



2006年（第22回）

# 日本国際賞 受賞記念講演会

平成18年4月19日(水)13:00～15:00  
ホテルニューオータニ

## 2006年（第22回）日本国際賞受賞者



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  
1933年生れ

授賞業績：スタチンの発見と開発

### 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～

#### 高コレステロール血症の治療薬

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。

私は青カビから血中コレステロール値を下げる物質「ML-236B」（現在は「コンパクチン」と呼ばれることが多い）を発見し、その開発に努めました。この研究は大きな注目を集めることとなり、世界各国で研究が始まりました。そして、コンパ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3,000万人の人々に使われ、心臓病や脳卒中等の予防に役立つこととなりました。

#### これまでと違う効き方の薬を

私は少年時代からカビとキノコに興味があり、大学時代に、青カビからペニシリンを発見した英国のフレミング博士の伝記を読み、自分もカビを役立てる研究をしたいと思いました。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年に米国に留学したとき、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、その治療薬をつくろうと考えました。

その頃、高コレステロール血症の治療に使われていた主な薬は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、そのまま便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るのです。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、フィブレート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ものではなく、コレステロール低下作用も限られていました。特に、フィブレート系薬剤には、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、私がめざしたのは、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くられにくくなり、血中コレステロール値も下がるだろうと予想したのです。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ことにしました。

### カビの中から発見

日本に帰った後、私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て、6,000種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「コンパクチン」を見つけました。

これがすべてのスタチンの始まりでした。しかし、コンパ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。私はあきらめきれず、2年間粘ってついにニワ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を行い、血中コレステロール値が劇的に下がることを確かめました。

こうして薬としての開発を始めたのですが、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、また開発が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パクチンを使ったところ、血中コレステロール値が顕著に下がり、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、私は1978年末に三共を退職し、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、コンパ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、私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、コンパクチンの構造を一部変えた「プラバスタチン」を開発し、1989年に発売しました。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。

これら全ての元になったのは、私が発見した最初のスタチン「コンパクチン」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、同じ頃に同じ物質を見つけていました。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。

なお、コンパクチンは、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もたいへん役に立つことになりました。私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、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ました。

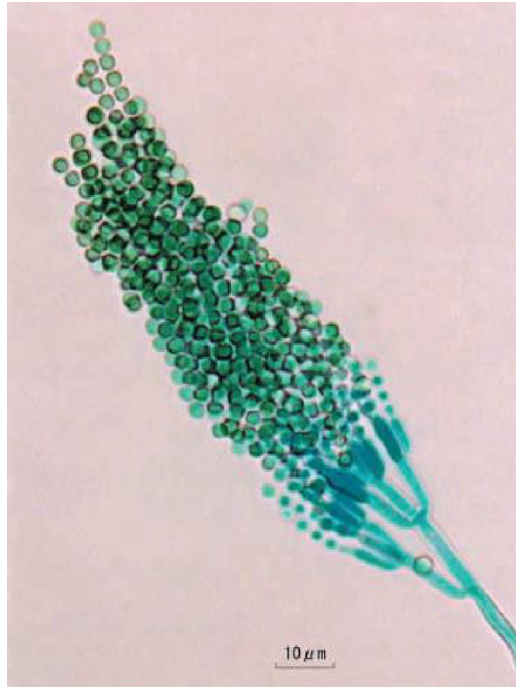


図1 最初のスタチン(コンパクチン)を発見した青カビ (*Penicillium citrinum*) の顕微鏡写真

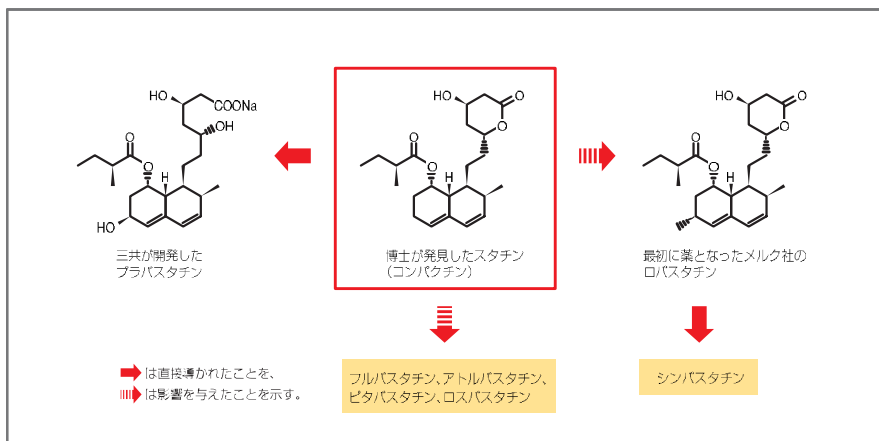


図2 スタチンがもとになって誕生したさまざまなスタチン系薬剤

財団法人 国際科学技術財団  
THE SCIENCE AND TECHNOLOGY FOUNDATION OF JAPAN

〒107-0052 東京都港区赤坂二丁目17番22号 赤坂ツインタワー東館13階  
Akasaka Twin Tower East, 13th Floor, 17-22 Akasaka 2-chome, Minato-ku, Tokyo, 107-0052 Japan

Tel. 03(5545)0551 Fax. 03(5545)0554 E-Mail [info@japanprize.jp](mailto:info@japanprize.jp)  
[www.japanprize.jp](http://www.japanprize.jp)