動脈硬化のペニシリン“スタチン”の発見と開発

―― 遠藤　章先生に聞く

ゲスト：**遠藤　章**先生（バイオファーム研究所所長）
ホスト：**代田浩之**先生（順天堂大学医学部循環器内科教授）

HMG-CoA還元酵素阻害薬，いわゆるスタチンが動脈硬化に対する画期的な薬，動脈硬化のペニシリンともいわれる位置づけにあることは，日本だけでなく世界の医学界で認められています．実際にスタチンは冠動脈疾患の一次予防，二次予防の臨床試験で，25～30％の心疾患の抑制率が得られており，循環器の医師にとってもきわめて重要な薬であることは間違いありません．今回の「Meet the History」は，このスタチンの元祖に当たるコンパクチン（ML-236B）を約30年前に発見され，世界に発信された遠藤章先生をお招きして，発見に至る経緯や開発時のご苦労などをお伺いしました．

農村での少年時代―カビやキノコとともに

代田　遠藤先生，本日は大変お忙しい中をお越しいただきましてありがとうございます．

先生が青カビからコンパクチンという世界初のスタチンを発見されたのが1973年，最初に学術誌に発表されたのが1976年（FEBS Lett 1976；72：323，J Antibiot 1976；29：1346）で，それから約30年経ちました．もちろん発見に至るまでも多くのご苦労があったかと思いますが，先生の発表後，スタチンは次第に世の中に広まり，現在は高脂血症治療薬にとどまらず，動脈硬化治療においても大変重要な薬として位置づけられています．このような現状について，どのような感想をお持ちですか．

遠藤　大変驚いています．私は1971年にコレステロール低下剤の開発を目指して，HMG-CoA還元酵素阻害剤の探索研究を始め，2年後の73年，39歳の時に，青カビから最初のスタチン，すなわちコンパクチン（ML-236B）を発見しました．運悪く，コンパクチン自体は薬になりませんでしたが，その後，数種のスタチン（コンパクチン同族体）が開発され，世界中で大勢の患者に投与されています．

私は少年の頃から科学者か技術者になって世の中の役に立つことをしたいと思っていましたので，その夢が叶えられた幸運に感謝しています．スタチンは現在，世界中で約3,000万人の患者さんに毎日投与されています．スタチンの年間売り上げは，邦貨換算で約2兆8,000億円にもなります．治療を受ける患者さんの数も売り上げも，これほどの実績を上げるとは思っていませんでした．

代田　先生は秋田県の現・由利本荘市にお生まれになって，ご実家は農業をなさっていたと聞いております．先生が世の中に貢献するような仕事をしたいという気持ちを持ち始められたのは，どのようなことがきっかけでしたか．

遠藤　私は1933年，秋田県の山間村にある農家の次

写真 1
(左) ベニテングタケ
(中) ハエトリシメジ
(右) スギヒラタケ
(今関六也ら編著：日本のきのこ，山と渓谷社，東京，1990年より)

男として生まれました．当時は国民学校といいましたが，私の小学校での 6 年間はちょうど太平洋戦争と重なりました．小学校 2 年生の時に戦争が始まり，6 年生の時の 8 月15日に終戦を迎えました．当時はお国のため，将来は軍人になって戦争に行かなければいけないと皆が思っていた時代でした．

祖父は若い頃，医師を目指していたこともあって，私に医師になってもらいたいという願いがあったようです．その祖父の影響を私は強く受けたように思います．もう一つは，私は 5 歳の時，囲炉裏で右足のふくらはぎにやけどをしました．その跡は今でもありますが，自分と同じように，農家に生まれ，やけどをした野口英世が苦学して医師になったこと，その後渡米して世界的な活躍をしたことなどを小学校 3 ～ 4 年生の授業で知って感銘を受けたことを今でも覚えています．

さらに，小学校 4 年生の秋には祖母が胃がんで倒れ，5 年生の春に亡くなりました．私はすぐ下の妹が生まれた 4 歳の頃から，祖父母と一緒に寝起きしていたので，祖父母に大変かわいがられていたのです．祖母の発病後も祖母の隣に寝ていたので，祖母のお腹の中の瘤(胃がん)によく触っていて，瘤がだんだん大きくなっていくのがわかりました．野口英世を知ったことや，愛する祖母を病気で失ったことなどが，医師になりたいと思うようになった主な動機です．

代田　カビやキノコに興味をお持ちになったのは，いつ頃からですか．

遠藤　キノコ採りは小学校の頃からよく行っていました．キノコのシーズンは，秋の農繁期と重なるので，農作業で忙しい両親はキノコ採りには行かれません．そこで，祖父と一緒に行くことになりました．キノコに興味をもったのは中学生になってからですね．

たとえば，秋に山を歩いているとよく見かけるベニテングタケ(**写真 1 左**)は，傘の上は紅色で，傘の下は真っ白な，見た目にはとてもきれいなキノコですが，毒キノコで，ハエがよく死にます．人間にも毒で，食べると死ぬことがあります．

一方，ハエトリシメジ(**写真 1 中央**)というキノコは，ハエは死にますが，人間にとっては，ほとんど無害でおいしいキノコです．終戦直後はハエがたくさんいましたが，ハエのよい駆除法がありませんでした．ところが，ハエトリシメジを台所に置いておくと，ハエが群がり，しばらくすると死ぬのです．中学・高校時代は，人間は食べても死なないのに，ハエは死ぬことが不思議で，興味がありました．この頃から化学が好きになりました．

余談になりますが，2004年の秋にスギヒラタケ(**写真 1 右**)を食べた人が急性脳症で死亡するという

事件が起きました．スギヒラタケは私が子どもの頃から一番好きなキノコでした．その理由は，朽ちた杉の倒木に，真っ白い鱗のように一面に生えている姿が，薄暗い林の中では，神秘的だったからです．スギヒラタケのみそ汁は杉の木の香りがほんのりするのですが，その香りが好きでした．私は60年以上もスギヒラタケを食べていますが，私に関する限りは害がありません．

代田　先生は高校の時にハエトリシメジで実験をされていますね．

遠藤　ええ．それは遊びに近い簡単な実験です．生のハエトリシメジでハエは死にますが，水で煮たハエトリシメジではハエは死にませんでした．しかし，その煮汁をご飯にまぶしておくとハエが群がり，死ぬのです．ですから，殺ハエ成分は水溶性ではないかと考えました．でも実験はそこまでで，あとは受験勉強に追われて続けることができませんでした．

代田　カビに関心を持たれたのは，どのようなきっかけですか．

遠藤　私が中学，高校の頃は，戦後の食糧難時代で，米が不足していました．農家は米作農業に大変誇りを持っていた時代です．ですから，私も中学２～３年生になると，父親の影響を受けて，将来は農業の技術者か研究者になろうと考えていました．当時，稲作農業の一番の大敵としてイモチ病がありました．イモチ病はカビが原因です．母は毎年冬になると，麹菌（カビ）を米に生やして麹を作っていました．私は麹作りをよく手伝いました．イモチ病菌と麹菌に加え，当時よく見かけたミカンに生える青カビにも興味がありました．

農薬，医薬への目覚め
―フレミング博士への傾倒

代田　東北大学の農学部に入学されて，どのような研究をされたのですか．

遠藤　農業の技術者か科学者を目指して農学部に入りましたので，大学１年生の夏休みには農業技術の研究と農家への普及を行っている秋田県の農事試験場で，１カ月間実習を受けました．講義の中では化学，なかでも有機化学が一番好きで，化学とドイツ語だけはよく勉強しました．農業の生産性を上げるには作物の品種改良なども重要ですが，肥料や農薬も大事です．肥料や農薬の製造技術は化学の範疇に入るので興味がありました．そこで，大学の専門課程では，肥料と農薬の製造と利用が勉強できる農芸化学科に進みました．農芸化学科では，ペニシリン，ストレプトマイシンといった抗生物質の生産研究もしていました．抗生物質を使用するのは医師で，製造するのは製薬会社ですが，抗生物質を作るのはカビや放線菌などの微生物です．

また，大学２年生に進む直前の春休みに，「フレミング博士―ペニシリンの発見」（L. ルドヴィッチ著，小松信彦訳，法政大学出版局，1954年）というフレミングの伝記が出版されました．私はこれを読んで，大変感銘を受けました．私と同じように農家に生まれたフレミングは，８人兄弟の７番目でした．サラリーマン生活を経験した後に，ロンドンにあるセントメリー病院医科大学に入り細菌学者になります．そして1928年に青カビからペニシリンを発見しました．ペニシリンは，感染症で苦しむ多くの患者を救うことになるのです．私は先ほどお話しした野口英世と合わせ，フレミングの影響を強く受けたように思います．

代田　フレミングは，偶然，青カビの成分に抗菌作用があるということからペニシリンを発見しましたね．このあたりも先生と共通する点があるかと思いますが，それについては後ほどお話を伺いたいと思います．これらの伝記の影響もあって，農業技術者への道から，薬物や病気に対する興味へと先生の意識が変わっていったのですね．

遠藤　ええ．大学３年生の時には，農薬と肥料に加え，病気の原因解明と薬物治療にも興味がありました．私の出身地である秋田県は当時，脳卒中，高血圧が全国一多い地域でした．私の祖母は胃がんでしたが，祖父も，母方の祖父母も，私の両親もみんな脳卒中で亡くなりました．

大学３年生の時に，農学部栄養化学講座の田杉甫

先生が高血圧を研究していることを耳にしました．田杉先生は秋田県に脳卒中，高血圧が多いのは古い味噌を食べているからだと考え，古い味噌の中に昇圧物質があることをラットの実験で証明しようとしていました．私は郷里から古い味噌を送ってもらい，ラットの実験を手伝いました．しかし，3カ月間古い味噌を食べさせてもラットの血圧が上がらず，実験は失敗に終わりました．

大学4年生の卒論のテーマはハエトリシメジの殺ハエ成分を研究しようと決めていました．母にキノコを送ってもらうように段取りをしていたのですが，農芸化学科の先生が，大学にはそんな設備がないし，先生もいないからといって，取り合ってくれませんでした．当時はおびただしいハエがいた時代でしたから，私は「ハエトリシメジの殺ハエ成分を取り出して，構造を特定し，殺ハエ物質をキノコの培養か有機合成で作れば，ハエとりの特効薬ができるので，世の中の役に立ちます」と主張したのですが，だめでした．

代田　高校時代に疑問を持ったハエトリシメジの成分研究は，大学ではできなかったのですね．

遠藤　そうです．私はその後，1957年に大学を出て，三共株式会社に入社しました．三共は医薬と食品に加え，農薬も扱っていましたから，大学でできなかったハエトリシメジの研究を三共でやらせてもらおうと思っていました．入社試験の面接で，ハエトリシメジの研究がしたいから受けに来たと言ったら，面接官がにっこり笑ったので，研究をさせてもらえると思ったのです．しかし，結局，三共でもやらせてもらえませんでした．

代田　ハエトリシメジの成分は，現在はわかっているのですか．

遠藤　1964年に東北大学薬学部の竹本常松教授が，ハエトリシメジから殺ハエ成分を取り出して，それにトリコロミン酸という名前をつけて学術誌に発表しました．竹本先生は人間もハエも殺すイボテングタケからも殺ハエ成分（イボテン酸と命名）を抽出しました．しかしどちらも農薬としては開発されませんでした．何か問題があったようです．

三共の研究所で―カビとの再会

代田　先生は，三共に入社されましたが，一方では上級職国家公務員の試験も受けて，そちらも合格しておられました．もし国家公務員になられていたら，逆にスタチンを審査する側に回られていたかもしれませんが，二つの選択肢があって，三共を選ばれた経緯はどのようなものでしたか．

遠藤　一つは，ハエトリシメジの研究は農林省（現・農林水産省）に入ってもできますが，医薬の研究は農林省ではできません．私は農学部の出身なので厚生省（現・厚生労働省）には入れませんから，入るとすれば農林省です．それが主な理由です．あとは当時国家公務員の初任給は9,800円，三共の初任給は10,400円で，その差600円が多少影響したかもしれません（笑）．

代田　三共に入られたものの，先ほどおっしゃったようにハエトリシメジは研究させてもらえず，違ったプロジェクトに入られたのですか．

遠藤　私は研究所に行けるものだと思っていました．しかし，新入社員教育が終わって配属が告げられ，私は東京都田無町（現・西東京市）にある従業員120名くらいの食品工場へ行くように言われました．希望が叶えられずがっかりしましたが，その工場で偶然カビに出会えたのです．

その食品工場はパン酵母とビタミン強化米を主力製品として作っていましたが，それに加え，菌核菌（カビの一種）を培養してペクチナーゼという酵素を作っていました．この製造現場では10名ほどの工員が働いていましたが，私はそこに配属されました．ブドウ酒やリンゴ酒，ブドウジュースやリンゴジュースなどを作る時に，搾った果汁をペクチナーゼで処理すると，中のドロドロしたペクチンが分解されて，濁った果汁が透明な果汁に変わります．ペクチナーゼ処理によってワインの品質が上がるのです．

入社から1年半後の1958年秋には，菌核菌よりも優れたペクチナーゼ生産菌をカビとキノコから探す研究を始めました．カビとキノコの中にはペクチナーゼを大量生産するものがいるだろうと考えたのです．

その根拠は，多くの植物組織中にはペクチンが含まれているので，植物に寄生するカビとキノコは植物組織を破壊する手段の一つとしてペクチナーゼを生産するという学説がありました．もしそうだとすれば，カビとキノコの中にはペクチナーゼを大量に作るものがいるはずです．そこで，カビとキノコを250株ほど集めて探したわけです．

代田　その時に集められたのですか．

遠藤　三共の研究所でもカビとキノコを保存していましたが，大半は社外の研究機関から分けてもらったものです．250株を調べたところ，大量のペクチナーゼを作るものが3株見つかりました．ハラタケ（マッシュルーム）というキノコ，ブドウ灰色カビ病菌とブドウ白腐病菌の3株で，3株とも植物寄生菌です．ハラタケは西欧では人気が高いキノコです．灰色カビ病に罹ったブドウ果は少し干からびるので果汁が少ししか取れないのですが，糖分が高いので，「貴腐ワイン」という高級ワインができます．3株の中から最終的にはブドウ白腐病菌を選抜して工業化し，「スクラーゼS」という商品名で発売されました．入社して2年後（1959年）のことです．

代田　その後，中央研究所に移られたのですか．

遠藤　1962年に中央研究所に移りました．その際，ペクチナーゼの開発研究が認められて，近い将来に海外留学してもいいという口約束がありました．

アメリカ留学―コレステロールへの興味

代田　留学の準備はいつ頃から始められたのですか．

遠藤　1963年頃からですね．アメリカに留学したら脂質を研究しようと思っていました．当時は分子生物学が華やかな時代で，多くの研究者が核酸，遺伝子，蛋白質の研究に群がっていました．脂質は水に溶けないので，手についたら石鹸で洗わないと取れません．また，脂質の実験に用いたガラス器具は洗うのが面倒でした．そんなわけで，脂質研究はあまり人気がない，研究者が少ない分野でした．私は他の研究者が敬遠し，研究者が少なく，競争が激しくない，泥臭いことが自分に向いていると思っていたので，脂質，なかでもコレステロールか脂肪酸を将来の研究テーマにしようと決めたのです．

ちょうど1964年にハーバード大学のKonrad Bloch博士とドイツのFeodor Lynen博士の二人が，「コレステロールと脂肪酸の生合成機構と調節に関する研究」でノーベル生理学・医学賞を受賞しましたので，迷いは一切ありませんでした．

代田　それでBloch博士のところにアプリケーションを送られたわけですね．

遠藤　そうです．1965年の12月半ばに，66年秋から留学したいと手紙を出しました．ところが，研究室がすでに満杯で無理でした．留学を1年延期すればチャンスがあったのですが，会社との約束があって延期できなかったのです．

そこでBloch博士のところはあきらめて，65年の年末に，NIH（National Institute of Health）で脂肪酸の生合成を研究していたRoy Vagelos博士にアプリケーションを出しました．しかし，1カ月近く過ぎても返事が来ませんでした．それであきらめて，ポスドクを探していたAlbert Einstein医科大学で酵素反応におけるリン脂質の役割を研究することに決めました．

この決定から3週間後に，Vagelos博士から返事が来たのです．「返事が遅れて申し訳なかった．実は1966年夏からワシントン大学医学部生化学科にチェアマンで行くので，できたら来てほしい」と言ってきました．しかし，すでにAlbert Einstein医科大学分子生物学科（Bernard Horecker博士がチェアマン）に決めていました．

Bloch博士の研究室には留学できませんでしたが，Bloch博士には，その後博士が亡くなる2000年までの長い間，指導を受けました．私にとってかけがえのない恩師です．また，Vagelos博士は1966年にNIHからワシントン大学に移り，ワシントン大学に9年間いました．そして9年後の75年には，メルクの副社長兼研究所長になりました．ご存知のように，Vagelos博士はメルクでロバスタチンの開発を成し遂げた後で，メルクの会長兼CEO（最高経営責任者）に

昇りつめました．

代田　留学された教室は，リン脂質を研究しているところで，リポ多糖を専門にしていらっしゃったと伺っております．

遠藤　そうです．

代田　その頃の研究の苦労や，アメリカの研究室は日本と比べて違うという印象などはありましたか．

遠藤　私は医学部の基礎の研究室で，リポ多糖合成酵素の一つとリン脂質の関係について研究しました．私とペアになってリポ多糖の研究をしていたLawrence Rothfield博士は経歴が変わっていて，数年前までニューヨーク大学メディカルセンターの臨床医でした．それがリポ多糖の研究がおもしろいと思ったのでしょうか，臨床から基礎に方向転換したのです．彼と毎日一緒にいるものですから，研究とは関係ないのですが，病気のことをいろいろ教えてもらいました．コレステロールと心臓病，動脈硬化との関係は，そこで初めて知りました．

私はそれまでコレステロールの生合成，つまり生化学に興味がありましたが，Rothfield博士といろいろ話しているうちに，コレステロールが高いと高脂血症になり，動脈硬化になり，心筋梗塞などの心臓病になるけれども，よい治療薬がないことがわかってきました．Albert Einstein医科大学には，日本から数人の臨床医が留学していましたから，その人たちからも，動脈硬化と心臓病のことを教えてもらいました．この頃から，コレステロールの生化学よりも高脂血症の治療，つまりコレステロール低下剤の開発に次第に興味が変わっていきました．

私が留学していたのは1966～68年の２年間ですが，その頃はコレステロール代謝に関して，いろいろな進展があった時期です．体内のコレステロールは食物から入ってくる外因性のものと，体内で作られる内因性のものの二つがあること，条件にもよるけれども，人間の場合は体内で合成するもののほうが多いということが明らかにされました．留学中の1967年には，DS. Fredrickson博士が高脂血症をリポ蛋白の組成と量比（表現型）によってⅠ，Ⅱ，Ⅲ，ⅣおよびⅤ型の５つのタイプ（型）に分ける分類法を発表しました．Ⅱ型をⅡaとⅡb型に分けて６つのタイプとする改定版「WHOのリポ蛋白血症の分類」が発表されたのは1970年でした．

また，肝臓がコレステロール生合成の主要な臓器であること，コレステロール生合成に関わる約30種の酵素の中で，HMG-CoA還元酵素がコレステロール生合成を調節するバルブの役目をしていること，つまり律速酵素であることが証明されたのが，1960年代半ばです．そしてコレステロールを摂取すると，肝臓のコレステロール生合成がネガティブ・フィードバックを受けて低下することが，ラット，次いでカニクイザルで示されたのです．

代田　そういうことをお聞きになって，留学時代にコレステロールを研究していこうとお考えになったのですか．

遠藤　はっきりしたのは帰国後です．留学当時はHMG-CoA還元酵素阻害剤が役に立つだろうとは考えましたが，戦略はまだできていませんでした．生体内のコレステロール合成を抑えれば，食物から摂取する量を抑えるよりも，もっと効率的に血中コレステロールが下がるだろうと感じた程度です．

余談になりますが，アメリカは何しろ太った人が多いのです．休日にマンハッタンへ行くと，力士みたいに太った人が大勢います．スーパーの食品にはカロリーがいくら，蛋白がいくら，炭水化物がいくら，コレステロールが０などと書いてあるのです．コレステロールに非常にナーバスであることがわかりました．また，アメリカ人はステーキを食べる時に，脂身をきれいに取り除いてから食べるのです．私は日本でステーキを食べたことがなかったので，もったいないことをするものだと思って見ていましたが，それくらい気にしていることがわかりました．私はAlbert Einstein医科大学の近くに住んでいましたが，あの近くはイタリア系の人が多いところです．それも高齢者が多く住んでいました．時々，夜中にサイレンが鳴って救急車が来ることがありましたが，運ばれていく患者さんのほとんどが心筋梗塞を起こ

した高齢者でした．病院に運ばれた患者さんの多くは家に帰ってこないのです．こうした生活体験もコレステロール低下剤開発の動機づけになりました．

帰国後―コレステロール低下剤の研究開始

代田　1968年に帰国されて，いよいよコレステロールの研究をしようと思われたのですね．

遠藤　1960年代後半に大きく進展したコレステロール代謝の研究を，はっきりと頭の中で整理できるようになったのは帰国してからです．そして，コレステロール低下剤を狙うならHMG-CoA還元酵素阻害剤だという結論に達したわけです．

代田　当時の日本人のコレステロールは，アメリカと違い，まだかなり低い時代だと思います．心筋梗塞もかなり少なかったかと思います．帰国された時，コレステロールは今後日本でも大事になってくると思われたのでしょうか．それとも欧米の先進諸国をターゲットにしようと思われたのでしょうか．

遠藤　おっしゃる通りです．当時，製薬会社は抗がん剤や降圧剤のマーケットが大きいので，そちらに目が向いていました．もう一つ，1950～60年代にかけて，アメリカで開発されたトリパラノールというコレステロール合成阻害薬の事件がありました．トリパラノールはコレステロール合成の一番最後のところを阻害する薬剤で，日本では塩野義製薬株式会社が導入しましたが，白内障の副作用が出て，1962年に発売中止，回収という大きな騒ぎになりました．ですから，コレステロール低下剤開発への関心は冷え切っていて，なかでも合成阻害薬は危険だといわれた時代です．

私は薬の売上高には関心がありませんでした．コレステロール低下剤の開発を決意したのは，アメリカでコレステロールが大きな問題となっていたのに，有効な薬がなかったからです．当時アメリカでは年間60～80万人もの人が冠動脈疾患(心臓病)で死亡していたのです．日本も将来豊かになれば，心臓病で死亡する人が増えるだろうとは思いましたが．

代田　三共の中でコレステロール低下剤の研究をスタートしようと思って，環境を整えていかれたのでしょうか．

遠藤　私が帰国した1960年代後半はまだのんびりとした時代で，新薬の自社開発が今ほど期待されていませんでした．

代田　そうだったのですか？（笑）

遠藤　私は1957年に三共に入社しましたが，60年代初めに，中央研究所の所長(松居宗俊氏)が「君たちが薬を創れるなどとは期待していないから，けがをしないように好きなことをやりなさい」と冗談まじりに言われたことがありました．留学から帰った頃でも，研究所は，見学者が来ると，三共にはこんなに立派な研究所がありますよと言って，見学していただく，いわば会社内の観光コースのようなものでした．研究所の人たちも，是が非でも会社のために新薬を創らなければならないとは考えていませんでした．売りたいものが出てきたら，アメリカやヨーロッパで開発されたものを導入して売ればいいという考えが主流だったと思います．

それが私には幸いしました．好きなことをやらせてもらえるからです．1969年12月に，中央研究所から分かれて，発酵研究所ができ，私はそこへ配属されました．それから１年後の70年末には，HMG-CoA還元酵素阻害剤を探すための戦略と実験計画ができあがっていました．試験管の中でラットの肝臓の酵素と放射性酢酸を混ぜておくと，放射性のコレステロールが合成されます．これにカビやキノコの培養液を少し加えて，コレステロール合成を阻害するか否かを放射能測定で測る方法を構築したのです．翌71年４月に大卒の新人が１人，私のグループに入ってくることが事前にわかっていました．黒田正夫君です．黒田君，研究補助員２名と私の４名で，71年４月にHMG-CoA還元酵素阻害薬の探索研究を開始しました．

コンパクチンの発見―カビとフレミングとコレステロールと

代田　その時点では，それまでの基礎研究からHMG-

CoA還元酵素がコレステロール合成の律速酵素であることは世の中に知られていましたから，その酵素をブロックする薬剤を開発したいと思われたわけですね．

遠藤　当時，HMG-CoA還元酵素阻害物質が薬になった例はありませんでしたが，私は，コレステロール合成の律速酵素である肝臓のHMG-CoA還元酵素を阻害すれば，コレステロールがよく下がるはずだと考え，さらにカビとキノコの中にはHMG-CoA還元酵素阻害剤を作るものがいるに違いないと推測したわけです．

微生物は土壌などの自然界で自分が生きていくために，他の微生物と殺し合いをしているわけですね．ですからカビやキノコの中には，HMG-CoA還元酵素阻害物質を作って，敵をやっつけるものがいるという仮説を立て，それを信じて行動を開始したわけです．

代田　抗菌剤とコレステロール低下剤はメカニズムとしては一緒であって，抗菌剤ではなく高脂血症剤として使えるだろうと思われたのですか．

遠藤　そうです．

代田　あとでビーチャム製薬(現グラクソ・スミスクライン株式会社)と競争のようになりますが，ビーチャムはHMG-CoA還元酵素阻害薬という意識が当初はなかったということですね．

遠藤　1971年 4 月に研究を始めて，2 年間かけて6,000株のカビとキノコを調べ，73年 8 月に青カビからコンパクチン(ML-236B)を発見しました(**図，写真 2**)．翌74年 6 月に特許を出願したのですが，ML-236Bがラットのコレステロールを下げないなどの問題があったので，学会発表もせず，学術雑誌への投稿もしないでいました．

ところが，発見から 3 年後の1976年の夏に，ビーチャムの研究者がコンパクチンを学術雑誌に発表したのです(J Chem Soc Perkin 1976 ; I : 1165)．構造を見ると，ML-236Bとまったく同じものなので驚きました．しかし，幸いなことに，彼らは抗菌剤として発表していたのです．抗菌力が非常に弱かったので，薬にはならないと判断したのでしょう．彼らは雑誌に発表しただけで，特許を出していないことがわかったのです．もちろん，コンパクチンがHMG-CoA還元酵素を阻害することにも，コレステロールを下げることにも気がついていなかったわけです．そこで，慌ててML-236Bの論文を二つ書いて投稿して，運よく1976年12月，つまりビーチャムの論文と同じ年に雑誌に掲載されました(J Antibiot 1976 ; 29 : 1346, FEBS Lett 1976 ; 72 : 323)．

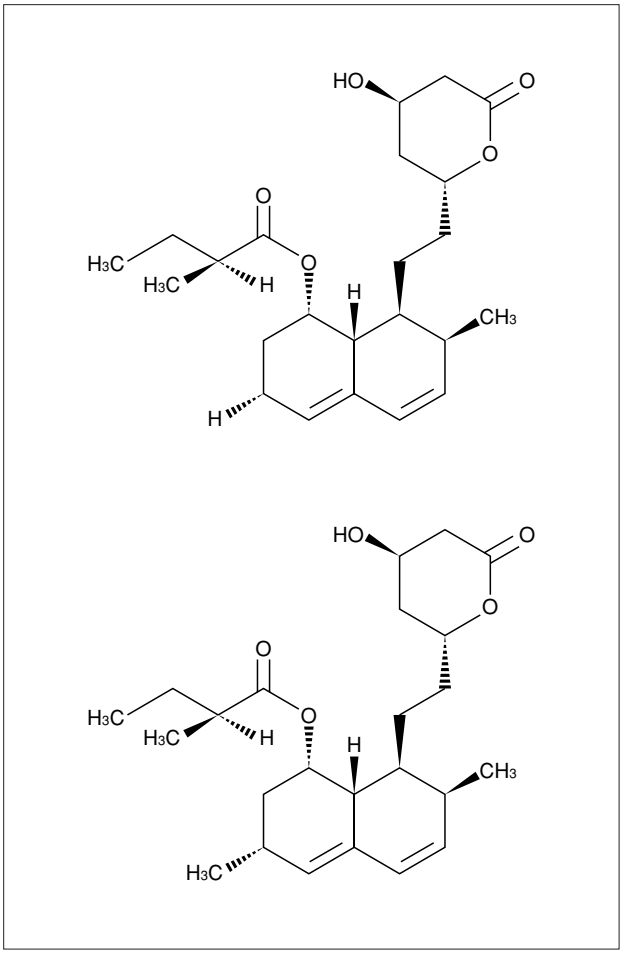

図　(上)コンパクチン(ML-236B)と(下)ロバスタチン(モナコリンK，メビノリン)

代田　先生の頭の中で，カビのこと，フレミングの抗菌剤のこと，それに日本からアメリカへ渡る段階で考えておられたコレステロール代謝のことが，ちょうど合わさったということでしょうか．

遠藤　運よくそのように展開したということでしょうね．

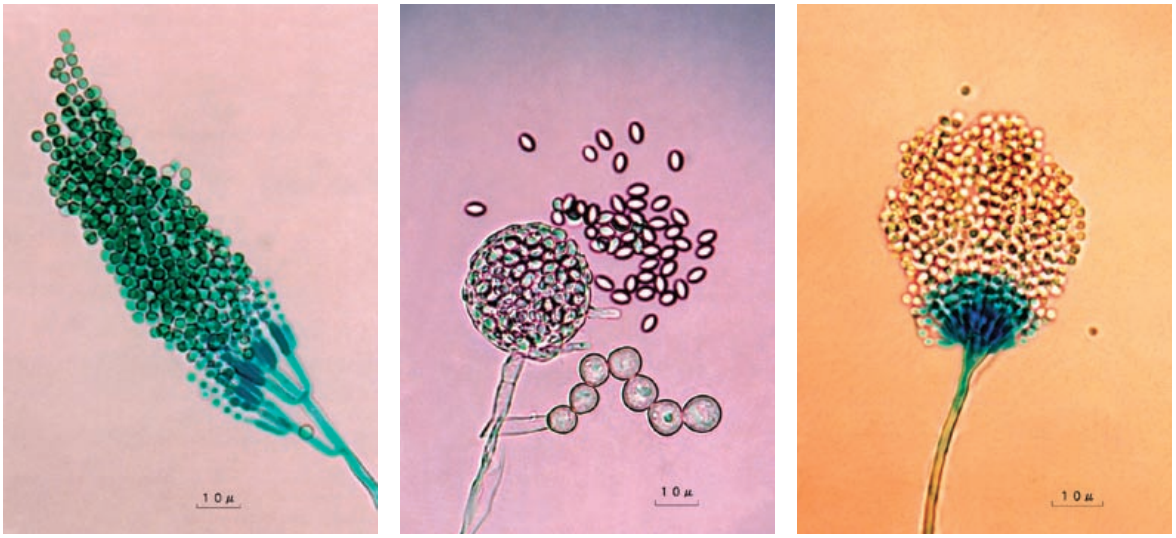

写真 2　(左) コンパクチンを生産する*Penicillium citrinum*，(中) ロバスタチンを生産する*Monascus ruber*，(右) ロバスタチンを生産する*Aspergillus terreus*

代田　それは大変おもしろいですね．当時はコンパクチンではなくML-236Bと呼ばれていましたが，先生がML-236Bを最初に見つけられた時の印象は，やっと見つけたという感じだったのですか．

遠藤　2年あまりかけて6,000株の微生物を調べました．途中で「見つかるだろうか？」と不安になることももちろんありました．見つかるという保証はないわけですから．2年間探しても駄目なら，研究を中止する覚悟でいましたが，ちょうど2年後に目的のHMG-CoA還元酵素阻害剤を発見できたのは，非常に幸運だったと思います．

代田　それからビーチャムからの発表を見て，ショックを受けられたということになるのでしょうか．若干の時間のずれはあるとしても，新しいものを同時に発見されたわけですね．

遠藤　そういうことになります．でも，ある物質が複数の研究グループによって同時に発見される例はそんなに珍しくはないことなのです．

代田　次に，コンパクチンを開発していくという過程に入っていかれたわけですね．

遠藤　そうです．1973年の夏にML-236Bを発見しましたが，ML-236Bを新薬の種として認めてもらうためには，簡単な毒性試験で毒性が低いことと，ラットのコレステロールを下げることの二つの関門を通過しなければなりません．二つの実験に用いるML-236Bの結晶(5g)を作るのに半年かかりました．

ラットのコレステロールが下がらない

代田　コンパクチン開発時のご苦労で，最初の壁は，ラットに投与してもコレステロールが下がらなかったことですね．

遠藤　私がいた発酵研究所では動物実験ができる設備がなく，研究者もいなかったので，中央研究所にML-236Bの評価を依頼しました．中央研究所は新薬開発の中心です．そこの脂質低下剤試験グループがML-236Bをラットに1週間投与したのですが，コレステロール低下作用が全然認められなかったのです．1974年2月のことです．

今でもはっきりと覚えていますが，1974年2月25日に，発酵研の有馬洪所長から電話があって，所長室に行くと，「さっき中央研から電話で，『ML-236Bは全然効かなかった』と連絡があった」と告げられたのです．私は一瞬耳を疑ったのですが，次の瞬間全

身から血が引くのを感じました．私は「少し考えさせてください」とだけ言って所長室を後にしました．中央研でもう一回実験してくれましたが，やはりラットのコレステロールはまるで下がりませんでした．これを最後に，中央研での研究は打ち切られました．ML-236Bは新薬の種として認められずに，門前払いにあったわけです．

研究を開始してから丁度3年経っていました．3年かけてやっと見つけた「虎の子(?)」を，2回の試験でだめだと言われても簡単には気が収まりません．一緒にやってきた数人の若い人たちに申し訳ないという気持ちもありました．ラットに効かなくても，ヒトに効くということはないのだろうか，などと思いいろいろ調べてみたところ，コレスチラミンという薬は，コッケレル(生後1年未満のニワトリの雄ビナ)とイヌで実験をしているけれども，ラットではやっていないことがわかりました．さらに文献を調べますと，コレスチラミンはラットには効かないこともわかりました．ラットに効かなくてもヒトには効き，薬になっているものがあったのです．

さらに，「肝臓のHMG-CoA還元酵素を阻害すれば血中コレステロールが下がる」とした私の仮説が間違っているはずはないとも考えました．効かないのは，経口投与したML-236Bが肝臓に届かないのかもしれないわけです．吸収されないで糞便から排泄されてしまう可能性もありました．さらに，肝臓に届いてもすぐ活性を失ってしまえば効かないわけです．いろいろなことが考えられましたが，効かないのなら，効かない原因だけは明らかにしようと決めました．一緒にやっているグループの人たちも，有馬所長も反対しなかったので，自分たちで動物実験に挑戦したわけです．

まず，ラットにML-236Bを投与すると，数時間は血中コレステロールが下がっていることを発見しました．ところが，8時間以上過ぎると全然効きません．再投与しても全然効かないのです．最初の数時間しか効かない原因を調べたところ，肝臓のHMG-CoA還元酵素が10倍くらいに上がっている(誘導されている)ことがわかりました．効かない主な原因はHMG-CoA還元酵素の異常なほどの誘導にあったわけです．10倍に活性化されたのでは，その活性を仮に90%阻害しても，コレステロール合成はなんら阻害を受けないことになります．もう一つ，ML-236Bを投与すると，胆汁酸の排泄が減りました．胆汁酸のもとはコレステロールですから，これもコレステロールが下がらない原因の一つでした．そこで，HMG-CoA還元酵素が誘導されない動物がもしあれば，それには効くだろうと考えたわけです．

当時は，世界中どこでも，コレステロール低下剤の評価試験には，体重100～120gの若いラットを使っていました．中央研のグループがやった試験もそうでした．私は若いラットでの試験に疑問を感じました．生長盛りの若いラットには大量のコレステロールが必要です．したがって，ML-236Bでコレステロール合成を減らそうとしても，コレステロールが必要な(余分なコレステロールがない)若いラットは「減らすまい」と必死に抵抗するはずです．HMG-CoA還元酵素が誘導される原因はそこにあったのだ，と解釈すれば話のつじつまが合うのです．「解熱剤は高熱の人にはよく効くが，正常な体温は下げない(下げにくい)」という話をどこかで聞いたことがありました．コレステロールも同じではないか？若い正常ラットには効かなくてもコレステロールが高い老齢ラットには効くかもしれない，健常人のコレステロールは下がらなくても，高い人には効く可能性がある，などとあれこれ考えている頃，Joseph Goldstein博士と知り合いました．彼にこの考えを伝えたところ，「私もそう思う．コレステロール低下剤の評価には，コレステロールの高いモデル動物が必要だ」と書いてきました．1975年秋のことです．しかし当時は，そんなモデル動物は手に入らなかったのです．1974～76年の年明けまでの約2年間は，こんな試行錯誤を繰り返していました．この間，周囲から色々のプレッシャーはありましたが(笑)，有馬所長だけは一貫して支持してくれました．若い人たちも私についてきてくれました．

北野博士との出会い
―ニワトリとイヌでみられた効果

代田　コンパクチンの開発が再開されたのは，どのようなきっかけだったのですか．

遠藤　発酵研は(中央研も)JR大崎駅から徒歩10分の，目黒川沿いにありました．周辺は大中小の工場が多く，殺風景でしたが，大崎駅近くには飲み屋が数軒ありました．私は帰宅途中に，時々その一軒で一杯やっていました．1976年１月初旬，真冬の寒い夜でしたが，そこで中央研究所の北野訓敏博士(獣医学)に偶然会いました．１週間後にもう一度会ったのです．その時の会話から，北野博士がニワトリ(産卵鶏)で農薬の実験をしていること，２月中旬に実験が終わること，実験が終わればニワトリを処分する予定であることなどを知ったのです．そこで，私はML-236Bの現状を話した後で，「ニワトリを処分する前にML-236Bを飲ませてみてくれないか」と頼んだところ，二つ返事でOKが得られたのです．酒の席だったので，簡単に話が決まりました(笑)．ニワトリの実験を頼んだ理由は，何でもいいからラット以外の動物で一度は実験してみたかったのに加え，北野博士のメンドリがかなり高齢であったこと，メンドリはコレステロールを大量に含む卵を毎日産むので，卵を産まないオンドリよりもコレステロールを大量に合成(生産)しているに違いなく，血中コレステロールが高い可能性があること，したがってオンドリには効かなくても，メンドリには効く可能性があると推測したことなどです．

私は発酵研，彼は中央研ですから，普通なら，私が発酵研所長の許可を得てから，発酵研所長が中央研所長に依頼し，中央研所長が北野博士に指示を出すというルートを通るのですが，それをやらないで二人でやってしまおうということになったのです．

北野博士の実験が２月半ばに終わり，その後１カ月間メンドリを休ませて，３月の半ばから１カ月間，ML-236Bを投与しました．

代田　そしてコレステロールが下がるわけですね．

遠藤　実験開始から２週間後に最初の採血を行い，血中脂質を測定したところ，驚いたことにコレステロールが34%も下がっていたのです．１カ月後にはさらに下がって，低下率は44%になりました．中性脂肪はもっと下がりました．ML-236Bを投与した１カ月間とその後も，メンドリは元気でした．これでコンパクチンは息を吹き返したのです(笑)．

しかし，ニワトリに効いただけでは新薬の種としては認められません．そこで1976年７月には，北野博士に再度頼んで，内緒で２頭のビーグル犬に投与してもらいました．100mg/kg/日のML-236Bを投与した１頭ではコレステロールが３日後に31%，５日後には47%も下がりました．200mg/kg/日を与えたもう１頭では，３日後に45%下がりました．これは２頭だけの予備実験だったので，正式な実験データとしては使えませんが，これくらい下がると，誰も文句をつけないのです．

代田　それでプロジェクトを進めていこうという話になったのですか．

遠藤　1976年８月下旬に，ML-236Bが新薬の種として承認され，私をリーダーとする中央研，安全性試験センター(安試センター)，発酵研合同の開発プロジェクトがスタートしました．先ほど話題になった，ビーチャムのコンパクチンの論文を雑誌で知ったのは，この１カ月ほど前でした．

ラットの肝毒性―再び訪れた危機

代田　プロジェクトを立ち上げた後も，いろいろご苦労があったわけですね．

遠藤　そうです．プロジェクト発足から半年後の，1977年４月28日のことですが，安試センターから，「ラットにコンパクチンを５週間投与した亜急性毒性試験で，肝毒性の疑いが出た」という電話が入ったのです．同時に行ったイヌの亜急性毒性試験では問題がなかったのに，ラットでは250mg/kg/日投与群には異常がなかったものの，500mg/kg/日以上の投与群では肝細胞のリソソーム中に微細結晶が観察

されたということで，コンパクチンの前途に危険信号が出てしまったわけです．250mg/kg/日では問題がなかったので，私自身は楽観していました．しかし，安試センターの毒性学者たちに，私のような生化学者の考えを理解してもらうのには無理がありました．議論がかみ合わないのです．この事件が起きた直後に，Goldstein博士から手紙が来ました．「テキサス大学病院で治療中の，家族性高コレステロール血症（FH）ホモ接合体の 8 歳の女の子とFHヘテロ接合体の39歳の男性の 2 例が非常に危険な状態にある．最後の選択肢として，コンパクチンで治療してみたい．テキサス大学の倫理委員会（Science Committee）とFDAの承認が得られると思うので，是非協力して欲しい」ということでした．

Goldstein博士と共同研究者のMichael Brown博士は，コレステロール代謝と高コレステロール血症の研究では世界の第一人者でした．二人が重症患者でコンパクチンの有効性と安全性を示してくれれば，鬼に金棒です．コンパクチンの開発にブレーキをかける毒性学者たちを説得するには，これ以上強力な味方はいません．有馬所長も私と同じ考えでしたが，こう付け加えました．「国内の動脈硬化学界のボスから，最初の治験を海外でやることについて，事前に了承を得ておいたほうが安全だ」と．そこで 5 月半ばに，そのボスを訪ねて事情を話したところ，「日本で生まれた薬だから，最初の治験は日本でやるべきではないか」と言われてしまい，テキサス大病院での治験を諦めました．

それから 3 カ月後の1977年 8 月に，当時，大阪大学第二内科の山本章先生（現・国立循環器病センター研究所名誉所員，**写真 3**）から電話がかかってきました．FHホモ接合体の18歳の女子高校生（SS）が狭心症発作を頻発するようになって危険な状態であるが，ほかに治療法がないのでコンパクチンを投与したい，というのです．しかし，有馬所長は国内での治験には慎重でした．治験による不測の事故を心配していたのです．

この間，コンパクチンに対する風向きは日ごとに悪化して行きました．中央研と安試センターでは，ラットに効かず，そのうえ肝毒性があるコンパクチンを諦めて，コンパクチンに似せた合成化合物の開発を始めたのです．私たちは問題の微細結晶がコレステロール（エステル）であること，HMG-CoA還元酵素反応の産物であるメバロン酸を同時に投与すると微細結晶が激減すること，安全量の250mg/kg/日と人での有効量（予測値）の間には250倍もの差があることなどから，危険な物質ではないと主張したのですが，コンパクチンの復活は認めてもらえなかったわけです．

写真 3　山本章先生（1999年10月，東京にて．小川明氏提供）

初めての患者への投与―山本先生の熱意

遠藤　1977年暮れの御用納めの日（12月29日）に，コンパクチンの復活を果たすための最後の手段として，有馬所長（当時取締役）が山本先生の申し出を受けることを決断されました．これを受けて，翌78年の 1 月12日，私は大阪へ出張して，山本先生に治験用のコンパクチンを届けました．同席した西川光夫教授も「これは阪大第二内科の責任でやります．三共さんには絶対に迷惑をかけません」とはっきり言われました．

1978年２月２日に，SSへのコンパクチン投与が開始されました．１日の投与量はイヌとサルでの有効量(10mg/kg/日)と，SSが超重症患者であることを考慮して，500mgにしました．

治験を秘密裡にやっていたので，会社ではこの件で山本先生と電話でのやりとりができなくなりました．２週間後の真夜中に，「コレステロールが1,000mg/dL近くから650mg/dLまで下がった」と私の自宅に電話がかかってきたので，すぐ有馬所長に知らせました．翌日(正確には当日の午前)，有馬所長は安試センター(静岡県袋井市)へ行って，毒性学者たちに「治験が成功したから心配ない」と言ってハッパをかけたわけです．これがコンパクチン復活の決定打になりました．

ところが，それから10日後には，「SSの腰が抜けてしまった．投与を中止した」と電話がかかってきたのです．このことは毒性学者たちには知らせませんでした．

代田　筋肉の酵素であるCPKも上がったわけですね．

遠藤　そうです．それがすごく上がり，SSは腰が抜けて歩けなくなったわけですが，投与中止後，急速に回復したそうです．それで山本先生も安心されたわけです．また，投与前に聴こえた胸部の雑音が投与後減少したと話していました．

代田　大動脈弁の雑音ですね．

遠藤　山本先生は胸部雑音が小さくなったことと，投与中止後，副作用が急速に改善したことに注目されました．この薬はいけるのではないかとの感触が得られたのです．そんなわけで，山本先生は周囲の反対を押し切って，治験を続けました(**写真４**)．その結果，FHホモ接合体以外の原発性高コレステロール血症には，１日50～100mgの投与で実によく効き，しかも重篤な副作用がほとんど認められないことが明らかになりました．先生のすぐれた直観と粘りの賜物です．山本先生は半年間の治験で10例の重症患者に投与して，FHホモ接合体を除く８例では総コレステロールが30%前後下がり，リポ蛋白の中ではLDL-Cがよく下がることが分かってきました．

山本先生のおかげでコンパクチンの開発が復活

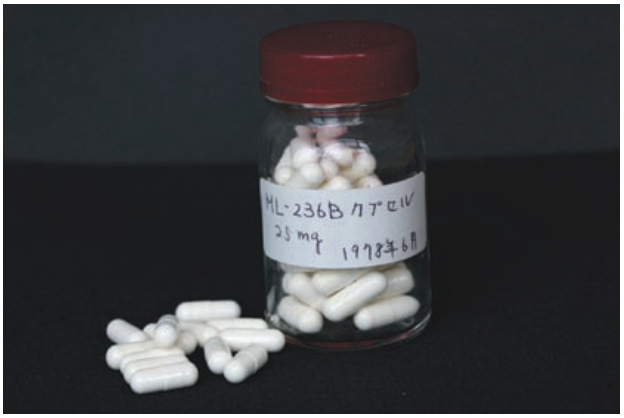

写真４　(上) 山本先生が患者さんに投与した遠藤先生自作のML-236Bの５倍散包(1978年４月)
(下) 同じくML-236B 25mg入りカプセル(1978年６月)

し，1978年11月に第Ⅰ相臨床試験が始まったわけです．そして，翌79年夏には第Ⅱ相前期臨床試験がスタートしました．

突然の開発中止
―Statin would never comeback !

代田　しかし，それからも決して順調ではなかったわけですね．

遠藤　1980年５月までは大変順調でした．80年５月末にイタリアのミラノで開かれた脂質代謝関係の国際シンポジウム，通称DALM(International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism)では，最終日にコンパクチンのワークショップがありました．こ

こで，山本先生，馬渕宏先生（金沢大）など8名の日本の医師が臨床試験データを発表し，コンパクチンが世界的に知れ渡り，一躍注目されました．ところが，大変残念なことに，3カ月後の8月中旬のことですが，突然開発が中止されてしまったわけです．

代田　それはどうしてですか．

遠藤　開発中止の理由については一切公表されませんでした．関係者の断片的な発言によれば，2年前（1978年5月下旬）に始めたイヌの長期毒性試験で，低投与群（20mg/kg/日）は無事だったが，高投与群（100mgと200mg/kg/日）の腸管にリンパ腫が出たということでした．噂はあっという間に世界中に広まり，大騒ぎでした．コンパクチンに対する熱は一気に冷めてしまいました．

代田　それは会社の中だけではなくて，ですか．

遠藤　世界中がそうでした．海外では，「Statin would never comeback！」と言われるようになってしまいました．

代田　しかし，その詳しい情報は世界には広がっていなかったのですね．

遠藤　国内，海外とも，「高投与群のイヌにリンパ腫が出た」という，一部関係者からの断片的な話が，噂になって世界中に広まっただけです．三共は「腫瘍が出た」とは一度も公表していません．したがって，噂が事実か否かも分かりません．事実と異なる可能性もあります．

プロプラノールというβ-ブロッカー（降圧剤）の開発でノーベル賞を受賞したJames Black博士が，最初に合成したプロネサロールは，マウスで細網細胞肉腫（reticulum-cell sarcoma）とリンパ肉腫が出て販売が中止されました．そこで，Black博士たちはプロネサロールの構造を改変して発がん性のないプロプラノールに到達したのです．この経過は公表されています（Lancet 1964；13：1080）．コンパクチンの場合も，あれだけの騒ぎになったのですから，腫瘍性があったのならあったと，なかったのならなかったと事実を開示すべきだったと思います．問題を共有することが大事です．なぜなら，それが余計な混乱を防ぐだけでなく，科学と医学の進歩に加え，企業のイメージアップにとっても重要なことだからです．

代田　メルクは，三共が中止したことによって，開発中止にしたわけですね．

遠藤　先ほど述べましたが，私が留学したいと手紙を書いたVagelos博士は，1975年夏にワシントン大学からメルクの研究所長に転出しました．メルクに移ったVagelos博士はAlfred Alberts氏とともに私たちの後を追って，HMG-CoA還元酵素阻害剤を探し，ロバスタチンを発見しました．そして，80年4月には早くも臨床試験に入っていましたが，同年9月に，「イヌに腫瘍が出てコンパクチンの開発を中止した」という日本からの噂を耳にして，臨床開発を全面中止しました．ロバスタチンはコンパクチンに比べメチル基が1個多いだけですから，「コンパクチンで腫瘍が出たのならロバスタチンでも出るに違いない」と考えざるを得なかったわけです．ただし，毒性（安全性）試験は中止せずに続けていました．

スタチンの復活―馬渕先生の論文から

遠藤　こうして，「Statin would never come back！」と言われるようになったわけです．馬渕宏先生の論文がNew England Journal of Medicine誌に掲載されたのは，事件から1年後の1981年8月27日でした．FHヘテロ接合体の患者7例にコンパクチンを投与（6例は30mg/日，1例は60mg/日を24週間投与）した結果，LDL-Cが約30%下がった，副作用はほとんど認められなかったという内容です．この論文は大きな反響を呼びました．事前に馬渕先生の投稿原稿を読んだBrown博士とGoldstein博士は同じ号のEditorialsで，「安全性の問題が解決されれば，コンパクチンは動脈硬化のペニシリンになるだろう」と賞賛したので，その影響もあったでしょう（笑）．

これをAP通信が配信して，世界中のテレビと新聞で報道されました．馬渕先生だけでなく私にも，世界中の多くの患者さんと臨床医から「コンパクチンが手に入らないか」と問い合わせてきたのです．

馬渕先生の論文に刺激されたRoger Illingworth博士(オレゴン健康科学大)，Scott Grundy，David Bilheimer(テキサス大)両博士の二つのグループが，翌82年に，FDAの承認を受けて，ロバスタチンによる重症FH患者の治療を始めたのです．二つのグループの治験でも，馬渕先生と同じ素晴らしい治療成績が得られました．これで自信を得たメルクは，84年に本格的な臨床試験を再開しました．Daniel Steinberg博士(カリフォルニア大サンディエゴ校)とJean Wilson博士(テキサス大)が臨床試験の再開を強く勧めたと言われています．2年後の86年11月14日に，メルクはFDAに新薬承認申請書を提出しました．3カ月後の87年2月19日に開かれたFDAの諮問委員会で新薬承認の推薦を受け，同年9月1日に承認されたわけです．臨床試験の再開から承認までは異例の猛スピードで進みました．

代田　馬渕先生の論文は，非常に大きな意義があったのですね．

遠藤　そうだったと思います．あの論文が出なかったら，スタチンの開発が2～3年は遅れていたでしょう．復活できなかったという可能性もありました．

代田　その間，三共は，コンパクチンに換わるプラバスタチン(メバロチン)の開発を少しずつ続けていたのですか．

遠藤　かなり力を入れてやっていたと思います．

代田　先生は東京農工大に移られた時，ロバスタチンと同じモナコリンKを開発されていますが，それはメルクのものとたまたま一緒だったということでしょうか．

遠藤　そうです．私は1978年暮れに三共を退職して東京農工大学の助教授になりました．そして，翌79年2月に紅麹菌というカビからロバスタチン(モナコリンK)を発見しました．一方，先ほど述べましたように，これと前後して，メルクは紅麹菌とは違うカビ(*Aspergillus terreus*)からロバスタチン(メビノリン)を発見したのです．

代田　では，その開発はメルクが独自にやっていったのでしょうか．

遠藤　表向きは独自ということになりますが，メビノリンを発見する前の1966年夏から2年間，メルクは三共からコンパクチンの結晶とデータの提供を受けて，私たちの実験を追試していましたから，準備はできていたわけです．

メルクがメビノリンの特許を出願したのは79年6月ですが，発見(発明)は78年11月だと主張し，それが認められたわけです．この結果，「先発明主義」のアメリカでは，モナコリンKの出願(79年2月)はメビノリンより4カ月早いのに，モナコリンKではなく，メビノリンの特許だけが成立するのです．「先願主義」の国(日本を含む，アメリカを除く多くの先進国)ではモナコリンKの特許だけが認められます．つまり，アメリカは自国内の発明には先発明主義をとっているのに，他国からのアメリカでの出願には先発明主義を認めず，先願主義を採っているのです．ひどい不平等です．

モナコリンKの特許は三共に譲渡しました．この結果，メビノリンの開発はアメリカとごく一部の国でしかできなくなりました．そこで，メルクはメビノリンの構造を少し変えた新化合物を合成して，世界中で開発したわけです．それがシンバスタチンです．

代田　日本のメーカーと世界のメーカーでの戦略上の違いというのは，私たちも感じることがありますが，先生はどのように感じられますか．メルクはいまも大きい企業ですが，当時も巨大な会社として，薬剤開発，臨床試験，市場に出してからも，強大な力を持っていたと思います．日本と比較して全然違うという印象をお持ちですか．

遠藤　第一に規模(売り上げ高)が違いますね．規模の大小だけでなく，新薬の開発力，とりわけ独創的な新薬の開発力にも大差があるように感じます．この点は新薬開発の歴史を見れば認めざるを得ません．日本でも世界的に注目される新薬がたまには出るようになりました．しかし，それは大相撲の平幕力士がまれに横綱を倒す「金星」であって，それだけでは横綱にはなれないわけです．スタチンについて言えば，国内ではいまだに欧米で行われたような大規模

臨床試験が一度も行われていないと聞いていますが，是非やって欲しいと思います．

代田　プラバスタチンはよく健闘しましたね．

遠藤　コンパクチンの開発には失敗しましたが，健闘したと思います．

代田　しかし，コンパクチン，プラバスタチンの開発が，メルクのロバスタチン，シンバスタチンのようにできていれば，この世界でかなりリードできたでしょうね．

遠藤　当時の計画では，コンパクチンの発売予定は1984年でした．メルクのロバスタチン発売(87年)の３年前，プラバスタチン上市(89年)の５年前です．したがって，仮にコンパクチンの開発に成功し，５年後の89年にプラバスタチンを２番手として発売していれば，世界のスタチン市場における企業間の勢力地図は，現在とはかなり違っていただろうと思います．もう一つ付け加えますが，仮に私がモナコリンKを発見していなかったら，プラバスタチンの国内発売(89年)の１～２年前に，メルクのロバスタチンが日本を含む世界の主要国で発売されていたはずです．もしもこんな事態になっていたら，プラバスタチンは国内外でかなりの打撃を受けていたものと思います．

ノーベル賞学者との交流 ―Goldstein博士とBrown博士

代田　先生はそうした開発とともに，Goldstein博士やBrown博士と情報交換をされていて，スタチンの作用機序として，LDL受容体のアップレギュレーションが起こっているということをディスカッションされた時期があったと思います．そのあたりのお話をお聞かせいただけますか．

遠藤　私との交流について，２人は最近詳しく書いていますが(Atherosclerosis Suppl 2004 ; 5 : 13)，それ以外にこんなこともありました．Goldstein博士の初の来日は1979年８月30日でした．都内で講演をするのが来日の主な目的でした．私は講演前日の31日に，Goldstein博士と一緒に昼食をとり，その後夕方まで都内を案内しました．明治神宮を皮切りに，東京タワー，西銀座デパート，松屋デパートの順に歩き回りました．途中，東京タワー近くの「ロッテリア」でアイスクリームを立ち食いし，西銀座デパートの喫茶店ではコーヒーを飲みました．Goldstein博士の希望で地下鉄にも乗りました．私の説明下手のせいもあってか，観光案内中の２人の話題は研究に関するものがほとんどでした．夕方，彼をホテル・オークラまで送った後で帰宅すると，留守番中の長男(当時14歳)が「Goldstein博士から電話があった」と言うのです．

すぐに電話すると，Goldstein博士は「君の考えに賛成だ」と早口で言いました．別れ際に，私は投稿中の論文(ゲラ刷り)のコピーを彼に手渡してあったのです(Biochim Biophys Acta 1979 ; 575 : 266)．論文はコンパクチンがラットの血中コレステロールを下げない原因に関するもので，効かない原因の一つは「(コンパクチンを投与しても)肝における血中コレステロールの取り込みと代謝が活性化されないからだ」という趣旨のことを書いていました．Goldstein博士が賛成したのはこの部分だったのです．この部分は表現を換えれば，「イヌ，サル，ヒトのコレステロールが下がるのは肝における血中コレステロールの取り込みと代謝が活性化されるからだ」ということになります．私は「取り込みと代謝の活性化にLDLレセプターが関与している」ことには考えが及ばなかったのです．ところが，彼は一瞬にしてそこに気づいたわけです．Goldstein，Brown，David Bilheimer，Scott Grundy博士たちは，２年後の81年にはイヌで，83年にはFH患者で，ロバスタチンがLDLレセプターを活性化することを立証しました．後日談ですが，Goldstein博士の初来日から24年後の2003年に，Brown，Goldstein両博士は「コレステロール研究の100年」と題するレビューで，「われわれは遠藤との共同研究で，スタチンが肝のLDLレセプターを活性化することを示した」と書いています(HHMI Bulletin, September 2003, p.10)．24年前の電話のやり取りをよく忘れずに書いてくれたものと

写真 5　Brown博士(左)，Goldstein博士(右)と遠藤先生(アルバート賞授賞式会場で，2000年5月，ニューヨーク)

思います．

代田　1985年に，彼らは「コレステロール代謝に関する諸発見」により，ノーベル生理学・医学賞を受賞しましたね．そして2000年に，彼ら二人とともに，遠藤先生は第12回アルバート賞を受賞されたのですね．

遠藤　2000年1月末に，ハーバード大学医学部から，Brown，Goldsteinと遠藤の3人が1999年度(第12回目)のウォーレン・アルバート賞の授賞者に選ばれたと連絡がありました．授賞理由は「コレステロール代謝の研究とコレステロール低下剤『スタチン』開発の基礎研究」でした．それまでアルバート賞のことは全然知らなかったのですが，Brown，Goldstein両博士との共同受賞は，私にとってはこの上ない名誉なことでした．アルバート賞はがん，心臓病，AIDSなど重要な疾患の予防と治療に貢献した業績を顕彰する目的で，1987年にできた医学賞です．過去の受賞者の中には，AIDSウイルスを発見したRobert Gallo，Luc Montagnier両博士(1997年)，ACE阻害薬(降圧剤)を開発したDavid Cushman，Miguel Ondetti両博士(1991年)，胃潰瘍，十二指腸潰瘍とピロリ菌の関係を解明したBarry Marshall博士(1994年)らが名を連ねていました．2000年5月19日午前に，マンハッタンにあるマウント・サイナイ病院のハッチ講堂で受賞講演を行い，引き続き，同市内のレストラン「フォーシーズンズ」で授賞式とパーティが開かれました(**写真5**)．

スタチンの今後―多面的作用の効果

代田　最近スタチンはLDLを下げるだけではなく，おそらくはイソプレノイドを介して直接作用を持っているという議論がよくあります．スタチンのLDL低下作用以外の直接作用，多面的作用の議論について，先生はどのようにお考えですか．

遠藤　スタチンの大規模臨床試験の成績などから，スタチンがアルツハイマー病，骨粗鬆症，多発硬化症，炎症，一部のがんなどを予防することが示唆されています．細胞および動物レベルの基礎研究も，これらの疾患に対する予防作用を支持しています．アルツハイマー病と多発硬化症については，小規模臨床試験でも予防効果が示されていますが，確証には至っていません．基礎研究からも支持されることなので，今後に期待したいと思います．

代田　循環器の領域では心不全に効果があるという報告が，少数ですが無作為試験で報告されています．今後データが出てきたら，また先生のご意見を伺いたいと思っています．

最近の臨床のトピックスではもう一つ，LDL-Cはもっと低くてもいいのではないかという議論があります．最近のアメリカのガイドラインでは，ハイリ

スクの人たちはLDL-Cを70mg/dL未満まで下げてもよいというリコメンデーションも出ています．スタチンを使ってLDL-Cを積極的に下げることについてはいかがお考えですか．

遠藤　新生児のLDL-Cが20～30mg/dLなので，大人でも70mg/dLもあれば十分だという考えもありますが，詳しいことは分かりません．

代田　Goldstein博士らの実験では，LDL受容体は血中レベルでは25mg/dLぐらいで飽和するというデータもあるようです．それは極端な数字ですが，私たちが思っているよりもかなり低いところにあるのかなというのが現状です．

バイオファーム研究所 ―ベンチャービジネスへの挑戦

代田　先生は東京農工大を退職されて，現在は株式会社バイオファーム研究所でお仕事をなさっていますが，最近の研究のご興味はどのあたりにあるのでしょうか．

遠藤　8年前，1997年に大学を定年で退職しました．大学では主にカビを利用して新薬と食品の開発研究をやっていました．株式会社ロッテの「NOTIME」というチューインガムは東京農工大時代に開発したものの一つです．こうした研究を続けるために，小さな研究所をつくりました．現在，私を含め5人のスタッフでやっています．大学時代は「産・官・学」の「学」でしたが，定年後は立場が逆転して「産」になりました．現在も2～3の産学と一緒に食品と医薬の開発を進めています．

代田　高脂血症治療薬だけではないと思いますが，「これは」と興味を持って開発を続けていらっしゃるものは何ですか．

遠藤　残念ながら，まだお話しできるところまで進んでいません．

代田　企業秘密ですね(笑)．

最後に，若い循環器の臨床医あるいは研修医に，メッセージをいただきたいと思います．

遠藤　私たちがカビとキノコからHMG-CoA還元酵素阻害剤を探し始めたのは1971年で，コンパクチンを発見したのが2年後の73年でした．ここまでは順調でした．ところが，この後が大変でした．最初の障害がラットに効かないという薬効問題，2番目がラットでの肝毒性問題，3番目がイヌでの発がん性問題です．最初の薬効問題は三共社内で解決できましたが，2番目の肝毒性問題を克服できたのは，臨床医である山本先生のお陰です．私が三共を去った後に発生した3番目の発がん性問題でも，馬渕先生を筆頭に，Illingworth，Grundy，Bilheimer博士たちがロバスタチンの復活に大きく貢献しました．コンパクチンの場合も，国内外の臨床医たちと十分なコミュニケーションをとっていれば，乗り越えられた問題であった，と私は強く感じています．臨床医が新薬の開発に関わるのは，通常は第Ⅰ相臨床試験以降ですが，若い臨床医の先生方には，スタチンの開発を教訓にしていただき，是非とも新薬開発の初期段階から積極的に参加していただきたいと思います．

代田　今日は長い間，大変有意義なお話をお聞かせいただきました．私たち循環器の専門医にとっても，今後の脂質治療だけではなく，さまざまな研究あるいは臨床に役に立つお話だったと思います．最後にお話しいただいたように，薬の開発にも早期から臨床医が関わり，より有効な治療を世界に発信することができればよいと感じました．先生，どうもありがとうございました．