



# 名前で親しむ 薬の世界

## 第5回「スタチン—HMG-CoA還元酵素阻害薬」

現在、世界一売上高が高い薬は「アトルバスタチン」(商品名リピートル)です。アトルバスタチンは、肝臓でのコレステロール合成に関わる酵素「HMG-CoA還元酵素」の働きを阻害して、血液中のコレステロール量を下げます。

アトルバスタチンの名前にある「スタチン(statin)」とは、HMG-CoA還元酵素阻害薬の語尾に共通して付けられる単語です。血液中の過剰なコレステロールは動脈硬化の原因となり、狭心症・心筋梗塞・脳梗塞などの危険性を高めます。「スタチン」のようなコレステロール低下薬は、これらの疾患の発症予防のために重要であり、そのため多数の国で、数多くのスタチンが使用されています。

世界初のスタチンは、メバスタチン(別名ML-236B、コンパクチン)です。製薬会社(三共：現在の第一三共) 研究員だった遠藤章氏が、1973年に青カビの培養液から発見しました。

コレステロールと動脈硬化・各種疾患の関係は、1960年代にはすでに認識されており「どうやってコレステロールを下げるか」が課題とされていました。遠藤氏が注目したのは、コレステロール合成経路の中で、HMG-CoA還元酵素が関与する反応です。HMG-CoAとは、3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (CoA: Coenzyme A, 補酵素A) のことで、コレステロール合成経路に登場する化合物。HMG-CoAが、HMG-CoA還元酵素によりメバロン酸に変換される反応は、コレステロール合成の律速反応(複数の連続した反応中、反応速度が最も遅く、最も影響が大きい反応)でした。遠藤氏は、カビやキノコの成分からHMG-CoA還元酵素活性を阻害する化合物を探すべく、2年間・約6000種類のカビやキノコと格闘し、ついにメバスタチンを発見したのです。

このメバスタチンは、動物(動物種)の選択などで様々な苦労がありました)や高コレステロール血症患者で、コレステロール低下作用を示し

ました。しかし、安全性試験の結果の慎重な解釈や、メバスタチンの特許を知りHMG-CoA還元酵素阻害薬の開発に参入したメルク社の巻き返しにより、メバスタチンが市場に出ることはありませんでした。その後、メルク社は、ロバスタチンという化合物を初めて市場に送り出します。そして、三共もすぐさま対抗して、メバスタチンを改良したプラバスタチン(商品名メバロチン)を市場に送り出しました。ここからスタチンがブロックバスター(全く新しい作用メカニズムで、圧倒的な売上高を上げるヒット商品)として世界を席巻する時代が始まったのです。

市販後に行なわれた長期間の大規模臨床試験により、スタチンが当初の予想通り、狭心症・心筋梗塞・脳梗塞などの発生リスクを下げる事が示されました。スタチンは「動脈硬化のペニシリン」という名誉ある称号をうけ、現在でも医療の最先端で活躍しています。

スタチンの発見に関しては、遠藤氏の著作「新薬スタチンの発見—コレステロールに挑む」(岩波科学ライブラリー)に、詳細なエピソードが載っています。新薬開発の現場が実感できる著作なので、一読をお勧めします。

それでは、スタチンの商品名の由来を見てみましょう。リピートル(主成分アトルバスタチン)は、「脂質(Lipid: リピッド)」という単語からの命名。メバロチン(主成分プラバスタチン)は、「メバロン酸の合成を阻害するプラバスタチン」、リポバス(主成分シンバスタチン)は、「リポ蛋白の異常を改善するとともに血管病変(動脈硬化)を改善することが期待されることから、lipoprotein(リポ蛋白)のLIPOとvascular(血管)のVASをあわせてLIPOVASとした」というのが名前の由来だそうです。

現在、日本発のスタチンで元気があるのは Crest(塩野義製薬、主成分ロスバスタチン)です。「波頭、頂上、最上を意味する Crest」にちなんで命名されました。トップを狙うその心意気、すばらしいと思います。

### ■Profile

某企業で、薬効薬理、安全性薬理を担当。この道十数年のベテラン(?) 研究者。薬作り職人という筆名で、薬についてのWebサイトやブログを執筆中。趣味は全国の観光地のミニ提灯集め。Twitterアカウントは @drug\_discovery。「薬作り職人のブログ」 <http://kentapb.blog27.fc2.com/>