，
1997年	4月	(株)バイオファーム研究所長(現職) 東京農工大学名誉教授

研究業績：

1) 主な研究分野：応用微生物学，生化学，食品と医薬の開発

2) 出版物：265年編(原著論文164編；総説，著書等101編)

受賞：

- 1966年 4月 農芸化学賞（日本農芸化学会）
- 1987年 10月 ハインリヒ・ウイーランド賞（西ドイツ）
（日本人としてはこれまで沼正作教授（元京大，故人）と遠藤の二人が受賞）
- 1988年 3月 東レ科学技術賞（日本）
- 1997年 5月 ウォーレン・アルパート賞（ハーバード大学医学部）
（1985年にノーベル医学・生理学賞を受賞した M・ブラウン，J・ゴールドスタイン両博士との共同受賞）
- 2006年 4月 日本国際賞（日本）