

51. スタチン STATINS

コレステロール低下薬

鈴木晃仁 Akihito Suzuki

動脈硬化の世界に、ペニシリンのような革命薬がもたらされた。

New England Journal of Medicine, 1981年



左

遠藤章。菌類の応用研究に興味があった遠藤は、カビからスタチンの原型「コンバクチン」を発見し、その作用機序を解明した上、難治性の高コレステロール血症に極めて有効なことを示した。2008年にラスカー臨床医学研究賞を受賞した。

右ページ

アテローム性動脈硬化症になった動脈の断面図。動脈壁（紫）が内腔（白）を取り囲み、コレステロール結晶が溶解して残されたスペースである間隙（赤）が含まれる。実際の生物では、そのような結晶は動脈を塞ぐ。スタチンは結晶のサイズと数を減少させる。

スタチンは血中コレステロール値を下げる一群の薬品の名である。心臓病の大きな原因となっている動脈硬化の予防・治療に用いられる。1981年に新しいワンダードラッグとして登場し、スタチンは期待に応えた。今日、世界中で1日に4,000万人の患者に与えられ、年商は2010年で250億ドルにのぼる。スタチンの成功には、現代医学の小宇宙のように、世界中の化学者、薬学者、基礎および臨床の医学者、患者、疫学者、製薬会社が関与している。

新しい病気

感染症が減少し、生活習慣病が増加するといういわゆる疾病構造の転換が、1920年代に当時の先進国で始まった。それ以来多くの国でその現象が再現されてきた。生活水準が向上し、感染症に対して効果的な薬ができると、先進国は「文明病」に直面することとなった。動脈硬化はそのような文明病の1つだった。

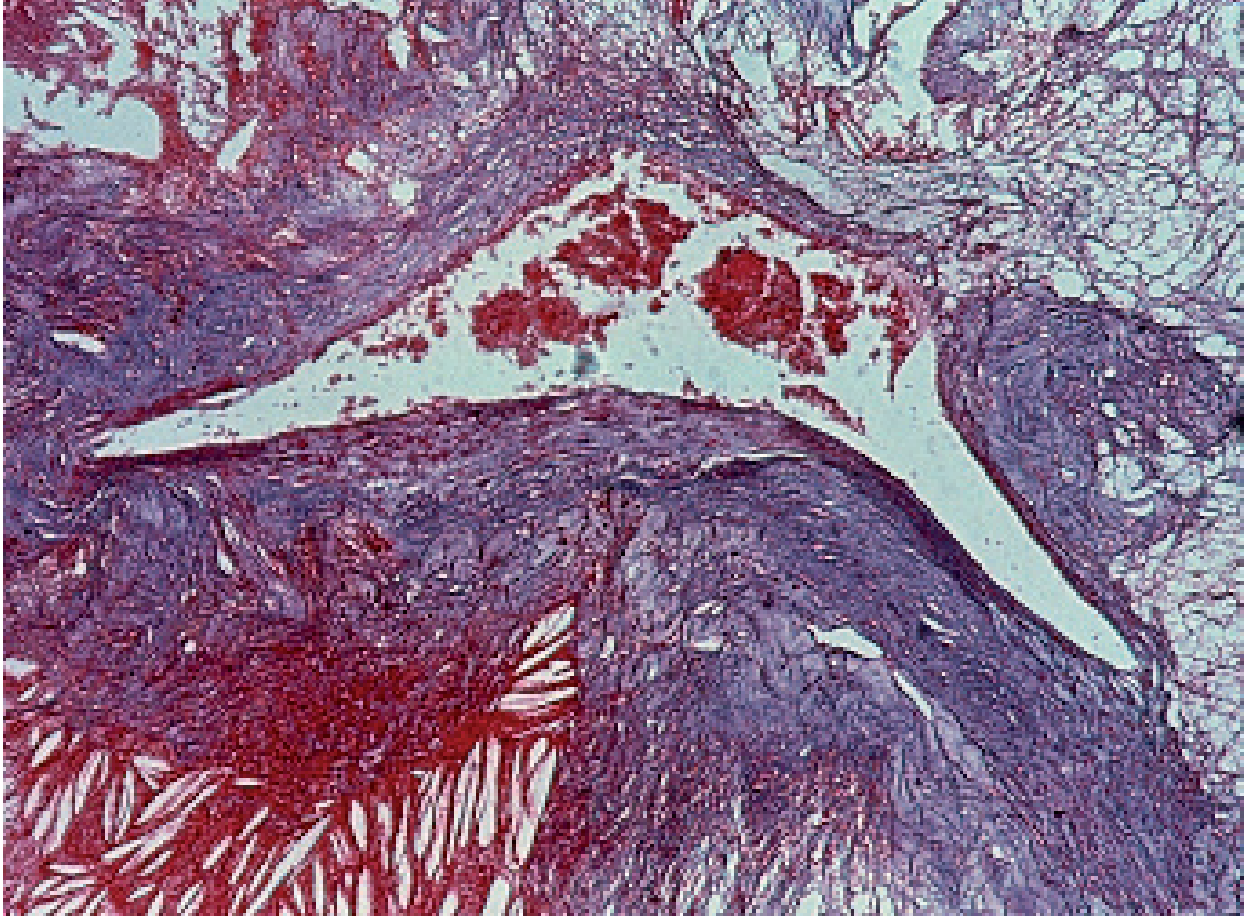
1948年にアメリカ、マサチューセッツで5,209人を対象にして行われたフラミンガム心臓調査をはじめとす

る20世紀半ばの研究は、心疾患に関与しているリスクファクターを示した。似たような、大規模で国際的な研究が行われ、年齢、家族歴、喫煙に加えて、血中コレステロール値と心疾患の発症率の間に相関関係が示された。

こうした疫学的発見は、コレステロールの病理研究と実験的研究で再確認された。1950年代には、科学者たちはコレステロールの生合成を明らかにし、この業績でコンラート・E・プロッホ（1912-2000）とフェオドル・リューネン（1911-79）は1964年にノーベル賞を受賞した。

新しい解決

コレステロール値を下げる効果的薬品は、当時研究開発の場として著名ではなかった組織に属する科学者によって発見された。遠藤章（1933-）は三共（現第一三共）勤務の日本の科学者で、ヒドロキシメチルグルタリル CoA（HMG-CoA）還元酵素を阻害することで、コレステロール合成を止める菌由来の代謝産物を発見でき



ないかと探求していた。彼のチームは、HMG-CoA還元酵素を阻害する菌類を探すために2年間で6,000株の菌類を調べ、京都の米屋の米から単離されたアオカビ (*Penicillium citrinum*) の1株の培養抽出液が試験管内でのコレステロール合成を阻害することを1972年に発見し、翌1973年にこの抽出液から活性物質を単離した。これがコンパクチンとも呼ばれたメバスタチンという最初のスタチンであった。1975年にビーチャム研究所の科学者も同じ物質を発見したが、それをさらに発展させることはしなかった。

三共でも何度も開発放棄の危機があった。ネズミのコレステロール値を下げないことがわかったときには、遠藤がニワトリとイヌではコレステロールを下げることを示した。次に、三共の他の科学者たちがコンパクチンはラットに肝毒性が認められると主張したが、このときには大学の臨床医がこの薬を救った。1977年に大阪大学の山本章が重症の高コレステロール血症の治療のためにコンパクチンを遠藤に要請し、遠藤は重症患者の治療について上司の合意を得たが、会社には申請

せず山本にこの物質を渡した。幸運なことに、この賭けは成功し、三共は正規の臨床試験を1978年に始めた。

三共が動脈硬化のワンダードラッグを開発しているという情報は、すぐにアメリカの巨大製薬会社メルクが知ることとなった。メルクは三共から入手した情報を基に、大規模に資金・科学者を投入し、スタチンを短時間で開発した。周辺の研究も進展し、1985年にジョゼフ・L・ゴールドシュタイン (1940-) とマイケル・S・ブラウン (1941-) は、コレステロール代謝の研究でノーベル賞を受賞した。

1987年には、アメリカの食品医薬品局 (FDA) によってメルクの最初のスタチンが認可された。効果があるか否かの議論は継続したが、1990年代には大規模臨床試験によって、スタチンは心臓発作を防ぎ、延命作用のあることが示された。