

「治療技術の開発と展開」分野

授賞業績：スタチンの発見と開発

遠藤 章 博士 (日本)

株式会社バイオファーム研究所取締役所長

<概要>

血中コレステロール値を下げる画期的な物質「ML-236B」(現在は「コンバクチン」とよばれる)を1973年に青カビから発見し、これがヒトにも有効であることを確かめました。これをきっかけとしてコンバクチンの仲間が世界各国で研究されるようになり、その中からいくつもの高コレステロール血症治療薬が誕生しました。「スタチン」と総称されるこれらの薬は、現在、世界中で約3,000万人の人々に使われ、心筋梗塞や脳梗塞の予防に役立っています。

高コレステロール血症のナンバーワン治療薬

血液にはコレステロールや中性脂肪などの脂質が含まれています。血液中のコレステロール濃度が高すぎるのが高コレステロール血症です。この病気の患者は、日本だけでも2,000万人以上いると見られています。余分なコレステロールは血管の内側に徐々に付着して動脈硬化を引き起こし、その結果、血管が詰まって心筋梗塞や脳梗塞などの起こる危険性が高まります。

博士は、血中コレステロール値を下げる画期的な物質「ML-236B」(現在は「コンバクチン」と呼ばれることが多い)を発見し、これを薬とすべく尽力しました。この研究は大きな注目を集め、世界各国で研究が始まりました。そして、コンバクチンの仲間がいくつも、高コレステロール血症の画期的な治療薬として世に出たのです。これらは「スタチン」と総称され、現在、世界中で約3000万人の人々に使われ、心筋梗塞や脳梗塞の予防に役立っています。

これまでと違う効き方の薬を

少年時代からカビとキノコに興味があった博士は、大学時代に、青カビからペニシリンを発見したイギリスの Fleming 博士の伝記を読み、自分もカビを役立てる研究をしたいと思うようになりました。卒業後は三共株式会社(現 第一三共株式会社)に入り、カビやキノコから食品加工に役立つ物質を探す研究をしていましたが、1966-68年にアメリカに留学したとき、高コレステロール血症から心筋梗塞になる人が非常に多いこ

とを知り、その治療薬をつくらうと決心しました。

その頃、高コレステロール血症の治療に使われていたおもな薬は3通りありました。1つは、陰イオン交換樹脂とよばれる特殊な樹脂の細かい粉です。コレステロールは肝臓で胆汁酸というものに変化し、脂肪の吸収に使われますが、この粉は腸内で胆汁酸を吸い寄せ、そのままとなって体外に出てしまいます。こうして胆汁酸が減ると、減った分を補おうとしてコレステロールが胆汁酸に変わるので、血中のコレステロール値が下がります。しかし、心筋梗塞を防ぐ効果は低く、また、飲みにくい薬のため患者の負担は大きいものでした。

あとの2つは、ニコチン酸誘導体と、フィbrates系薬剤とよばれるもので、どちらもコレステロールに直接働きかけるのではなく、コレステロール低下作用も限られていました。特に、フィbrates系薬剤には、肝障害、嘔吐、下痢などさまざまな副作用があり、重い副作用として筋障害(横紋筋融解症)があらわれることもありました。

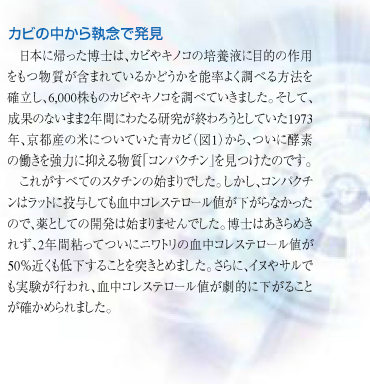
これらの薬には改良が重ねられ、現在でも一部の患者に使われていますが、博士がめざしたのは、これらの薬とは作用の仕方が違う薬でした。コレステロールは、食物としてとるよりも、体内でつくられるほうが多いことがわかっていました。そこで、体内でつくられるコレステロールの量を減らす薬をつくらうと考えたのです。

私たちの体内には多種多様な酵素があって、物質を変化させる仕事をしています。コレステロールも、原料となる物質に、約30種類の酵素が次々に働きかけてつくられます。その酵素のうちの1つの働きを抑えれば、コレステロールがつかれにくくなり、血中コレステロール値も下がるだろう——博士はこう予想しました。そして、「ヒドロキシメチルグルタリルCoA還元酵素」という酵素の働きを阻害する薬を探することにしました。

カビの中から執念で発見

日本に帰った博士は、カビやキノコの培養液に目的の作用をもつ物質が含まれているかどうかを能率よく調べる方法を確立し、6,000株ものカビやキノコを調べていきました。そして、成果のないまま2年間にわたる研究が終わろうとしていた1973年、京都産の米についていた青カビ(図1)から、ついに酵素の働きを強力に抑える物質「コンバクチン」を見つけたのです。

これがすべてのスタチンの始まりでした。しかし、コンバクチンはラットに投与しても血中コレステロール値が下がらなかったため、薬としての開発は始まりませんでした。博士はあきらめきれず、2年間粘ってついにニトリの血中コレステロール値が50%近くも低下することを突きとめました。さらに、イヌやサルでも実験が行われ、血中コレステロール値が劇的に下がるということが確かめられました。



こうして薬としての開発が始まったのですが、ラットを使った毒性試験で肝臓に対する毒性があるとされ、また、開発は止まってしまいました。そこで、大阪大学の山本章講師(当時)と共同して、重い高コレステロール血症患者にコンバクチンを使って、血中コレステロール値が顕著に下が叫、安全性にも優れていることが確かめられたのです。

これで開発は再開され、臨床試験が軌道に乗ったのを見届けて、1979年末に博士は三共を退職し、東京農工大学に移りました。ところがその翌年の夏、今度は、イヌを使った毒性試験の不備が原因で開発は中止されてしまいました。

これとは別に、1978年末、アメリカ合衆国のメルク社が、コンバクチンとよく似た第2のスタチン「ロバスタチン」を発見しました。(実は、博士もこれと同じ物質を東京農工大学で発見していました。)そして、メルク社は1980年に臨床試験に入り、1987年にはアメリカ食品医薬品局(FDA)の認可を得て発売したのです。

一方、三共では、コンバクチンの構造を一部変えた「プラバスタチン」が開発され、1989年に発売されました。ちょうど、日本でも高コレステロール血症が大きな問題となり始めていたため、この薬は広く使われるようになりました。

進化を続けるスタチン

その後、スタチンの開発には、三共とメルク以外にも多くの製薬会社が参入しました。ロバスタチン、プラバスタチンに続いて、シンバスタチン、フルバスタチンが発売され、近年になってアトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンが発売されました(図2)。特に、最後の3種はコレステロール低下作用が強力で、現在の高コレステロール血症治療の切り札となっています。

これらすべてのもとになったのは、博士が発見した最初のスタチン「コンバクチン」なのです。実は、英国のビーチャム社(現グラクソスミスクライン社)でも、博士と同じ頃に同じ物質を見つけようとしていました。しかし、ビーチャム社は抗生物質としての作用が弱いこの物質にはあまり注意を払いませんでした。その後、ラットに投与してみたものの、血中コレステロール値が下がらないので、コレステロール低下薬として開発することもあきらめてしまったのです。

博士には、「コレステロールがつくられるのを抑える薬をつくる」というはっきりとした意思があり、その実現のためにさまざまな困難を乗り越えていきました。だからこそ、博士が発見した物質は優れた薬の元祖となり、今日でも世界中で役に立っているのです。

なお、コンバクチンは、細胞がコレステロールを取り込んだり、つくったりする際に、細胞内のコレステロールの量がどのようにコントロールされているのかを研究するのにたいへん役に立ちました。博士からコンバクチンの提供を受けて博士と共同研究を行ったアメリカ合衆国のマイケル・S・ブラウン博士とジョセフ・L・ゴールドスタイン博士は、1985年のノーベル生理学医学賞を受賞しています。

このように、博士が発見したスタチンは、多くの人を病気の苦しみから救っているだけでなく、学問の進歩にも大きく貢献してきたのです。

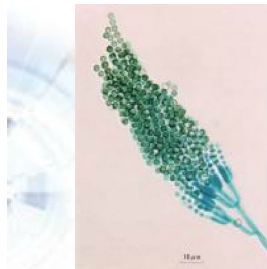


図1 博士が最初のスタチン(コンバクチン)を発見した青カビ(*Penicillium citrinum*)の顕微鏡写真

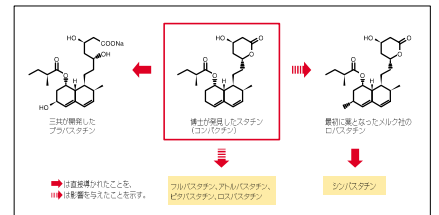


図2 博士が発見したスタチンがもとになって誕生したさまざまなスタチン系薬剤