

# 日本が生んだ HMG-CoA 還元酵素阻害剤： メバロチン®物語

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町 3-5-1 03-6225-1111 (代表)

今日世界で最も多く使われている医薬品は「スタチン」と呼ばれるクラスの薬で、これは HMG-CoA 還元酵素という酵素を阻害することによってコレステロールを低下させる薬を指します。酵素の語尾に“-ase”をつけるように、酵素阻害剤の語尾には“-statin”をつけます。つまり「スタチン」という名称はもともとコレステロールや脂質と直接関係はないのですが、今日「スタチン」といえば HMG-CoA 還元酵素阻害剤を指す、というほどに HMG-CoA 還元酵素阻害剤は酵素阻害剤の代名詞として認められているのです。世界最初のスタチンは、1973年に当時の三共薬研研究所において見出されました。ここでは三共が開発したプラバスタチン（日本での商品名メバロチン®）について、その開発経緯を簡単にご紹介します。

## 【コレステロールと冠動脈疾患】

コレステロールは生体膜の成分やステロイドホルモンの原料として人体にとって必須の成分ですが、過剰に蓄積すると動脈硬化などの危険因子となります。血中コレステロール値と心筋梗塞発症との関係を調べた疫学調査としては、1949年アメリカのボストン郊外の町、フラミンガムで始められた「フラミンガムスタディ」が有名です。この研究ではコレステロールの値が高いグループ（約270mg/dL）は低いグループ（約220mg/dL）に比べて冠動脈疾患を発症する割合が高いことが明らかにされました。この結果から、逆にコレステロールを低下させることにより心筋梗塞の発症を予防できると考えられましたが、このことは後に述べるプラバスタチンを用いた大規模臨床試験の結果、初めて証明されることとなります。プラバスタチンの開発と、そして実に46年の歳月を待たなければなりませんでした。

生体においてコレステロールはアセチル-CoA を

出発物質として20数段階の酵素反応により合成されます。1956年にメバロン酸が発見され、これはコレステロール合成の重要中間体であることがわかりました。そしてコレステロール合成系の酵素反応は1960年代初頭までに次々と明らかにされていったのです。これらの研究はいずれもノーベル賞の対象となっています。そしてこれら20数段階の酵素反応系の中で最も重要な段階は、HMG-CoA 還元酵素と呼ばれる、メバロン酸を生成する段階の酵素であることも、数多くの研究を通じて明らかにされました。人体のコレステロールプールの半分以上は合成に由来するものであり、その中心臓器が肝臓であることもわかってきました。

## 【コレステロール合成阻害剤の発見】

三共では、先進国を中心とする冠動脈疾患の増加、日本での食生活の欧米化によるコレステロール値の上昇、上述したようなコレステロール合成系の研究の進歩や疫学調査結果、等を背景に「生体のコレステロール合成を阻害することによりコレステロールを低下させる」という、当時としては大胆な仮説を含むコンセプトのもと、1971年にコレステロール合成阻害剤の探索をスタートしました。放射性的な酢酸を基質としてステロールへの取り込みを測定する、という労力のかかる仕事でした。阻害物質の探索にあたり用いたのは微生物培養液のみであり、このことは結果的に大きな幸運を呼ぶこととなります。約6000種に及ぶ微生物培養液の探索の結果、1973年に青カビの1種であるペニシリウム属の菌から強力なコレステロール合成阻害作用を有する ML-236B を単離することに成功しました。その作用点が HMG-CoA 還元酵素であることは、ほどなく明らかになりました。世界最初のスタチンの発見です。

ML-236B は動物での効果を調べる過程に進みま

した。当時、脂質低下剤としてはフィブレート系薬剤が広く用いられており、これらの薬剤は人間でも正常ラットでも同じように効果を発揮しました。したがってML-236Bの効果判定にも、何の疑問も持たずに正常ラットが用いられ、誰一人としてこのことに疑問を差し挟みませんでした。しかしながら、結果は試験管での強力な酵素阻害作用を大きく裏切るものでした。正常ラットには全く効かないのです。そのため、研究開発は2年以上にわたり完全な膠着状態に突き当たります。この時ブレイクスルーを開いたのは、困り果てた結果、動物薬を研究していた別のグループと共同でニワトリに投与したことでした。投与されたうちの数羽のニワトリで、著効を示す例が出たのです。このことからスタチンに対する反応性には動物種差があることが示唆され、次にビーグル犬を用いることにより、ML-236Bの効果は明確に示されました。この結果をみた欧米のメガファーマは、この後競ってスタチンの開発に参入します。またML-236Bは、当時ゴールドシュタイン、ブラウン両博士を中心に展開されていた「LDLレセプター学説」の研究に寄与し、後に両博士のノーベル賞受賞にも貢献することとなります。ML-236Bはその生産菌に因んで、「高コレステロール血症のペニシリン」と呼ばれました。

## [メバロチン®の誕生]

メバロチン®はもともとML-236Bを投与したビーグル犬の尿中微量代謝物として見出されました。犬の体内で一度薬物代謝酵素の作用を受けているため、ヒトに投与した時にはそれ以上薬物代謝酵素の作用を受けません。したがって、薬物相互作用に基づく副作用がきわめて少ないという特徴を持っています。水溶性であり、コレステロール合成の中心臓器である肝臓に選択的に取り込まれます。実生産には放線菌を利用してメバロチン®に変換する二段階醗酵法を採用しています。このメバロチン®は国内では1989年に発売されることとなりました。

## [大規模介入臨床試験]

スタチンはコレステロール低下薬ですが、最終目標であるコレステロールの高い患者さんの冠動脈疾患などを防ぎ、死亡を減らさなければ目的を達することにはなりません。そのために多くの患者さんを使った大規模な臨床試験が世界各地で行われてきました。

プラバスタチンに関しては冠動脈疾患をおこしたことの無い患者さんを対象とした臨床試験(以下、1次予防試験)と冠動脈疾患をおこしたのある患者さんを対象とした臨床試験(以下、2次予防試験)とが世界各地で数多く実施され、冠動脈疾患発症率の抑制や死亡率を抑制できることが証明されてきました。

とくに1次予防試験では、厚生省(当時)から引き継いだ、メバロチン®を用いて初めて日本人の患者さんを対象とした最初の大規模介入臨床試験(MEGA Study)を実施し、冠動脈疾患、脳卒中、総死亡を抑制できることが証明されました。このMEGA Studyは2005年にAHAという心臓病の学会で発表され、欧米人とは人種の違いがある東洋人の大規模介入臨床試験であることから医療関係者の注目を集めました。また、翌2006年には著名な医学雑誌である「THE LANCET」に発表されました。

このようにスタチンの開発の背後には数多くの努力、幸運、そして偶然が隠されています。

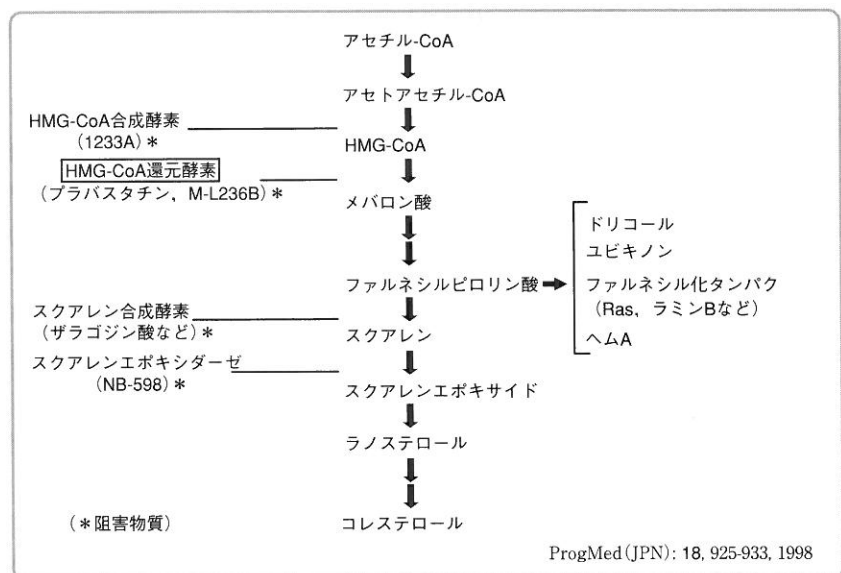


図 コレステロール生合成経路