

# コレステロール低下薬 “スタチン” の発見 誰が、いつ、どこで？

遠藤 章  
バイオファーム研究所

コンパクチン (ML-236B, メバスタチン) とその最初の同族体ロバスタチン (モナコリン K, メビノリン) が発見されたのは 30 年以上前の 1970 年代である (コンパクチン同族体をスタチンと総称)。ロバスタチンが商業化スタチン第 1 号として登場してから (1987 年) でも 20 年以上が過ぎた。現在では、その後開発された半合成および合成スタチンを加えた計 7 種のスタチンが、世界中で毎日約 4,000 万人の患者に投与され、すでに 500 万人の命を救ったとされる。スタチンの年間売り上げは 3 兆円 (邦貨換算) を越す。卓越した安全性と薬効が認められたスタチンは、ペニシリンと並ぶ ‘奇跡の薬’ と呼ばれている。医学と医療に与えたインパクトが巨大なだけでなく、世界の医薬品産業でも史上最大の売上げを記録して、産業界からも注目されている。このような例は百年に幾度もないだけに、ペニシリンの例に倣って<sup>(1)</sup>、発見と開発をめぐる事実を正確に後世に残すのが、筆者に課せられた責務と考える。

## コンパクチンの発見

1970 年代初めに、筆者は 2 年間で 6,000 株の菌類 (カビとキノコ) を調べた結果、その中の 5 株の培養液がコレステロール合成阻害活性を示した。最も強い阻害活性を示したのが植物病原菌 (*Pythium ultimum* IAM6073) の培養液であった。1972 年 5 月にこの培養液から分離した活性物質は、シトリニンという既知物質であった。シトリニンは腎毒性のある抗生物質だったので、新薬の種になる見込みが低いと判断して、研究を打ち切った<sup>(2,3)</sup>。

2 番目に強い阻害活性を示したのが青カビ (*Penicillium citrinum* Pen-51 株) の培養液であった。1972 年 9 月に、筆者は 250 l の培養液からごく微量 (7.7 mg) の活性物質を取り出した。この活性物質は機器分析から新規物質とわかり、HMG-CoA 還元酵素を強力に阻害する有望そうな物質であった。活性物質の生産性を上げるため、Pen-51 株の培養条件を検討したところ、麦芽エキス入りの培地で生産量が 40 倍に上昇した。この成功で、同年 7 月には 30 l の培養液から活性物質の主成分 (ML-236B と仮称) の結晶 27.4 mg を単離

できた (図 1)<sup>(4)</sup>。Pen-51 株は古谷航平 (当時三共発酵研) が、1960 年代に京都市内の米穀店で採取した米のサンプルから分離した青カビである (古谷, 私信)。

1973 年 10 月には、X 線解析で ML-236B の結晶構造が確定した。翌 74 年春にはラットで多少のコレステロール低下作用が認められたので、同年 6 月 7 日に特許出願した<sup>(5)</sup>。これで安心して、論文を書かずにいた 76 年夏のこと、ビーチャム社 (英国) の研究者が ML-236B と同じ物質 (コンパクチン) を弱い抗カビ抗生物質として論文を発表したのを知り、驚いた<sup>(6)</sup>。幸い、コレステロール低下作用にも HMG-CoA 還元酵素阻害作用にも言及していなかった。その上特許出願もしていなかったので、大急ぎで ML-236B の論文 2 編を書いて投稿した<sup>(7,8)</sup>。論文は受理され、年末に掲載されて一安心した。コンパクチンの論文がすでに雑誌に掲載された後に ML-236B の論文が受理され発見者として認められたのは、同時期に独自に発見したこと、コレステロール低下作用という重要な薬理活性を示したことなどが評価されたからであろう。ML-236B の結晶を研究室で最初に単離したのは 1973 年であったが、その発見は論文に掲載された 1976 年になる。

*Monascus ruber* F306-2 株の培養液は Pen-51 株に次ぐ阻害活性を示した。この活性物質の培養液からの抽出単離は、コンパクチンの例と同様、当初は筆者が担当した。高速液体クロマトグラフ (HPLC) の普及前だったので、1 年 2 ヶ月を費やした 1974 年 2 月に、ようやく培養液 400 l から 12.3 mg の結晶を単離できた (この物質を MB-530B と呼んでいた)。当時、三共発酵研究所の有機化学者 寺原昭は、機器分析デー

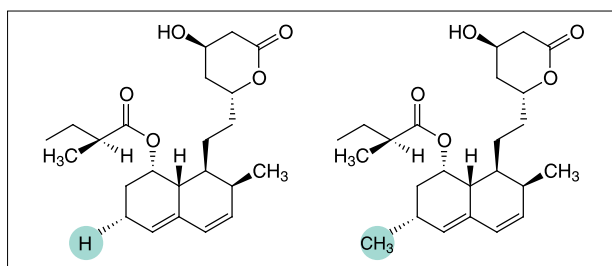


図 1 ■ コンパクチン (ML-236B) (左) とロバスタチン (モナコリン K, メビノリン) (右)

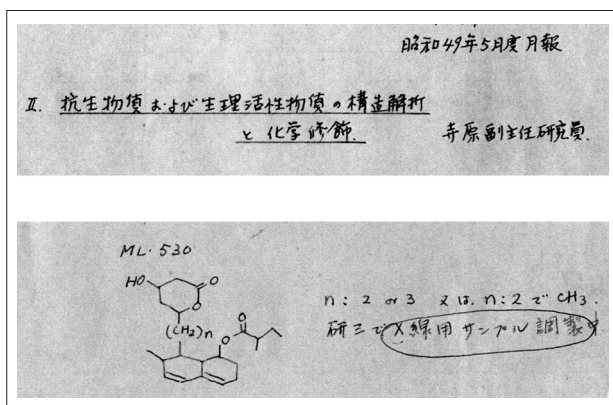


図2 ■昭和49年(1974年)5月度月報として寺原昭副主任研究員が提出した報告の見出し部分(上)と本文の一部(下)

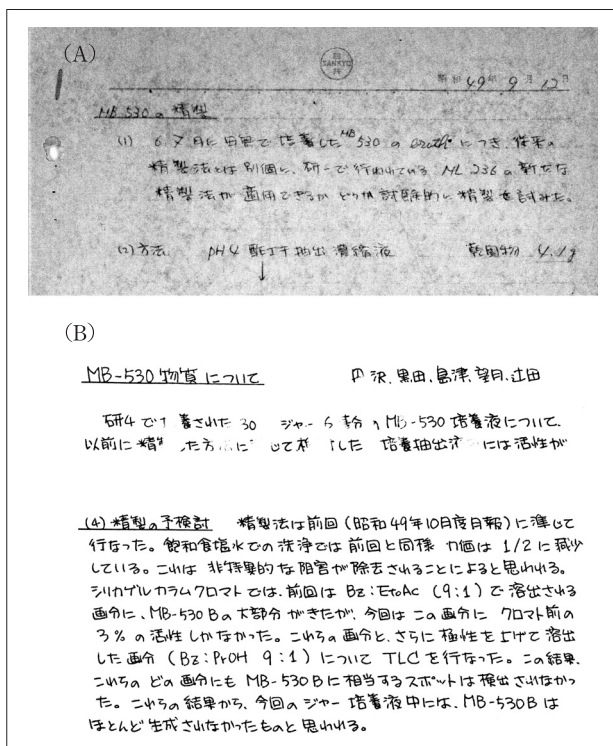


図3 ■昭和49年(1974年)9月12日に丹沢和比古が提出した同年8月度月報の一部(A)と丹沢らが提出した昭和52年(1977年)10月度月報の一部(B)

タから、MB-530Bはコンパクチンよりも炭素数が1個多い新規のコンパクチン同族体であるが、炭素がどこについているかはわからないとして、数種の可能性を示した(図2; 図中の“ML-530”はMB-530Bの誤り)。寺原は中央研究所にX線解析法による結晶構造の特定を依頼したが、結晶の量が少なくいい結晶形が得られず、構造は特定できなかった。そこで、筆者のグループ(同図にある“研三”に所属)が再度結晶を単離してX線解析に提供する手筈であったが、以下で述べるように、結晶が2度と取れず、研究は頓挫した。

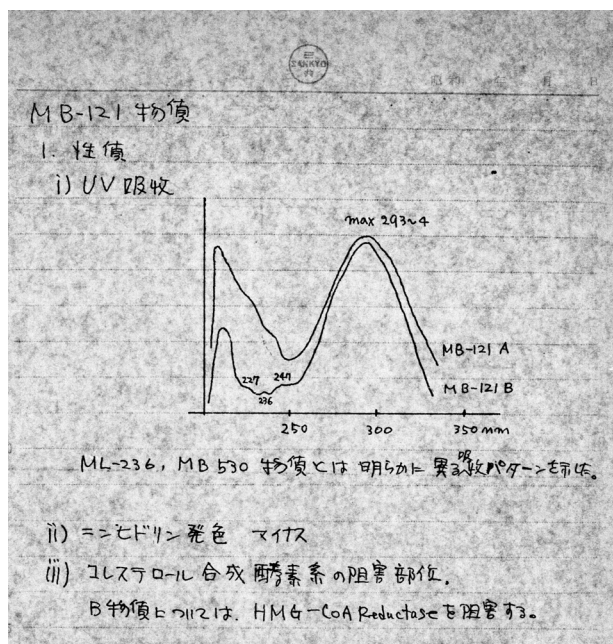


図4 ■辻田代史雄が提出した昭和49年(1974年)8月度月報の一部

1974年4月から筆者は管理職に専念したので、MB-530Bの結晶単離を丹沢和比古(現第一三共常務執行役員で、第一三共リサーチインスティテュート社長)に引き継いだ。丹沢は同年6月から12月まで挑戦したが、MB-530Bの生産が極度に低下して結晶を単離できなかった(図3-A)。翌75年8月から1ヵ月間は、筆者のグループの辻田代史雄と黒田正夫の2人が菌の培養条件の検討と活性物質の精製を手伝ったが、生産性が認められず、結晶は取れなかった。丹沢は1977年7月から年末までの約半年間、再度挑戦をしたが、「今回の(F306-2株の)培養液中には、MB-530Bはほとんど生産されなかったものと思われる」との報告を最後に(図3-B)、研究を中止した(黒田は1971年春から、辻田は1973年春から、丹沢は1974年春からスタチン研究グループに入る)。

これと似たケースに、辻田が女子大卒研究者と1年半以上を費やした *Isaria* 属のカビ (*Isaria* sp. F68-4) の例があった。辻田は1974年2月に活性物質の抽出単離にとりかかり、同年8月度の月報では「2つの活性物質(MB-121A, MB-121B)の単離に成功し、UV吸収曲線からML-236Bとは異なる物質で、MB-121BはHMG-CoA還元酵素を阻害する」と報告した(図4)。ところが、その後75年11月まで実験を続けたが活性物質の単離は再現できず、研究を中止した。辻田が担当したもう1株のカビ (*Thielavia setosa* F302-4) の培養液にもコンパクチンと違う阻害物質があるとされたが、活性物質は一度も単離できなかった。MB-530BとMB-121は、①再現性がない上、②産業上の利用性(コレステロール低下作用)も示せなかったため、発明に至らず、特許出願ができなかった。特許法は「産業上の利用性がある発明の場合、『反復可能性』、つまり一定の確実性をもって同一結果を反復できるものでな



ければ特許として認められない」と定めている<sup>9)</sup>。同じ理由で発見にもならず、論文にまとめることもできなかった。MB-530BとMB-121については、その後も発見の根拠となる論文と特許出願のいずれも出ていない。



## モノコリン K の発見

1978年11月にコンパクチンの第1相臨床試験が始まったので、筆者の役目は終わったと判断して、年末に退職願を出し、翌1979年1月1日付で国立の東京農工大学農学部に着任した。会社の管理職で研究ができなくなるのは耐えられなかった。若い学生たちと好きな研究を続けるのが後半生の夢であった。着任したとはいえ、4月の新学期までは担当する講義がなく、学内委員会の委員などの役職もなく、卒論・修論発表、大学入試、学会準備などで忙しくなる2月下旬までは、毎日暇なことを事前に聞いていた。

以前から知り合いの台湾の研究者林慶福は、台湾、中国本土、東南アジア諸国で昔から紅麴の製造と食品加工に使われてきた紅麴菌を多数分離していた。三共を辞める少し前に、その中の10株を分けてもらった。10株の属名は *Monascus* 属とわかっていたが、種名は特定されていなかった。紅麴菌の中には紅系の色素を大量につくるものもあって、麴から抽出した色素は加工食品の着色剤としてわが国でも利用されていた。中には色素をあまりつくりず、桜色をした麴をつくるものもあった。色素の生産量だけでなく、香味も色々で、日本人には馴染みにくい麴をつくるものが多かったが、筆者はそれらの中に色調が薄く、香味が穏やかで日本人の好みに合ったものがあれば、紅麴がわが国でも普及するだろうと以前から考えていた。また、色素を従来のものよりも大量に生産するものが見つかれば、食用色素の新生産菌として実用化する可能性もあった。

筆者は村川重雄助手と事前に打ち合わせ、紅麴の開発と、カビからの歯垢形成阻害物質の探索およびそれを用いた「歯磨きガム」などの開発の2つを農工大での研究テーマにする計画であった。どちらも研究費がかからず、高価な設備を必要とせず、経験のない学生にもできる簡単な研究であるが、成功すれば多少の見返り(研究費)も期待できた。後日談になるが、2つのテーマは成功し、新紅麴は1985年に、歯磨きガム「NOTIME」は(株)ロッテが1986年に発売し、20年以上過ぎた現在でも売れている<sup>10)</sup>。

1979年1月4日に農工大に着任し、一通りの挨拶が済むと一日中何もすることがなかった。2,3日で部屋の整理が終わったので、村川と一緒に台湾からきた10株をフラスコで培養した。紅麴色素の生産量は培養フラスコを肉眼で見ただけで検討がつく。色素には化学構造が似た数種の成分が知られていたが、その内訳(組成)と新成分が含まれているか否かはシリカゲルクロマトグラフィーで簡単に見分けがついた。この実験中に、10株中の1株(*Monascus* sp. M1005)が培養液中にきわめて大量のコンパクチン同属体をつくってい

ることがわかった。コンパクチン同族体は簿層クロマトグラフィー(TLC)上のスポットに濃硫酸を噴霧すると直ちにピンク色を呈し、1,2分以内に黒褐色に変色するのが特徴で、先述のように数年前まで、毎日この種の実験をしていたので直ぐにそれとわかった<sup>11)</sup>。

前年暮れにはメルク(社)が筆者らの後を追ってスタチンを探し始めたとの噂を耳にしていたので、実験を急ぎ、2月初めには培養液5lから主成分の結晶87mgを単離した。その後、周囲の教授、助教授、助手に手伝ってもらい、機器分析と簡単な動物実験を行ない、特許出願に必要なデータを揃えた。化学構造は特定できなかったが、新規物質だったのでモノコリンKと命名し、学年末で忙しくなる直前の2月20日に出願した<sup>12)</sup>。

モノコリンKの発見は三共退職から2ヵ月も経っていなかったのに加え、三共時代に *Monascus ruber* F306-2株から一度は活性物質を結晶として単離したが、その後反復応用性(再現性)がなくて研究を中止したMB-530B(前述)の例があった。そこで、特許法の専門家である弁理士に相談したところ、将来MB-530BとモノコリンKが同一物質だとわかったにしろ、①三共時代のカビとは違うカビから新たに発見されたこと、②農工大で発見されたことから、この発明は三共の職務発明ではなく、農工大の職務発明であることがわかった。特許法の本には「前の会社を辞めて後の会社で、前の会社時代の経験に基づく発明をした場合、前の会社の職務発明にはならない」と明記されていた<sup>13)</sup>。モノコリンKには反復応用性と産業上の有用性(コレステロール低下作用)も認められた。MB-530Bは400lの培養液から12.3mgの結晶しか得られなかったが(0.03mg/l)、モノコリンKは5lから87mgの結晶が取れた(17.4mg/l)。つまり、M1005株はF306-2株の580倍もの活性物質をつくった。本株のように数百年以上も人間が食品の製造に利用してきたカビが、大量の抗生物質(コレステロール合成阻害物質)をつくるのはきわめて異例である。

農工大の職務発明とわかって、当時の国立大学は教官の発明の出願手続きを代行してくれなかったので、弁理士の指導を受けて筆者が出願した。数ヵ月前の1978年9月19日に農工大発明規則が制定され、その5条には「教官等の研究成果が発明に該当するとみとめるときは、学長に速やかに届け出るものとする」、同6条には「学長は、届けのあった発明について委員会の議に基づき、第3条各号の一つに該当する発明に関わる特許を受ける権利を国が承継するか否かの決定を行うものとする」とあった。そこで、委員会メンバーと大学事務局に相談したところ、1979年秋に、第3条(図5)の各号のいずれにも該当しないので、特許を受ける権利が大学に承継される見込みがなく、発明者の筆者に帰属すると結論が出た。同年5月には村山圭介中央研所長(取締役)に、学内での取り扱いが解決した時点で三共に譲渡すると約束していたので、同年11月に特許の権利を三共に譲渡する契約書を交わした。

## 学 内 規 程

### 規 則

◎ 東京農工大学発明規則を次のとおり制定する。

昭和53年 9月 19日

東京農工大学長 福原 満洲雄 印

規程第 21号

東京農工大学発明規則

(目的)

第 1 条 この規則は、東京農工大学（以下「本学」という。）の教官等の発明に係る特許の取扱いに関する基本的事項を定め、もって、学術研究の成果の社会的活用を図るとともに、学術研究の振興に資することを目的とする。

(権利の帰属)

第 3 条 教官等は、次の各号の一に該当する発明を行った場合において、第 6 条の規定により国が当該発明に係る特許を受ける権利を承継すると決定されたときは、当該権利を国に譲渡するものとする。

- 一 応用開発を目的とする特定の研究課題の下に、国から特別の研究経費を受けて行った研究の結果生じた発明
- 二 応用開発を目的とする特定の研究課題の下に、国により特別の研究目的のために設置された特殊な研究設備を使用して行った研究の結果生じた発明

図 5 ■ 1978 年 9 月 19 日制定の東京農工大学発明規則からの一部抜粋

### メルクがメビノリンを発見

モノコリン K 発見の論文は 1979 年 8 月に学術雑誌に掲載された<sup>(14)</sup>。その翌月に、メルクの研究者が別のカビからモノコリン K と同じ物質（呼称は MSD803、その後 MK-803、メビノリンと変遷）を発見していることがわかった（図 1）。メビノリンは幸運にも、HMG-CoA 還元酵素阻害物質を探し始

めた翌週の 1978 年 11 月に、18 番目の検体 (*Aspergillus terreus* の培養液) から発見されたといわれていた<sup>(15)</sup>。しかし、出願はモノコリン K (1979 年 2 月 20 日) より遅い 1979 年 6 月 15 日であった<sup>(16)</sup>。この結果、先願主義（出願日を優先）の国（米国を除く主要国）ではモノコリン K の特許が成立するが、先発明主義（発見された日を優先）の米国と一部の国ではメビノリンの特許が認められることが確定した。

モノコリン K の論文（1979 年 8 月）は同物質の化学構造を特定していなかった<sup>(14)</sup>。モノコリン K の化学構造を示した論文<sup>(17)</sup>は翌 80 年 3 月に、メビノリンの論文<sup>(18)</sup>は同年 7 月にそれぞれ発表された。モノコリン K の構造が発表されて間もない同年 4 月 18 日にメビノリンの論文が受理され、同時発見として認められたのは、別のカビから発見した独自の研究であったこと、X 線解析で結晶構造を特定していたこと、特許出願していたこと、メビノリンが有望な新薬候補物質であったことなどの事実があったからであろう。結論として、1979 年の筆者のモノコリン K<sup>(14)</sup>と、1980 年のメルクのアルバーツらの MSD803（メビノリン）<sup>(18)</sup>の 2 例がロバスタチンの発見として認められている。これ以外の発見は認められていないし、したがって発見者も存在しない。同様に、ロバスタチンの物質特許もモノコリン K と MSD803（メビノリン）の 2 例だけで、他には存在しない。

当時メルクは世界規模でメビノリンの開発を進めていたが、モノコリン K の出現で、日本を含む多くの国でメビノリンの開発ができなくなった<sup>(19)</sup>。メビノリン（モノコリン K とメビノリンはその後ロバスタチンの呼称に統一）は 1987 年に米国で商業化されたが、モノコリン K を発見して三共に譲渡していなかったら、わが国でもメルクの支配下にある万有製薬が 1987 年か 88 年には商業化スタチン第 1 号として上市していたであろう。三共のメバロチンの発売（1989 年）の 1, 2 年前である。仮にそうなれば、2 番手のメバロチンの売り上げは大打撃を受けていたに違いない。モノコリン K は商業化されなかったことで売上高として数字には出ないが、メバロチンの売り上げに多大の貢献をしたことは疑いない。

### まとめ

本稿では、スタチンを誰が、いつ、どこで発見したかについて、資料と文献を基に紹介した。化学のバイブルとされる『メルクインデックス<sup>(20)</sup>』も、コンパクチン（メバスタチン）の発見として筆者らの論文（1976 年）<sup>(7)</sup>とブラウンらの論文（1976 年）<sup>(6)</sup>の 2 例を記載している。呼称としてはコンパクチン、ML-236B、メバスタチンの他に CS-500 を載せている。一方、ロバスタチンの発見としては筆者の論文（1979 年）<sup>(14)</sup>、アルバーツらの論文<sup>(18)</sup>と共同発見者であるモナハンらの特許（1980 年）<sup>(16)</sup>の 3 例をあげ、呼称としてはモノコリン K、MK-803、メビノリンの他にメバコールなど 5 種の商品名を記載している。スタチンの発見と呼称については、他の化学と医学の専門書も『メルクインデックス』に準じている。以上が

スタチン発見史の要点で、ここで紹介したもの以外にはスタチンの発見としても、呼称としても存在しない。

## 文献

- 1) H. W. Florey: *in* "Antibiotics", Vol. I, Oxford Univ. Press, New York, 1949, p. 1.
- 2) M. Saito, M. Enomoto, T. Tatsuno & K. Uraguchi: *in* "Microbial Toxins. VI. Fungal Toxins", ed. by S. Ciegler, S. Kadis and S. J. Ajl, Academic Press, New York, 1971, p. 299.
- 3) A. Endo & M. Kuroda: *J. Antibiot.*, **29**, 841 (1976).
- 4) 遠藤 章: "自然からの贈りもの一史上最大の新薬誕生", メディカルレビュー社, 2006, p. 56.
- 5) 遠藤 章, 黒田正夫, 辻田代史雄ら: '新生理活性物質の製造法', 特開昭 50-155690, 1975年12月16日 (1974年6月7日出願).
- 6) A. G. Brown *et al.*: *J. Chem. Soc. Perkin*, **I**, 1165 (1976).
- 7) A. Endo, M. Kuroda & Y. Tsujita: *J. Antibiot.*, **29**, 1346 (1976).
- 8) A. Endo, Y. Kuroda & K. Tanzawa: *FEBS Lett.*, **72**, 323 (1976).
- 9) 青山紘一: "特許法 [改定版]", 法学書院, 1996, p. 73.
- 10) 遠藤 章: 文献 4, p. 140.
- 11) 遠藤 章: 文献 4, p. 106.
- 12) 遠藤 章: '新生理活性物質モノコリン K およびその製造法', 特開昭 55-111790. 1980年8月28日 (1979年2月20日出願).
- 13) 青山紘一: 文献 9, p. 96.
- 14) A. Endo: *J. Antibiot.*, **32**, 852 (1979).
- 15) P. R. Vagelos & L. Galambos: "Medicine, Science and Merck", Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2004, p. 134.
- 16) R. L. Monaghan, A. W. Alberts, C. H. Hoffman & C. H. Albers-Schonberg: 'Hypocholesterolemic fermentation products and process of preparation', United States Patent. No. 4,231,938. November 4, 1980 (filed June 15, 1979).
- 17) A. Endo: *J. Antibiot.*, **33**, 334 (1980).
- 18) A. W. Alberts *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **77**, 3957 (1980).
- 19) 遠藤 章: 文献 4, p. 109.
- 20) "Merck Index 14th Edition", Merck Company, 2006.

## プロフィール

**桑原 厚和** (Atsukazu Kuwahara) <略歴> 1981年東京大学大学院農学系研究科獣医学専攻博士課程修了(獣医師, 農博) / 同年岩手大学農学部獣医学科生理学教室助手 / 1988年岡崎国立共同研究機構生理学研究所分子生理研究系助手 / 1996年静岡県立大学大学院生活健康科学研究科環境物質科学専攻助教授 / 1997年同大学環境科学研究科助教授(兼任) / 2002年同大学大学院教授, 現在にいたる。この間, 1985年米国オハイオ州立大学医学部生理学教室博士研究員<研究テーマと抱負>消化管の生理学, 特に最近では消化管管腔内情報受容による生体機能制御機構に関する研究<趣味>読書ほか

**河野 憲二** (Kenji Kohno) <略歴> 1980年東京大学大学院農学系研究科博士課程修了(農博) / 同年国立基礎生物学研究所助手 / 1989年大阪大学細胞工学センター助教授 / 1993年奈良先端科学技術大学院大学教授, 現在にいたる。この間, 1987~89年米国テキサス大学研究員<研究テーマと抱負>非ストレス時における小胞体ストレス応答活性化の生理的意義と真核生物が何故このような巧妙な経路を発達させてきたのかの解明。オリジナルに開発

した TRECK 法を再生医学研究に役立てること<趣味>旅先の文化と食を楽しむ, スキー, テニス

**小玉 修嗣** (Shuji Kodama) <略歴> 1980年北海道大学水産学部水産食品学科卒業 / 1986年同大学大学院水産学研究科博士後期課程修了(水産学博) / 同年富士薬品工業(株) / 1991年鐘紡(株)生化学研究所 / 1994年富山県衛生研究所, 現在にいたる<研究テーマと抱負>キャピラリー電気泳動による新規な光学異性体分析法の開発, 週末の庭いじり

**サンガブリエル・アナ** (Ana San Gabriel) <略歴> 現在, 味の素(株)ライフサイエンス研究所生理機能研究グループ<研究テーマと抱負>味覚の生理学

**関根 靖彦** (Yasuhiko Sekine) <略歴> 1986年東京大学農学部農芸化学科卒業 / 1991年同大学大学院農学系研究科農芸化学専門課程博士課程修了後, 同大学応用微生物研究所(現分子細胞生物学研究所)助手を経て, 2001年立教大学理学部生命理学科助教授, 現在にいたる<研究テーマと抱負>バクテリア・植物におけるゲノム動

態, RNAの機能, 植物オルガネラの生物学<趣味>野外遊び

**相馬亜希子** (Akiko Soma) <略歴> 2000年岩手大学大学院連合農学研究科博士課程修了(農博)後, ERATO特別研究員, 学術フロンティア研究員, 日本学術振興会特別研究員を経て, 2008年立教大学理学部助教, 現在にいたる<研究テーマと抱負>RNA分子の機能, tRNAの進化, 遺伝暗号の進化, シゾンのtRNA遺伝子の研究, *E. coli* O157株のsmall RNAの研究<趣味>音楽鑑賞

**相馬 洋平** (Youhei Sohma) <略歴> 2001年京都薬科大学薬学部製薬化学科卒業 / 2005年同大学大学院薬学研究科博士後期課程修了(薬博) / 同年同大学ポスドク / 2009年同大学(薬品化学)助教, 現在にいたる。この間, 2005年日本学術振興会特別研究員(PD) / 2008年日本学術振興会海外特別研究員(~2009年), 2006~2009年米国シカゴ大学研究員<研究テーマと抱負>ペプチドおよびタンパク質合成化学, 創薬化学