

本田財団レポート No.123

「史上最大の新薬“スタチン”の発見と開発」

東京農工大学名誉教授

バイオフาร์ม研究所 代表取締役所長

遠 藤 章

財団法人 本田財団

講師略歴

遠 藤 章 (えんどう あきら)

東京農工大学名誉教授・農学博士
バイオフィーム研究所 代表取締役所長



《略 歴》

- | | |
|-------|--------------------------------|
| 1933年 | 秋田県生まれ |
| 1957年 | 東北大学農学部卒業
三共株式会社入社 田無工場研究員 |
| 1962年 | 同中央研究所研究員 |
| 1966年 | 米国アルバート・アインシュタイン医科大学留学 |
| 1975年 | 三共株式会社発酵研究所研究室長 |
| 1979年 | 東京農工大学農学部農芸化学科助教授 |
| 1986年 | 同 教授 |
| 1997年 | 同 名誉教授
(株)バイオフィーム研究所代表取締役所長 |
| 2003年 | 金沢大学客員教授 |
| 2007年 | 東北大学特任教授 現在にいたる |

《主な受賞歴》

- | | |
|-------|----------------------------|
| 1966年 | 日本農芸化学賞 |
| 1987年 | ハインリヒ・ウーランド賞 (西ドイツ) |
| 1988年 | 第28回東レ科学技術賞 |
| 2000年 | ウオーレン・アルパート賞 (米ハーバード大学医学部) |
| 2006年 | 第22回日本国際賞、マスリー賞 (米) ほか |

《主な著書》

- | | |
|-------|---|
| 2006年 | 「自然からの贈り物—史上最大の新薬誕生」メディカルビュー社
「新薬スタチンの発見—コレステロールに挑む」岩波書店 |
| 2007年 | 参考「世界で一番売れている薬」山内貴美子著 小学館
※スタチン開発の歴史を遠藤 章氏の伝記風にまとめた
ノンフィクション作品 ほか多数 |

微生物との出会い

ご紹介いただきました遠藤でございます。このたびは大変格調の高い本田財団の懇談会に講師としてお招きをいただきまして、厚くお礼を申し上げます。

私は大学を出てから今年でちょうど50年になりますが、50年間一貫して微生物の利用研究、微生物を利用して新薬を開発したり、食品を開発したりという仕事を続けています。

私と微生物とのかかわり、ルーツは私の少年時代にまでさかのぼります。



図－1

〈図－1〉これは私が生まれて17年間過ごした故郷ですが、山あいにある秋田県の内陸の奥深い田舎で17年間過ごしました。遠くに見える山が、秋田と山形の県境にある鳥海山です。



図－2

〈図－2〉小学校時代は、ちょうど第二次世界大戦と重なりました。戦時中でしたが、私は祖父の影響を強く受けて、大きくなったら野口英世のような科学者になりたいという夢を持ちました。私が科学者になった最初のきっかけは、野口英世との出会いにあったと思います。山の中で生まれ育ったせいで、子どもの頃からカビとキノコに興味があまりました。

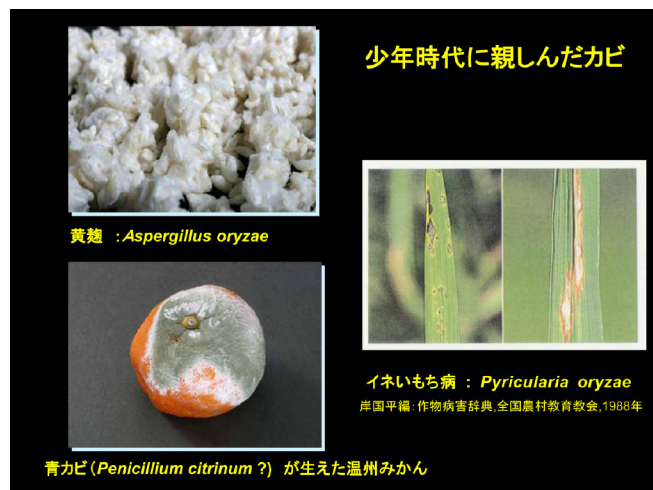


図－3

〈図－3〉これは興味を持ったキノコの主なもので、左からベニテングタケ、ハエトリシメジ、スギヒラタケです。

真ん中のハエトリシメジは、おいしいみそ汁の具になりますが、名前からお判りのように、ハエが止まるとコロッと死にます。当時はハエがたくさんいまして、ハエを捕るいい仕掛けも薬もなかったものですから、田舎ではこれをハエ捕りに使っていました。

ところが、こちらのベニテングタケはハエも死にますが、時には人も死ぬという毒キノコです。私はベニテングタケには興味がなかったのですが、ハエトリシメジはなぜヒトは死ななくておいしいのに、ハエが死ぬのだろうと不思議に思いました。私の科学に対する好奇心はこの辺から芽生えてきたような気がします。中学時代です。



図－4

〈図－4〉今と違って衛生状態のあまり良くない時代でしたから、身の回りにはカビがたくさんいました。当時親しんだ主なカビです。左上の写真は、ふかした米に麹カビというカビが生えた麹です。これから日本酒をつくったり、味噌や醤油をつくったりそういうものに利用していました。

写真下は、当時は良く見かけた青カビが生えたみかんです。最近でも果物屋の裏の方に行くと、こういうミカンを見ることができます。右は、いもち病のカビに汚染して枯れかかったイネの葉です。これもカビです。

大学時代—化学への関心

中学・高校時代は戦後の大変食べ物の乏しい、特にお米がお腹いっぱい食べられない時代でした。私は生まれが農家で、農作業に親しんでいましたので、大学の農学部に入って米の増産、食糧の増産に貢献しよう、そういう技術者になろうというつもりで、東北大学の農学部に入りました。

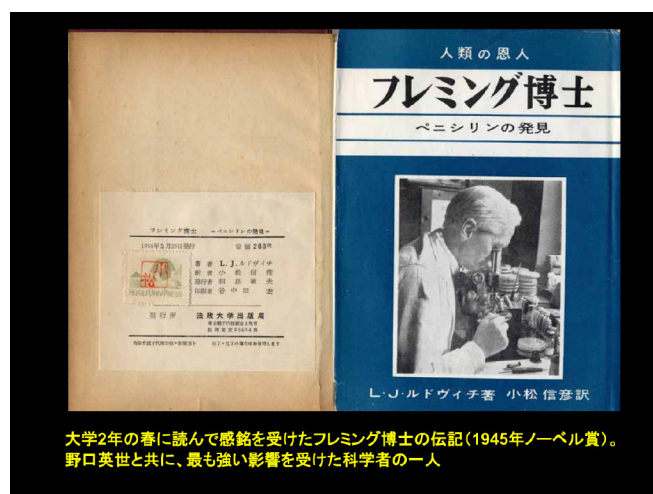
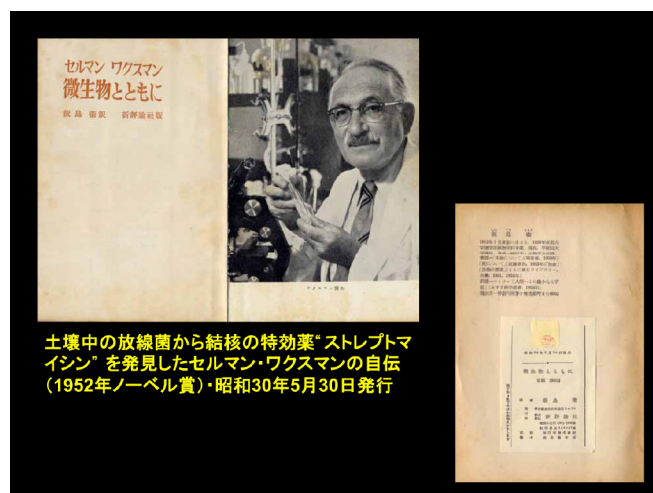


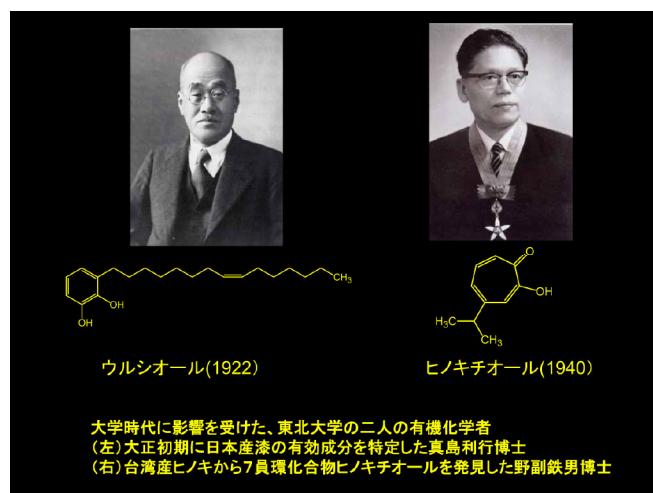
図-5

〈図-5〉東北大学の農学部に在学中にいろいろなことを経験しました。特に大きな影響を受けたのがフレミング博士です。ペニシリンを発見したフレミング博士の伝記がちょうど出まして、それを読んで感動しました。フレミングのような科学者になりたいという思いが出たのが、大学の2年の初めです。この頃から農業技師になることはあきらめまして、方向が大きく変わりました。当時は日本にも抗生物質が入ってきて、抗生物質の全盛時代でした。古い方はご存じかも知れませんが、日本は結核が多くて、今のがん以上に大変な時代でした。



図－6

〈図－6〉結核の特効薬となったストレプトマイシンを、アメリカのワクスマン博士が、この方も農学部出身ですが、土壤中の微生物から発見しました。そうすることで、大学生の4年間は抗生物質の全盛時代と重なりました。これも私の将来に大きな影響を及ぼしたと思います。



図－7

〈図－7〉当時、東北大学理学部の化学科に野副鉄男先生という大変偉い化学者がいました。台湾産のヒノキからヒノキチオールという、構造が変わった7員環化合物を、世界で最初に発見した化学者です。それから理学部の化学科には、それ以前に、日本産のウルシから有効成分のウルシオールを発見した真島利行という有名な先生もおりました。私は、この2人の先生の影響もかなり強く受けています。

三共入社と留学－コレステロールとの出会い

1957年に大学を出て三共に入りました。ここで偶然またカビとキノコに出会い、カビとキノコの研究をすることになりました。これは私にとっては思いもかけない大きな幸運だったと思います。その後、アメリカへ2年間留学して、そこでコレステロールと出会い、コレステロ

ール低下剤の開発をしようという思いが出てまいりました。68年にアメリカから帰り、71年から今日の主題のスタチンの開発研究を始めました。

三共に入って7~8年間、カビとキノコのペクチナーゼという酵素の研究をやりました。



図-8

〈図-8〉これはカビが生えたブドウとハラタケというキノコです。私はブドウに生える2種類のカビとハラタケがペクチナーゼを大量につくることを発見して、特許を取り、会社に入った2年後に商業化に成功しました。運にも恵まれましたが、会社に入ってから僅か2年で一つの発見をし、特許をとり、それが商品になって世に出たという、貴重な体験をすることができました。

そういうこともございまして、学位を取ってアメリカへ留学しても良いという許しを得ました。留学に当たって、私は将来コレステロールを研究しようと考えていました。ちょうどその頃、1964年にハーバード大学のKonrad Bloch博士が、コレステロール生合成の研究でノーベル賞を受賞しました。それとも重なりまして、コレステロールの生化学を研究しようと考えました。

コレステロールを選んだ一番の理由は、当時は研究者が少なかったからです。大勢の人が今のゲノムや再生医療のように、核酸や蛋白の分子生物学に殺到していた時代でした。私は、皆がやることをやっても芽が出ないだろうから、人のやらないこと、嫌がることをやった方が良いだろうと思ったのです。そういうことで1965年の暮れにBloch博士に、翌年から留学したいと手紙を出しました。

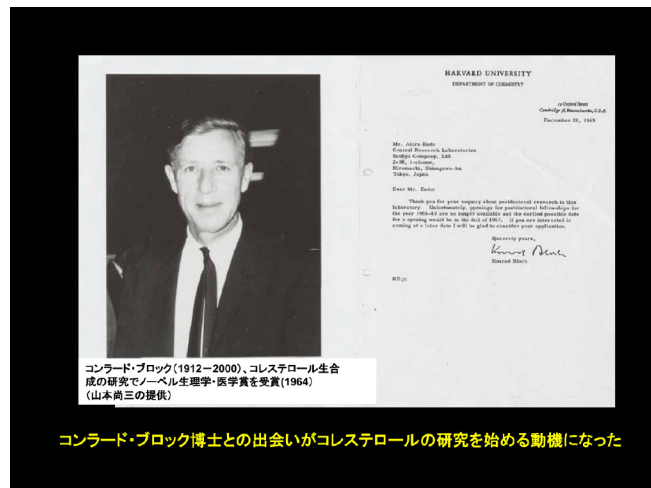


図-9

〈図-9〉これは Bloch さんからの返事です。確か 65 年 12 月 20 日付になっていると思いますが、申し込むのが遅かったものですから、1 年待てばチャンスはあるが、来年からは無理だというような内容の手紙です。

そういうことで、ニューヨークのブルックスにあるアルバート・アインシュタイン医科大学へ 2 年間留学しました。



図-10

〈図-10〉これは私のボスのバーナード・ホレッカー教授で、当時アメリカ生化学会の会長をしていました。右は当時 2 歳の私の長男です。

当時のアメリカ社会は、ちょうど今の日本と同じようなことがすでに起きていまして、今から 40 年前のことですが、もう高齢化社会でしかも飽食時代でした。好きなものを食べただけ食べていました。高血圧、肥満、糖尿病、動脈硬化、今のわが国で言う生活習慣病の時代にもう入っていたのです。その結果、がんの 2~3 倍の人が心臓病で死亡すると言われていました。コレステロールに気をつけようという、政府系のコマーシャルをテレビで流していました。スーパーの食品にはコレステロール含量を表示していました。そういう社会でした。

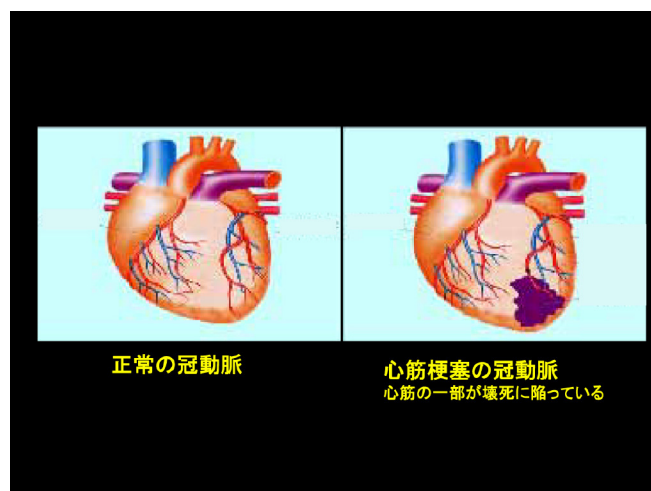
私は、当時はまだ貧乏な国から行きまして、何しろ見るもの聞くものが全て驚きでした。



図－11

〈図－11〉その中の一つは太った人がやたらに多いことでした。週末にマンハッタンに行くと、現役時代の小錦のような人がよく目に付きました。当時太った恰幅の良い人は、会社の重役や偉い人という頭があったのですが、マンハッタンで見る太った人は決してそういう人ではなく、むしろ低所得者層なのです。それから 40 年経ちましたが、日本も大分当時のアメリカに近づいてきています。

コレステロール低下剤の開発に挑戦



図－12

〈図－12〉左は普通の健康な心臓です。心臓の周りの赤いのを冠動脈といいます。血液中のコレステロール値が高いと冠動脈が動脈硬化を起こして、だんだん詰まってきます。穴が小さくなったところに血栓のような塊が詰まるのが、心筋梗塞の発作です。場合によってはこれで一命を落とすことになります。

私がそれまで日本で経験したこと、つまりカビやキノコや微生物との長い付き合い、それからアメリカへ行って見たり聞いたり、あるいは勉強したことが、コレステロール低下剤の開発ができないかということを考えるきっかけになりました。当時、私はまだ 30 代の半ばでした

から、2 年ぐらい棒に振っても良いから賭けてみよう、失敗しても 2 年なら後で取り返せるだろうと考え、この道に入りました。

2つの作業仮説(予測)

1. 食事からの摂取と吸収を抑えるよりも、コレステロール合成の律速酵素「HMG-CoA還元酵素」、つまりコレステロール合成を阻害すれば血中コレステロールはもっとよく下がる。

2. カビとキノコの中には、他の微生物を攻撃する武器として、HMG-CoA還元酵素阻害物質、つまりコレステロール合成阻害物質をつくるものがあるに違いない。

図－13

〈図－13〉研究を始めるにあたって二つの作業仮説を立てました。一つは、食べ物から摂取するコレステロールの量を減らすよりも、体内のコレステロール合成の阻害が、血中コレステロールをよく下げるはずだということです。

もう一つは、カビやキノコは、他の微生物を攻撃する武器として抗生物質をつくる、という説がありましたが、武器としてコレステロール合成を抑える物質をつくるカビやキノコがあるかも知れない、いるに違いないという予測です。この二つの仮説を前提にして、コレステロール合成をコントロールする、HMG-CoA 還元酵素の阻害剤を探す研究を始めました。

新薬ができるまで	
新薬の種探し(2-4年)	フラスコ内で合成した化合物,微生物(カビ放線菌,キノコなど),動植物などから新薬の種を探す
前臨床試験(3-5年)	実験動物(マウス,ラット,イヌ,サル,など)で安全性(毒性)、薬効等を調べる
臨床試験(3-5年)	第1相試験:健康者で安全性を確認 第2相試験:少数の患者に投与(安全性と薬効を確認) 第3相試験:多数の患者に投与
承認申請と審査(2-3年)	中央薬事審議会による審査,承認・認可,薬価基準収載
発売	

成功率: 1/5,000 —1/10,000 開発期間: 10数年 開発費: 1,000億円

図－14

〈図－14〉新薬の開発は時間がかかる、お金がかかる、リスクが高いとよく言われますが、種探しから始まります。種を探すのは、フラスコで合成した多数の化合物から探す方法もありますし、微生物から探すやり方もあります。私はもちろん後者の方を選んだわけですが、種探し

をやって良いものが見つかる、そこから本当の開発が始まります。山登りはそこから始まります。

前臨床試験では、動物を使って毒性と薬効を徹底的に調べます。それが無事通過しますと臨床試験に入ります。臨床試験も第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相の順に進みます。すべてクリアしますと、最後は承認申請、審査を受けて発売になります。新薬開発の成功率は人によってまちまちですが、5000分の1とか1万分の1とか言われています。開発期間は十数年かかります。現在では、一つの新薬を開発するのに1000億円かかると言われています。

コンパクチンの発見

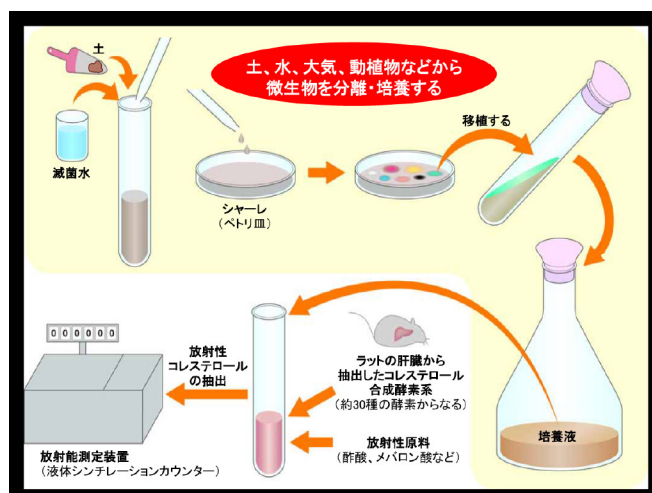


図-15

〈図-15〉 私たちの住んでいる周りの田畑、雑草地、山林などの土壌中には微生物がたくさんいます。1gの土に1億個の微生物がいると言われています。そういう土を採ってきて、そこから好きな微生物を分離し、フラスコで培養します。培養した液を培養液といいます。カビやキノコが目的のコレステロール合成阻害物質をつくれば、その物質は培養液中にある筈です。培養液に阻害物質が入っているかないかを、放射能を利用して一つ一つしらみつぶしに調べていきます。

このような方法で、1971年春に4人の小さなグループで研究を始めました。2年やって駄目なら止めようと思っていましたが、6000株の微生物を調べ終えた1973年夏に、運良く一つ見つかりました。コンパクチンという新規物質です。



図-16

〈図-16〉 右はコンパクチンをつくる青カビです。ミカンやもちに生える青カビの仲間です。青緑色の無数の種子、専門語では分生胞子が連なっています。左の写真はコンパクチンの結晶写真です。専門的になりますが、コンパクチンは非常に魅力的な天然物です。

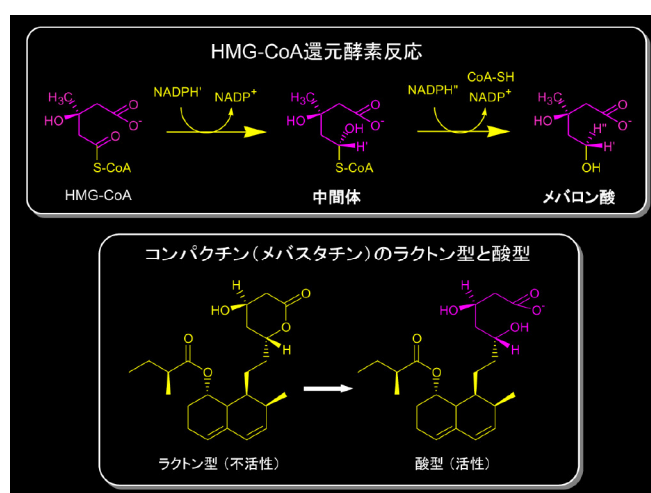


図-17

〈図-17〉 その一つは、コンパクチンの化学構造にあります。ご覧のように構造の一部、赤い部分の構造がコレステロール合成の重要な中間体であるメバロン酸の構造と良く似ています。化学構造が非常に魅力的です。

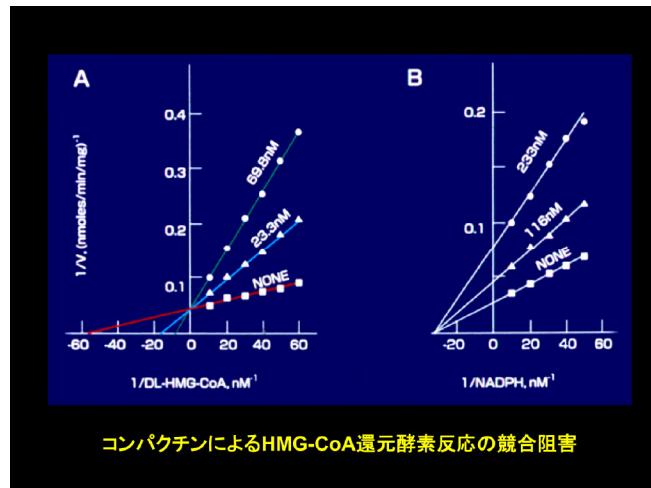


図-18

〈図-18〉 もう一つの魅力は、専門の話で恐縮ですが、コンパクチンが HMG-CoA 還元酵素を競合阻害することです。競合阻害は私が理想としていた作用メカニズムです。

動物実験の紆余曲折

コンパクチンが新薬の種になるためには、急性毒性が低く、その上ラットの血中コレステロールを下げなければなりません。ところが、急性毒性には問題なかったのですが、74 年 2 月にやってもらった薬効試験では、ラットの血中コレステロールが全然下がらず、新薬の種として認められませんでした。ちょうど同じ頃、イギリスの科学者たちが私たちとは違う別の青カビから、コンパクチンを抗生物質として発見していました。しかし、抗生物質としては作用が弱かったので開発しませんでした。彼らはラットに効かないものは薬にならないと思い込んでいて、コレステロール低下剤としての開発も諦めて、研究を中止しました。結果的には、中止してくれたおかげで競争相手が消え、私たちは助かりました。

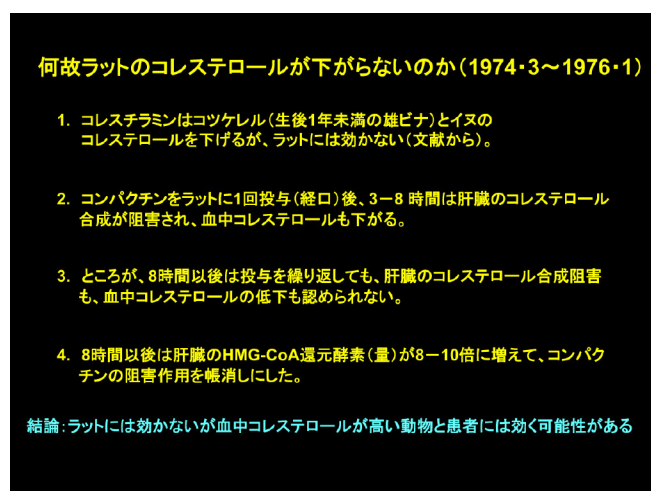


図-19

〈図-19〉 色々な逆風がありましたが、苦勞して見つけたコンパクチンを簡単に捨てるわけに

はまいりませんで、ラットに効かない原因を解明する研究を 2 年近く続けました。74 年から 76 年の 1 月まで粘りました。研究の結論だけ申し上げますと、コンパクチンはコレステロール値が正常なラットのコレステロールは下げないが、血中コレステロールが高い動物や患者には効くかも知れない、という感触を得ました。これは非常に大きな成果でした。

当時、世界中の研究者が、脂質低下作用の評価に健常ラット（コレステロール値が正常な）を用いていましたが、私は健常ラットはコレステロールを下げられては困ることに気づきました。必要最小限しかないコレステロールを、強引に下げようとするから、ラットは下げまいと抵抗する。だから下がらないのです。理屈は簡単なことでした。コロンブスの卵と同じで、言われてみれば当たり前のことなのですが、当時は世界中の研究者が（健常）ラットに効かないものは薬にならないと思い込んでいて、誰もここに気づかなかったようです。

76 年の 1 月のことですが、勤め帰りに、JR 山手線の大崎駅近くにある行き付けの一杯飲み屋に立ち寄りしました。ママは青森出身の未亡人で、店の名前は「蓬」でしたが、そこで同じ会社の北野訓敏（研究者）と偶然会いました。約束したわけではなかったのに、1 週間後にまた「蓬」で会いました。その時の会話から、北野がニワトリを用いて農薬の試験をしていることを知ったのです。そこで私はひらめいたのです。

メンドリは毎日卵を産みます。卵には大量のコレステロールが含まれています。そこで私は、卵を産まないオンドリと違い、メンドリの血中には、卵をつくるための余分なコレステロールの蓄えがあるはずだと考えました。もしそうならコンパクチンが効くかも知れないと思ったのです。北野に私の考えを話し、ニワトリにコンパクチンを飲ませてみたいと頼んだところ、酒の勢いもあって、北野はその場で協力を約束してくれました。

実験は 76 年 3 月から 4 月にかけてやりましたが、ニワトリの血中コレステロールがものの見事に下がりました。すぐには信じられないくらい良く下がりました。

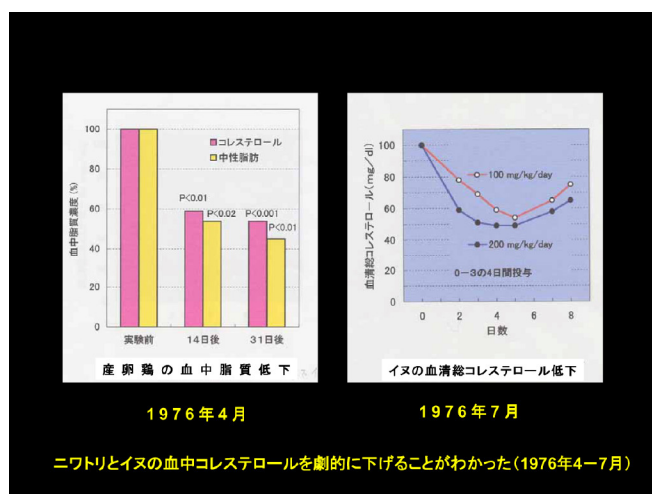


図-20

〈図-20〉ご覧のように、コンパクチンの投与開始から 2 週間後には血中コレステロールが半分近くにまで下がっています。1 カ月後も同じくらい下がっています。

この成功が弾みになって、その年の 7 月にはイヌでも同じように劇的な効果が見られました。

こうして、発見からちょうど3年後の1976年8月に、社内で新薬の種として認められ、数十名の研究者を動員して、私をリーダーとするコンパクチン開発プロジェクトがスタートしました。

ところが翌年4月にまた厄介な問題が出ました。今度は安全性試験センターが行ったラットの中期毒性試験です。ラットに5週間毎日、ものすごい量のコンパクチンを投与する中期毒性試験で、肝毒症の疑いが出ました。こういう問題が出ると、安全性試験の責任者は開発を進めることに消極的になって、開発が中止されるケースを私はそれ以前に幾度も見ていました。彼らが「安全性に問題がある」と判断すれば、開発は中止されてしまうのです。コンパクチンの場合も日増しに開発中止の気配が強くなりました。

臨床試験への道筋



図-21

〈図-21〉肝毒性事件発生から2週間後の1977年5月初めに、私がかねてから付き合っていたテキサス大学のJoseph Goldsteinから手紙がまいりました。

彼は医師でもあります、テキサス大学病院で治療中の2人の重症患者の治療にコンパクチンを用いたので、協力して欲しいという内容です。3ページの長い手紙で、これはその一部です。アメリカのFDAの許可も、大学内の倫理委員会の承認も大丈夫だからやりたいという内容です。

この手紙は渡りに船でした。彼は8年後の1985年に共同研究者のMichael Brawnと共にノーベル賞をもらいますが、LDL受容体を発見した二人は当時からコレステロール代謝研究の第一人者でした。賭けになりますが、彼らの治験でコンパクチンが重症患者に有効で安全なことが示されれば、社内の開発中止ムードを一変させ、コンパクチンを再復活できると思いました。飛びつきたかったのですが、海外での治験を好ましく思わない人がいて実現できませんでした。

それから3ヶ月後に、これも以前から付き合っていた阪大の山本章先生から、同じような申し出がありました。この患者は当時18、9歳で、コレステロールが1000mg/dlぐらいありま

した。心筋梗塞の発作がしょっちゅう起きて、このまま放って置くのは危険だという患者でした。そこで上司と私の2人だけで、コンパクチンの開発は黙っていれば中止になるのが分かっていましたので、77年年末の御用納めの日に、この患者の治療に賭けようと決心しました。翌1978年2月2日から投与が始まりました。



図-22

〈図-22〉これは彼女の膝の黄色腫です。コンパクチンの投与によって少し目立たなくなっているのが判りますね。コンパクチンが効いていることを示します。血中コレステロールが健常人の4、5倍もあるので、簡単には下がりませんが効果があることが確認されました。



図-23

〈図-23〉この治療を会社に内緒でやったものですから、誰にも頼めず、私が手作りで薬の包みを作り、新幹線に乗って大阪まで届けました。写真左はその片割れです。右は会社の中でオープンになってから作ってもらったカプセルです。オープンになると、こういうカプセルを作ってもらえます（笑）。山本先生はこの患者以外の重症患者も、試行錯誤を重ねながらコンパクチンで治療しました。

コンパクチンによる原発性高コレステロール血症の治療					
患者 (年, 性)	1日の投与量 (mg)	コレステロール		TG	
		投与前 (mg/dl)	低下率(%)	投与前 (mg/dl)	低下率(%)
31, F	50	448	-31	115	-36
53, F	50	404	-29	93	+43
40, M	100	309	-35	181	-44
40, M	100	447	-23	154	-8
48, F	75	353	-26	61	+21
71, M	50	290	-28	168	-9
41, M	100	315	-22	178	-2
48, M	75	404	-28	189	-46
		平均	-28		-10
投与期間 6-8週間 出展: Yamamoto A, Sudo H, Endo A. Atherosclerosis 1980; 35:259-266.					

図-24

〈図-24〉は1978年夏までの半年の間に治療した8名のデータです。Fは女性、Mが男性です。ご覧のように全ての患者でコレステロール値が30%近く下がりました。当時としては劇的な下がり方でした。

臨床試験

山本先生のおかげでコンパクチンは再再復活を果たし、1978年の11月から正式の臨床試験が慶應大学病院で始まりました。それからは大変順調でした。鬼の首を取ったような2年間でしたが、1980年夏にはまた地獄へ突き落とされました。第三の危機です。コンパクチンの開発が突如中止されたのです。イヌの長期毒性試験で発がん性の疑いが出たという噂が飛び交いました。イヌに2年間、ものすごい途方もない量のコンパクチンを毎日投与したのです。その結果、発がん性の疑いがあったという噂でした。それまでも、コンパクチンに批判的な人たちがいましたが、開発中止を機に、批判勢力の声が一段と大きくなりました。大事なコレステロールの合成を阻害するのは危険に決まっているということです。海外の学会では、“Compactin would never come back!”なんて言う人もいました。

絶望の時代に入って1年後の1981年秋に、コンパクチンで数名の家族性高コレステロール血症患者を治療した、金沢大学の馬淵宏先生のグループが、絵に描いたような素晴らしいデータをアメリカの雑誌に発表しました。

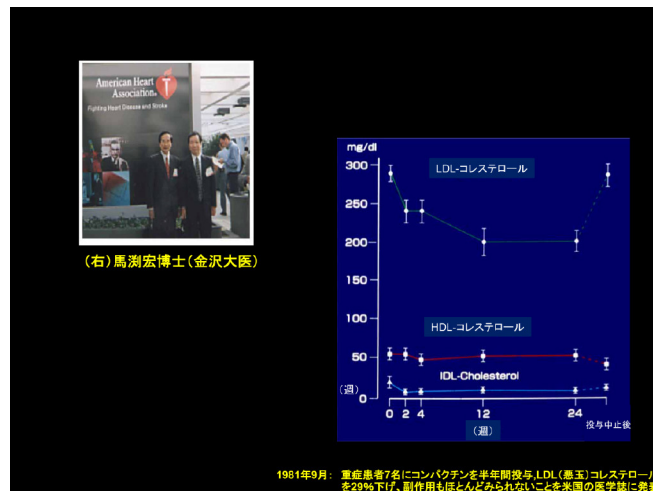


図-25

〈図-25〉ご覧のようにコンパクチンを投与すると、LDL(悪玉コレステロール)が下がって、投与している間はずっと下がっています。投与を止めるともちろん元に戻ります。HDL(善玉コレステロール)は、全然下がらないか、少し上がっています。

世界中のテレビ、新聞が馬淵先生の臨床成績を大々的に報道しました。私にもそうでしたが、馬淵先生にも世界中の多くの患者と医師から手紙がまいました。コンパクチンの入手方法と投与法を教えて欲しいという手紙です。

馬淵先生の論文を機に、後で述べるように、アメリカではスタチンの3度目の復活を目指す動きが出てきました。

スタチンの商業化

ここで話が5年前に戻ります。ニワトリの実験をやった1976年春のことです。当時世界一のメルクというアメリカの製薬会社が、コンパクチンに興味があるので評価してみたいと言って、三共アプローチしてきました。これを受けて同年夏から2年余に及ぶ両社の付き合いが始まりました。この間、こちらの実験データと薬(コンパクチン)をメルクに提供し続けました。私がメルクへ行ってコンパクチンの評価方法を指導したこともあります。そんな付き合いだったので、私たちはメルクと三共がコンパクチンを共同で開発して、脂質低下剤の世界市場を独占する計画だろろうと思っていました。

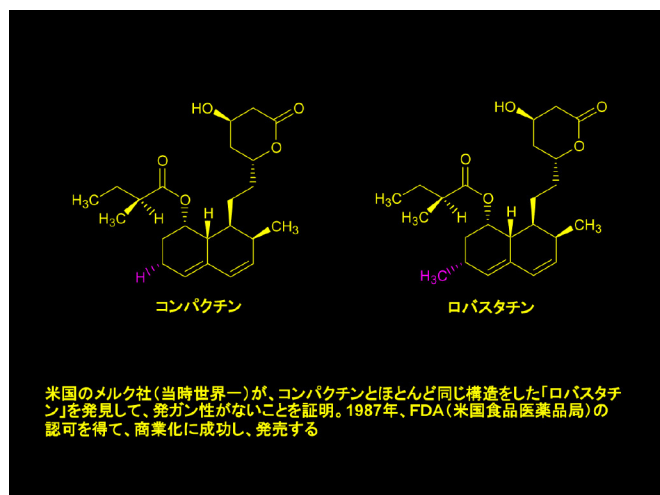


図-26

〈図-26〉ところが、裏切られたというのか、だまされたというのか、どちらに非があるのか知りませんが、メルクは三共と断りなしに、1978 年秋にコンパクチンによく似た 2 番目のスタチン（ロバスタチン）を発見して、猛スピードで開発を進めていたのです。

ところが、2 年後の 1980 年にコンパクチンの発がん性騒動が起きたために、コンパクチンに発がん性があるのなら、ロバスタチンにもあるに違いないと誰でも思います。しかし、そこがやはり力の差ですね。メルクは、おそらく三共の 10 倍以上の金と人手をかけて、ロバスタチンの毒性と安全性を徹底的に調べ、発がん性がないことを証明しました。

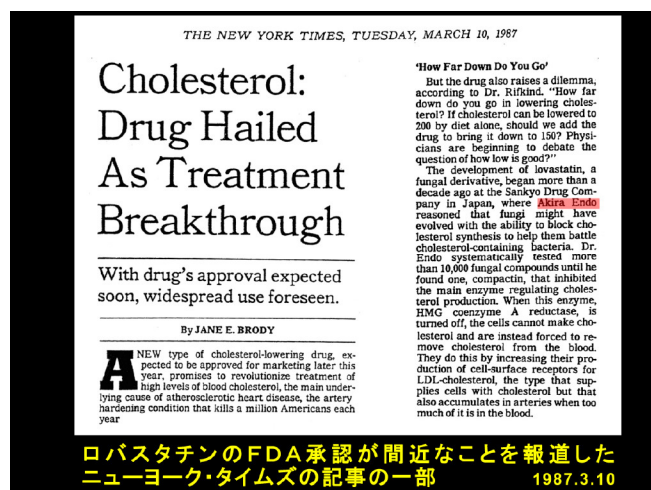
実験動物でみられたロバスタチンの主な毒性

	最小毒性用量 (A) (mg/kg/day)	無影響用量 (B) (mg/kg/day)	M/R 比 (B/臨床使用量) *	メバロン酸効果
マウス				
肝臓自然発生率の上昇	500	100	62.5~250	
非腫瘍結着				
肺細胞癌	100	20	12.5~50	
乳腺腫	100	20	12.5~50	
胎盤腫自然発生率の上昇 (経のみ)	500	100	62.5~250	
ラット				
肝臓での形態異常				
細胞変異場	30	5	3.1~12.5	+
細胞異型	30	5	3.1~12.5	+
奇形				
骨格異常	800	80	50~200	
非腫瘍結着				
肺細胞癌、負荷の増殖、結核下浮腫	200	180	11.2~450	+
血清トランスフェリン活性の上昇	30	5	3.1~12.5	
ウサギ				
死亡	100	25	15.6~62.5	
肝細胞壊死	100	15	9.4~37.5	+
尿管管壊死	100	25	15.6~62.5	+
胆管拡張壊死	100	25	15.6~62.5	+
イヌ				
死亡	180	60	37.5~150	
中枢神経系病理				
血管毒性 (出血、血管周囲の炎症を伴う)	180	60	37.5~150	
視座の逆行性軸率毒性	60	30	18.8~75	
白内障	60	30	18.8~75	
精巣毒性	20	5	3.1~12.5	
血清トランスフェリン活性の上昇	20	5	3.1~12.5	+

*臨床使用量を 0.4~0.6mg/kg/day(体重 50 kg の患者に 20~80mg/day)とする。

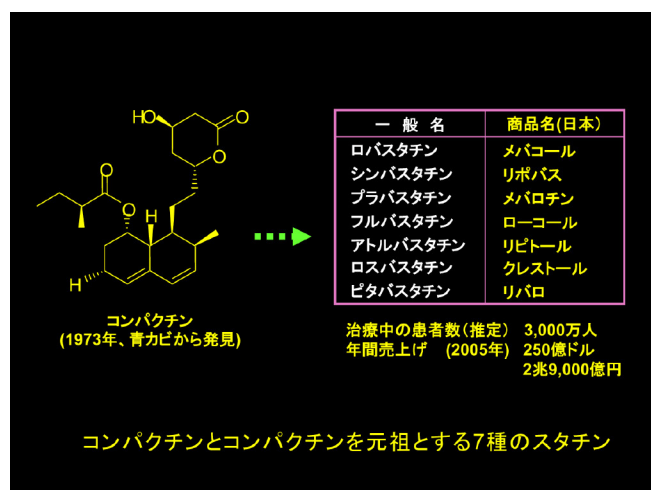
図-27

〈図-27〉これがその中身の一部です。残念ながら、発がん性騒動が原因でメルクに商業化の先手を取られてしまいました。アメリカの厚生省、FDA のパネルが、ロバスタチンを新薬として認めても良いという結論を出したのが 1987 年の 3 月です。近く承認されるだろうということで、「New York Times」が大きく報道しました。



図－28

〈図－28〉これは1 ページ全部にわたる大きな記事の一部です。先は越されましたが私の名前も書いています。スタチン開発のパイオニアとしての私の存在は認めています。



図－29

〈図－29〉そういう事で 87 年に、商業化スタチン第 1 号としてロバスタチンがアメリカなどで発売されました。その後 6 種類のスタチンが相次いで開発され、計 7 種類（わが国では 6 種類）のスタチンが世界中で用いられています。コンパクチン以外の構造は示しませんが、どのスタチンも構造の頭の部分は同じです。

日本ではロバスタチンを除く 6 種類のスタチンが出ています。メバロチンは三共が開発したものです。会場にはこのどれかを飲んでいる方がいらっしゃると思います。



図－30

〈図－30〉 これはスタチン製剤の例で、左からファイザーとアステラス製薬のリピトール、三共のメバロチン、アストラゼネカと塩野義のクレストールです。

現在スタチンは、推定約 4000 万人の患者に毎日投与されています。年間売り上げは、2005 年が 250 億ドル、06 年は 260 億ドルぐらいです。およそ 3 兆円です。



図－31

〈図－31〉 これは、2005 年の全世界の医療用医薬品の売り上げベスト 10 です。何千種類あるのか何万種類あるのか知りませんが、その中のベスト 10 のトップが、リピトールです。年間売り上げが 129 億ドルです。円にすると 1 兆 4000～5000 億円です。日本の一番大きな製薬会社は武田ですが、その全売り上げが 1 兆 1000 億か 1 兆 2000 億円です。リピトール 1 品目の売り上げが武田の全売り上げよりも大きいということです。ベストテンの 5 番目に、メルクと万有のゾコール（シンバスタチン）が入っています。何年か前には、三共のメバロチンもベスト 10 に入っていたと思います。

スタチンの作用（まとめ）

スタチンの多面的薬理作用		
心臓発作	↓	(25－30%)
脳卒中	↓	(25－30%)
アルツハイマー病	↓	
多発硬化症	↓	
骨そしょう症	↓	
ガン(大腸,前立腺,肺など)	↓	

図－32

〈図－32〉スタチンの作用を要約すると、悪玉コレステロール、心臓発作の発症率を約 1/3 下げます。脳卒中の発症率も 1/3 下げます。総死亡率も有意に下げます。アルツハイマー病、多発性硬化症、一部のガンなどを予防することが大規模臨床試験で示唆されています。まだ立証はされていませんが将来が楽しみです。

農工大での研究開発

スタチンの話をひとまずここで終わります。私は若い頃から大学の先生を一度やってみたいと思っていたので、スタチンの開発が一段落した 1978 年暮れに三共を辞め、翌 79 年 1 月から農工大学に務めました。ここで定年までの 18 年間微生物の応用研究を続け、2，3 の商品を開発しました。



図－33

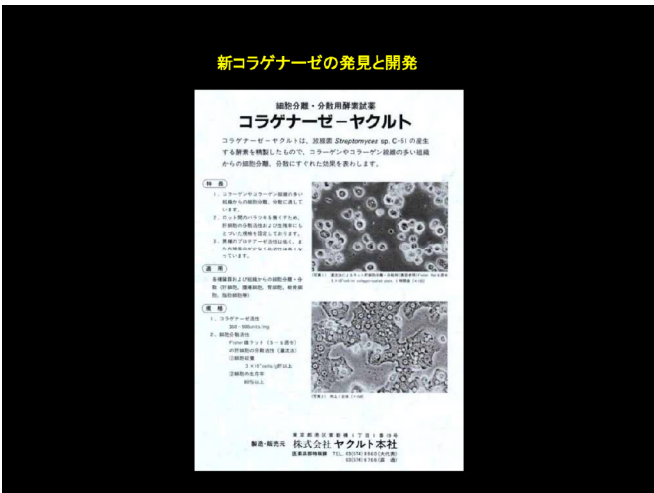
〈図－33〉農工大に移って間もなく、カビから歯垢形成を阻害する物質「ムタステイン」を発

見し、合同酒精、ロッテと共同でムタステイン配合ガム「NOTIME」を開発し、1986 年に発売しました。これはその写真です。未だ産学共同研究に対する世間の理解が不十分な時代で、私が講義でガムの開発を紹介したところ、「学生にガムの宣伝をした」といって叱られたことがありました。



図－34

〈図－34〉二つ目は、赤い麴（紅麴）をつくるカビの発見です。このカビでつくった紅麴は日本酒、健康食品などの製造に利用されています。



図－35

〈図－35〉今から 20 年ほど前、プロゴルファーの岡本綾子が椎間板ヘルニアで苦しんでいることを知って、その治療に役立てばと考え、放線菌からコラゲナーゼという酵素を発見しました。しかし開発に失敗したので、ヤクルトがガンなどの研究に用いる研究試薬として発売しました。



図－36

〈図－36〉メバロン酸はコレステロール合成の重要な中間体ですが、これを大量生産する酵母を発見しました。カネボウが、この酵母でつくったメバロン酸を保湿成分として配合した化粧品を開発し販売しています。

1997年に農工大学を定年退職した後も、微生物の利用研究を続けています。



白神山地への土壌採取旅行，2005年8月

図－37

〈図－37〉仲間たちと世界自然遺産の白神山地へ、微生物探しに行った時の写真です。

海外の記事から



图—38

〈図－38〉以前は日本の新聞、雑誌よりも、海外の新聞、雑誌が私の仕事を良く取り上げていました。これは 2003 年の「Fortune」という経済誌の記事の一部です。スタチン開発の歴史を私の写真入りで紹介しています。



图-39

〈図－39〉これは昨年1月に出た、「Wall Street Journal」の1面トップです。1ページ近い大きな記事で見出しが面白いです。Stalking Cholesterol. How One Scientist Intrigued by Molds Found First Statin.日本語に訳しますと、「コレステロールを密かに追跡する。カビに興味を持った科学者が最初のスタチン発見者になるまで」「心臓病予防に革命をもたらした日本の遠藤博士」、コロンがあって「報酬なき偉業」と書いています。これは本当でございまして、私は三共を辞める時に退職金600万円をもらいましたが、それ以外は一銭ももらっていません。この記事に、私が子供の頃にキノコに興味を持ったことから、現在に至るまでのことを書いています。

心臓(病)学における20世紀の偉業

出典: Braunwald E. J Am Coll Cardiol 2003;42:2031-2041



図-40

〈図-40〉これはアメリカのハーバード大学の人が雑誌に書いた、心臓学（心臓病学）における20世紀の偉業です。その中に私の発見も入っています。

アイントホーフェンは心電図の発明者。1903年です。ホルスマン、クールナン、リチャーズの3人は心臓カテーテル検査法の開発者です。この4人はノーベル賞をもらっています。グロスとギボンの2人は心臓血管の外科手術を最初にやった人です。ソーンズは冠動脈造影法、良く造影剤を使ってやりますね。グリュンチヒは経皮経管冠動脈形成術をやった人です。ジュリアンは集中治療室を始めた人です。それからヘルツとエドラーは心エコー法の開発者です。ブラック、クシュマン、オンデッティの3人は、皆さん良くご存知の血圧を下げる薬の開発者です。ブラックは β -ブロッカーで、あとの2人はACE阻害剤。ブラックだけはノーベル賞をもらっています。予防心臓学で、要するに太ってはいけないとか、タバコ、高血圧が危険因子など、いろいろなことが判ってきたのは、ホワイトとケンネルの二人が元祖です。ゾルはペースメーカーの開発者で、ミロースキーは除細動器の発明者です。



図－41

〈図－41〉それからマスリー賞というのを皆さんあまりご存じないと思いますので、少し宣伝させていただきます。写真は賞状とメダルです。表の左側はマスリー賞の歴代受賞者で、去年は私がもらいました。今年はマイケル・フェルプス、PETを開発した UCLA の人が受賞しています。それから、今年ノーベル生理学・医学賞を受賞した Mario Capecchi と Oliver Smithies の2人も5年前に受賞しています。

ご覧のように、マスリー賞を受賞してから、4～5年以内にノーベル賞を受賞する人が多いということで最近注目されています。

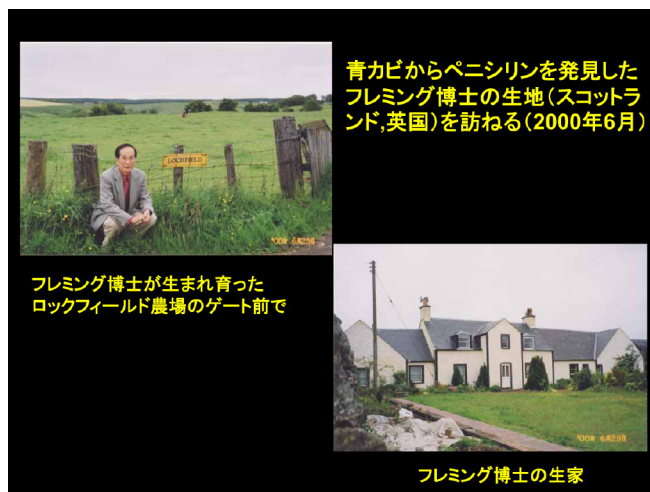
思い出の人々

1978年2月に山本章先生は、若い女性の重症患者をコンパクチンで治療しました。山本先生はスタチンを患者に投与した世界初の医師で、彼女はスタチン治療を世界で最初に受けた患者です。この2人との出会いがなかったらスタチンという薬は存在しなかったでしょう。彼女はその後結婚して、女の子を出産しました。私は山本先生の案内で、2004年夏に、九州で彼女と26年振りに再会し、感激しました。



図－42

〈図－42〉野口英世の墓は、ニューヨークのブロンクスにある Woodlawn Cemetery という立派な墓地の中にあります。私が科学者になったきっかけは野口英世ということで、ニューヨークに行くとお参りするようにしています。これは 2000 年の写真です。



図－43

〈図－43〉それからもう一人、フレミングも私が生涯科学者の見本としてきた科学者です。フレミングも私と同じようにスコットランドの田舎の農家の生まれです。2000 年にフレミングの生家を訪ねました。写真で見えるのがフレミング家の牧場です。遠くに白っぽく見えるのが生家で、下の写真が近くで撮ったものです。伝記を何回も読んで頭の中に入っていた光景が、50 年振りに再現され、感激しました。

刊行物の紹介



図－44

〈図－44〉これが最後のスライドです。宣伝になって恐縮ですが、左は、会場にいらっしゃる児玉龍彦先生のお世話で出版した、「自然からの贈りもの」という私が書いた専門書です。中

央の「新薬スタチンの発見」は岩波書店から出ている一般向けの本です。

右はノンフィクションライターの山内喜美子さんが書いた「世界で一番売れている薬」です。中身はスタチンを軸にした私の伝記で、小学館から出ています。

アメリカのサイエンスライターも私の伝記を書いています。2008 年秋にアメリカで出版される予定です。

ちょうどお約束の時間になりましたので、この辺で話を終わらせていただきたいと思います。長時間ご清聴ありがとうございました。

〈MEMO〉

■このレポートは本田財団のホームページに掲載されております。

講演録を私的以外に使用される場合は、事前に当財団の許可を得て下さい。

発 行 所 **財団法人本田財団**

104-0028 東京都中央区八重洲2-6-20ホンダ八重洲ビル

Tel.03-3274-5125 Fax.03-3274-5103

<http://www.hondafoundation.jp>

発 行 者 伴 俊 夫