CRDS-FY2013-RR-03

調査検討報告書

革新的バイオ医薬品

独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター
Center for Research and Development Strategy Japan Science and Technology Agency

Executive Summary

平成25年度、独立行政法人科学技術振興機構(JST)研究開発センター(CRDS)ライフサイエンス・臨床医学ユニットは「平成24年ライフサイエンス分野俯瞰ワークショップ」で集約された重要領域の中から「バイオ医薬品」を選定し、調査・俯瞰活動を行っている。本報告書は、調査活動の一環として国内の関連する分野の有識者を集めて合計3回開催したワークショップ（以下、「WS」と表記）の開催報告、及びJST-CRDSによる考察をまとめたものである。

本 WS の目的は、JST-CRDS が収集した情報（有識者インタビュー、文献調査、学会等の参加）に基づき検討を進めている「バイオ医薬品分野において我が国がとるべき方策」の妥当性の検証と、優先的に実施すべき具体的方策の抽出に資する情報収集及び議論の実施である。具体的には、創薬を思考した探索的研究から応用化研究に関する新規シーズ創出、製造基盤技術を考慮した生産性向上、審査・承認における開発年数の短縮を目指した取組みについて、アカデミアや産業界の研究開発担当者、関連府省の有識者の方々と問題認識を共有しつつ議論を行った。ヒアリングならびに WS で得られた情報を基に検討を行ったところ、今後重要になると考えられるポイントとして以下の２つが挙げられた。

①社会還元を強く意識した、産官学連携による目的志向型の革新的バイオ医薬品の研究開発

従来の技術では治療困難な疾患の克服に加え、国産品開発による税収アップ、革新的バイオ医薬品による治療を通じた医療費高騰の抑制、知識集約・高付加価値の製品の創出、国産品開発による輸入超過の歯止め（知財・標準化戦略）を視野に入れた研究開発を推進する。具体的には、核酸医薬、革新的タンパク医薬、特殊ペプチド等、今後大きな進展が見込まれる分野を入口（シーズ）から出口（製品化）まで統合的に迅速に進める。

②革新的バイオ医薬品開発の推進体制の整備

革新的バイオ医薬品開発には多様な知識と技術が必要とされることから、これらの施策を推進するためには、関連府省が協力し、産官学がそれぞれの強みを生かし、目的意識を共有し研究開発を推進できるような拠点の体制構築が必要である。

以上の WS における議論を踏まえ、JST-CRDS のユニットの中で検討を重ねた結果、革新的バイオ医薬品分野のあるべき姿を次の通り考えた。

我が国は，要素技術は着実に整備進展されているが、それらの戦略的な結合が大きな課題となっている。実際の革新的バイオ医薬薬の働きを考えた場合、一つの要素技術だけではなく、創薬に必要な一連の領域を含む技術を集結しないと目的は達成できない。

重要なポイントは、到達点が何であるか明確にし、それに対して要素技術を集結し必要なモノを作っていく体制（拠点）の構築である。それぞれの要素技術の間でクロストークが起こり、上手く融合すれば、革新的バイオ医薬品の開発は加速する。

革新的バイオ医薬品開発において必要な研究開発課題としては、(1)新規標的探索領域、(2)分子設計・解析領域、(3)高機能化領域、(4)DDS 化領域、(5)生産・製造領域、(6)機能・安全性評価領域である（図 1）。

これら領域を束ね、縦軸の領域に対し、探索・基礎研究から実用化研究まで、文部科学省、経済産業省、厚生労働省等の関連機関とも連携した横串を刺すような拠点（例：革新的タンパク拠点、核酸医薬拠点）（図 2）が必要である。

更に、我が国の探索研究、開発研究（製造）、臨床開発（審査・承認）における各施策、拠点を束ねることで革新的バイオ医薬品の開発は加速する（図 3）。探索研究における拠点では以下①、②の仕組みが必要である。①アカデミアの持つ要素技術（新たな標的・作用機序の発見、改変・修飾による高機能化、細胞内・組織移行性といった DDS 化等）を臨床につなぐ体制を整備するために、要素技術の高度化を行ない、治療技術候補の創出を目指す。②高度化した要素技術を企業において開発が進んでいない治療候補物質(抗体、核酸、ペプチド、低分子等）と組み合わせることで既存の治療候補物質の再利用を推進する。

①で得られた高度な技術を②で活用し、更に②で得られた知見を①にフィードバックすることで拠点の成熟化が期待される。疾患ターゲットの有無、新たなアンメット・メディカル・ニーズに合わせた開発を推進する。

開発研究（製造）については、経済産業省 製造産業局 生物化学産業課で進められている「次世代医薬品製造拠点」等の製造拠点を整備し、革新的バイオ医薬品全体を考慮した製造技術の開発を推進する。同拠点と協力のもと、合理化された製造プログラムを活用すると共に治験実施体制との連携を進めることによって、迅速に治験製剤を得ることでより短期間に治験結果を入手することができ、POC（Proof-of-Concept）検証を加速化することが可能となる。臨床開発（審査・承認）については、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）と薬事戦略相談を含めた連携を行なう。PMDA での審査業務の従事制限について利益相反に配慮しつつ、最先端の技術に高い見識を有する人材の活用を促進し、薬事戦略相談、GMP 実地調査を含めた連携を行う。これら、各施策、拠点を取りまとめるヘッドオフィスを設置し、全体戦略ならびに事業推進戦略の推進の対策に活用する。

本 WS で得られた知見について、関連する府省に対し積極的に提案をしていく予定である。

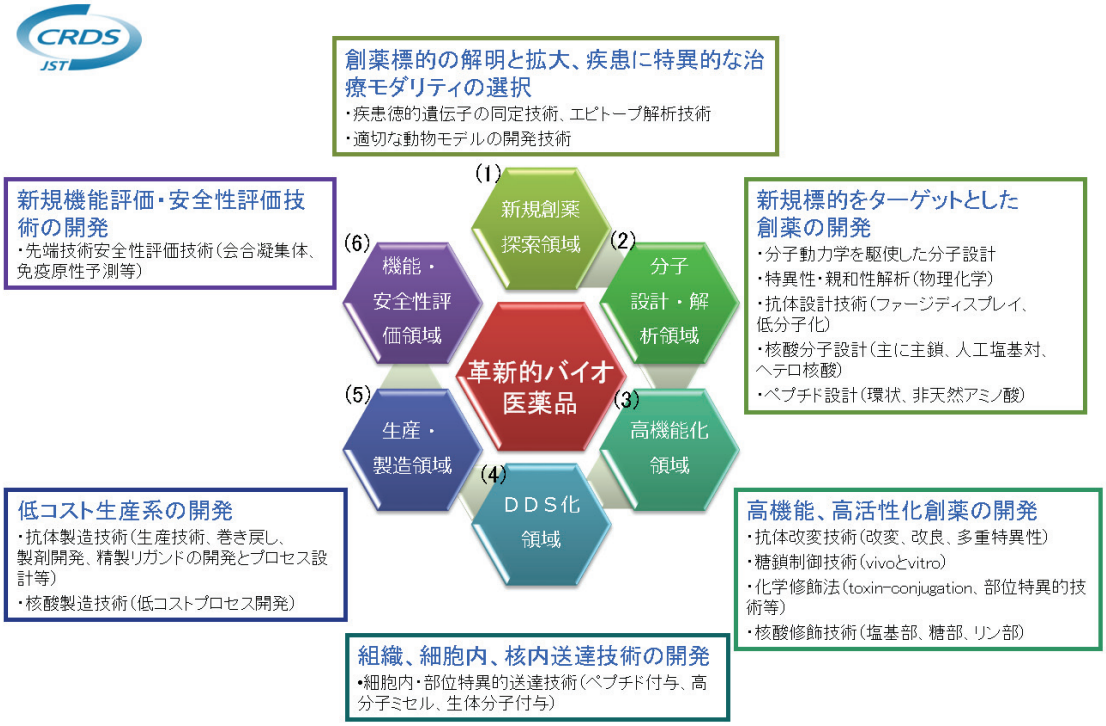


図 1. 革新的バイオ医薬品創出に向けた研究開発課題

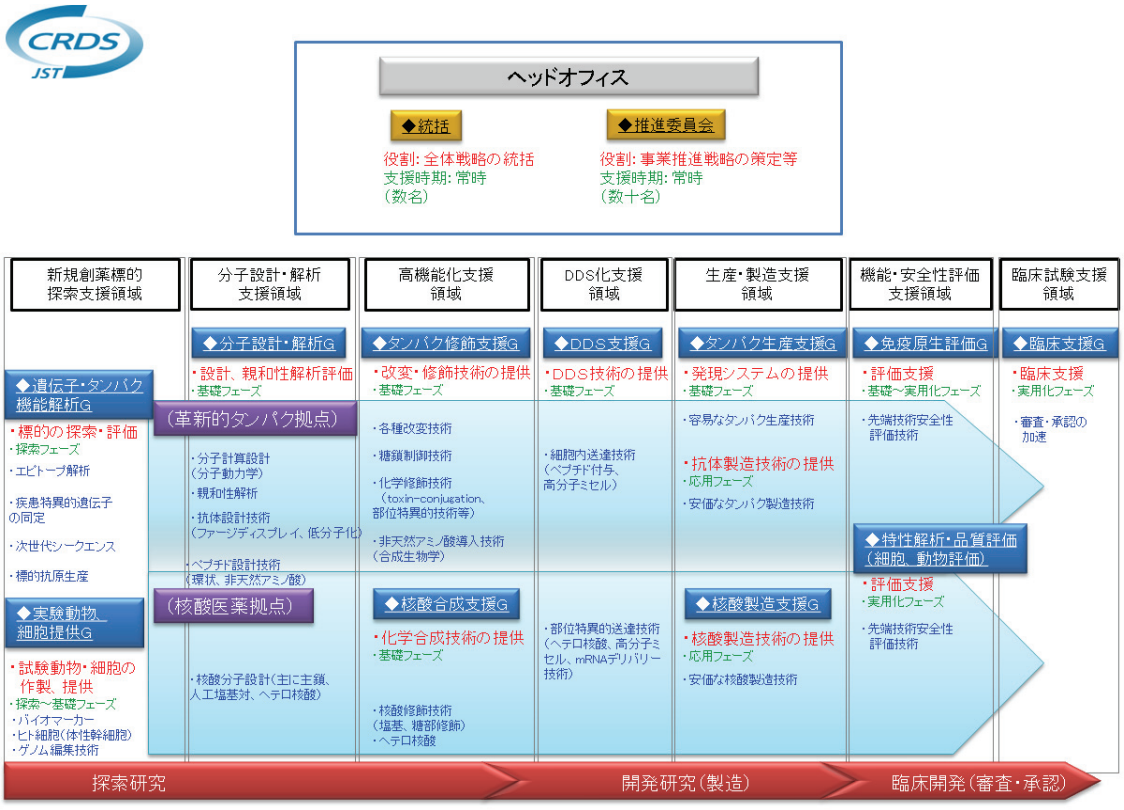


図 2. 革新的バイオ医薬品開発に向けたプロジェクト推進体制

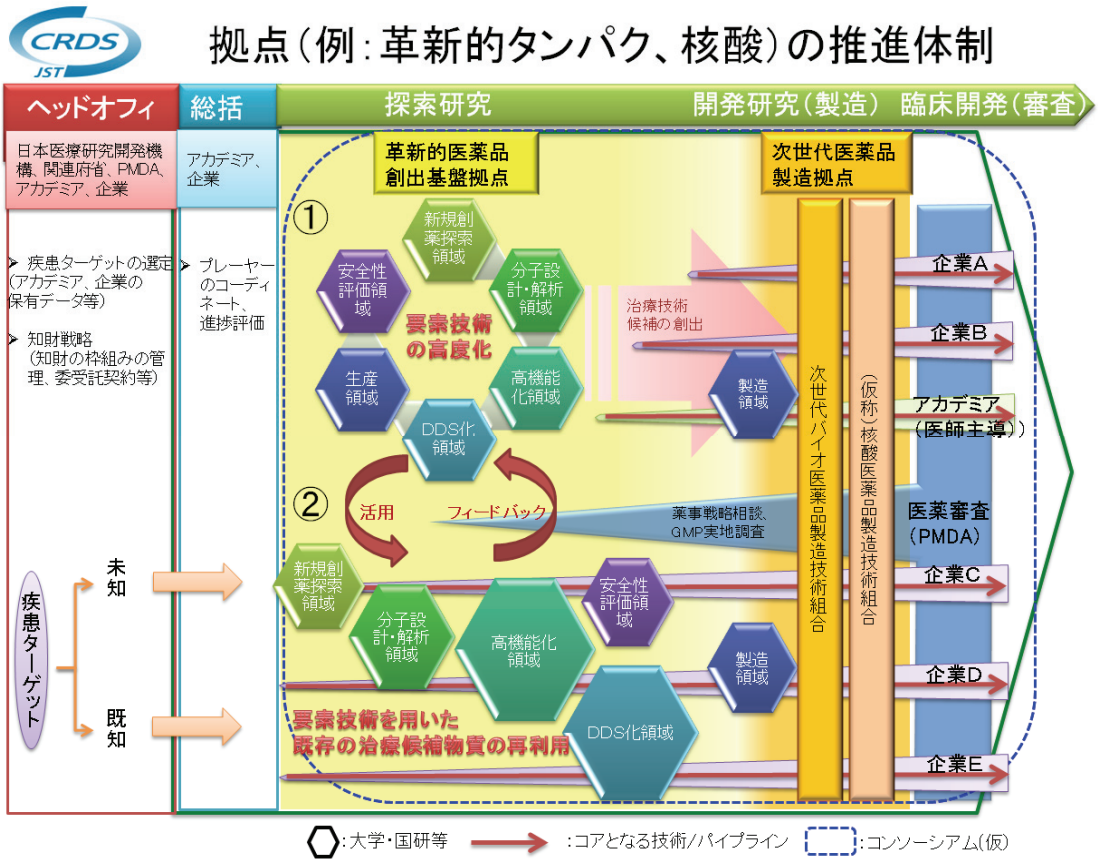


図 3. 革新的バイオ医薬品開発に向けた我が国の拠点推進体制

目　　次

Executive Summary

第１章　検討概要・・・

３－３．セッションⅡ　基礎技術の研究開発動向 ・・・

４－４－４．高機能化技術／人工アミノ酸を用いた抗体、タンパク質-薬物複合体の生産技術
＜坂本健作　チームリーダー：(独) 理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター＞・・127
４－４－５．DDS 化技術／ペプチド付与による細胞膜透過技術
＜二木史朗　教授：京都大学化学研究所生体機能設計化学研究領域＞・・・・・・132
４－４－６．生産制御技術/次世代抗体、タンパク質生産技術
＜大政健史　教授：徳島大学大学院　ソシオテクノサイエンス研究部＞・・・・139
４－５．セッションⅣ　次世代医薬拠点（核酸医薬）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・149
４－５－１．分子設計技術／人工核酸デザイン技術
＜松田彰　教授：北海道大学大学院薬学研究院創薬科学部門創薬化学分野＞・・149
４－５－２．分子設計技術／人工核酸デザイン技術
＜杉山弘　教授：京都大学大学院理学研究科化学専攻＞・・・・・・・・・・・・・・・・・157
４－５－３．高機能化技術／核酸修飾技術
＜関根光雄　教授：東京工業大学大学院生命理工学研究科＞・・・・・・・・・・・・・163
４－５－４．高機能化技術／核酸修飾技術
＜小比賀聡　教授：大阪大学大学院薬学研究科＞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・168
４－５－５．DDS 化技術／薬物輸送システムの開発
＜西山伸宏　教授＜東京工業大学資源化学研究所高分子材料部門＞・・・・・・・・175
４－５－６．DDS 化技術／薬物輸送システムの開発
＜原島秀吉　教授：北海道大学大学院薬学研究院薬剤分子設計学研究室＞・・180
４－６．セッションⅤ　次世代医薬拠点（安全性評価技術）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・188
４－６－１．次世代バイオ医薬品における安全性評価技術
＜川崎ナナ　部長：国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部＞・・・・・・・・・・・・・188
４－７．企業の視点・・・192
４－７－１．企業がアカデミアに求める革新的基盤技術
＜坂田恒昭　部門長：塩野義製薬株式会社イノベーションデザイン部＞・・・・192
４－７－２．企業がアカデミアに求める革新的基盤技術
＜木村廣道　特任教授：東京大学大学院薬学系研究科＞・・・・・・・・・・・・・・・・198
４－８．総合討論・・・204
４－９．要点整理・・211

第５章　考察・・212

第６章　革新的バイオ医薬品の実現に向けた研究戦略・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・220

参考資料・・229

謝辞・・236

第１章　検討概要

１－１．趣旨説明

独立行政法人科学技術振興機構（JST）研究開発センター（CRDS）は、「社会ニーズを充足し、社会ビジョンを実現する科学技術の有効な発展に貢献する」ことを目的として、科学技術の全分野を対象にして、政府への戦略提言を行っている。具体的には、特定の科学技術分野全体を俯瞰し、議論の場を形成した上で重要テーマなどの系統的な抽出、研究開発状況や技術レベルの国内外比較を行ない、それらを踏まえた戦略提言を作成し公表している。

平成 25 年度、JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニットでは「平成 24 年度ライフサイエンス分野俯瞰ワークショップ」で集約された重要領域の中から「バイオ医薬品」を選定し、我が国において今後推進すべき領域を科学技術の立場から俯瞰を行ない、国として推進すべき研究開発戦略の策定を目指した。

WS の目的は、JST-CRDS が収集した情報（有識者インタビュー、文献調査、学会等の参加）に基づき検討を進めている「バイオ医薬品分野における我が国がとるべき方策」の妥当性の検証と、優先的に実施すべき具体的方策の抽出に資する情報収集及び議論の実施である。また、3 回の WS では、今後我が国でバイオ医薬品開発を進める上での「現状認識・課題」、「革新的技術」、「拠点形成」に関する最新情報収集ならびに議論の場として位置付けている。3 回のワークショップは以下の構成となっており、それぞれのセッションで以下の成果が得られることを期待した。

＜第２章＞

（平成 25 年 2 月 13 日開催）現状のバイオ医薬品（主に抗体医薬）を中心とした俯瞰、問題認識について議論

＜第３章＞

（平成 25 年 7 月 18 日開催）革新的バイオ医薬品開発の為の『基盤技術』の俯瞰、問題認識。

＜第４章＞

（平成 25 年 12 月 19 日開催）革新的バイオ医薬品開発を推進する上で特に取り組むべき『革新的基盤技術』、『拠点』創りを目指した議論。

以下、セッション毎に発表と討論をまとめ、最後に JST-CRDS としての考察および革新的バイオ医薬品の実現に向けた研究開発戦略について記載する。

第２章　バイオ医薬品製造技術などに関する戦略検討会での議論

２－１．趣旨説明

JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニットでは、ライフサイエンス・臨床医学分野に関する網羅的な情報収集を目的とし、ライフイノベーション、及びグリーンイノベーションと強く関連する研究開発分野について、“俯瞰”調査活動を行っている。平成 24 年度の俯瞰活動において、バイオ医薬品領域での「新たな治療技術の創出」、「バイオ医薬品の開発の効率化」といった戦略検討の必要性が支持された。

俯瞰調査活動から抽出された重要テーマの 1 つである「バイオ医薬品」について更なる検討が必要と考え、更なる深堀調査を実施することとした。その一環として、「バイオ医薬品製造技術などに関する戦略検討会」を開催するに至った（平成 25 年 2 月 13 日開催）。

本 WS では、バイオ医薬品（主に抗体医薬）に関連する産官学の関係する有識者にお集まりいただき、議論することで、現状のバイオ医薬品に関する研究開発（製造技術、新規シーズ、改変技術等）の現状、ボトルネック、我が国の強みと弱み、新たな動向等の把握を行なうとともに、それらを踏まえた今後の進むべき方向性についても、議論を通じて見出すことを目指した。

２－２．バイオ医薬品と関連する各研究分野の現状、課題、我が国が取組むべき戦略

２－２－１．探索的研究 ～バイオ医薬品の基礎・基盤的研究～
＜清水典明　教授：広島大学大学院生物圏科学研究科　生物機能開発学専攻＞

私は大学院生の時にインターフェロンをやったり、その後、製薬会社で組み換えタンパク質医薬品に関係したり、それから大学に戻ってきてから、遺伝子増幅の機構とか、染色体外遺伝因子の細胞内動態、排出など、全くの基礎生物学をやってきたつもりだった。非常に独創的なことをやってきたつもりでいたが、その中から IR/MAR 遺伝子増幅法という独自の遺伝子増幅を見つけて、それで JST から色々と支援を頂き、タンパク質生産に結び付いてきた。ベーシックな立場から最近ここ数年、生物工学の分野に大分接点を持ってきたので、全体を俯瞰的にお話させて頂く（図 2-1-1-1）。

『知恵蔵』などを見ると、バイオ医薬品の定義として四つあり、タンパク質性医薬品、遺伝子組み換え、細胞性治療薬、核酸医薬である。今この会で専ら焦点を当てようとしているのは、私の解釈では最初のタンパク質性医薬品で、これは市場規模が圧倒的に大きく、日本が後手に回っているという理由から、今ここで相手にしようとしている(図 2-2-1-2)。

JST から頂いた私のお題は、基礎・基盤的なシーズ創出に当たる研究にはどういったものが含まれるのかということであるが、そういうものの中でタンパク質性医薬品に関して言えば大きく三つに分類できる。一つは、新規なタンパク質性医薬品、2 番目はそれを改変する技術、3 番目はそれを製造する技術である。1 番目の新規なタンパク質性医薬品に関しては、抗体薬、ホルモン、サイトカイン薬、酵素といったものであったりするが、これは医学、薬学領域の問題で、ここではこれ以上取り上げる必要はないと思う。2 番目のタンパク質性医薬品を改変する技術は、プロテインデザインの問題で、津本先生がこの後、お話をされることになっている。これには、抗体断片、標識抗体等、体内に導入したときのタンパク質性医薬品の有効性を増すためのいろいろなプロテインデザインの問題がある（図 2-2-1-3）。

どのような研究が含まれるのかということで分類した 3 番目には、製造技術がある。製造技術を本当にベーシックな話から整理していくと、大腸菌、酵母、動物、植物、蚕での発現、昆虫細胞での発現、無細胞系での発現、色々あるが、現在主流で、今後も当分主流であり続けるのは動物細胞での発現である。これは人体に医薬品として投与するときの抗原性の問題、安全性の問題。それから医薬品申請上の問題、このような問題から、動物細胞で発現させることが今のところは主流で、今後も当分続くと考えて良いと思う（図 2-2-1-4）。

動物細胞を用いた製造に関して、基礎・基盤的なシーズ創出に当たる研究には非常に多様な一連のものが含まれてくる。ベクター構築の問題や、宿主細胞の育種については、分泌系、糖鎖付加系、アポトーシス耐性のもの、等々、いろいろな細胞機能を都合のいいように変えていくという問題がある。それから細胞の培養の技術や、培地の問題は、両方とも非常に大事な問題で、細胞を健康な状態で高密度に培養するテクニック無しには、タンパク質性医薬品の製造はあり得ない。それから、精製、製剤も非常に特化した大事な問題になっている。上流に行けば行くほど細胞生物学、分子生物学の領域、下流に行けば工学、薬学が問題になる。先ほどのお話にもあったように、こういった雑多なものの全体の連携が非常に大事になってくる。個別にはいい例がぽつぽつとあるが、全体の連携の中でさらに個別にいろいろな

改良の余地がある。その中で生産性、品質、再現性、安定性、迅速性、汎用性、容易性、独自性といったいろいろな目標をクリアしていかないと、海外特許によらない高レベルな独自技術の開発には結び付かない。これからは、このようないろいろな分野のものを総合的に、それぞれの良いものを結び付けることが必要になる（図 2-2-1-5）。

2 番目に私に与えられたお題は、ボトルネックの問題である。これは先ほどからも出ているが、タンパク質性医薬品への出遅れという問題である。これには、ベンチャー創出支援の弱さということはやはりあると思う。日本はアメリカに比べて圧倒的にベンチャーが弱い立場にあり、それはベンチャーキャピタルの問題や支援体制の問題があると思う。ほかにも、継続的な研究支援がやはり日本の場合、問題になるのではないかと私は感じている。それから、生物工学の分野での研究申請では、厚労省でもない、農水省でもないとよく言われる。厚労省に持っていくと「おまえ、これは医学薬学でない、ちょっと違うだろう」と言われるし、農水省に持っていくと、「それは農水か、水産、畜産か」ということを言われてしまう。それが JST に期待するものが大きい訳である（図 2-2-1-6）。

次に、どの分野に我が国の強みがあるのかという問題である。韓国、中国、インドといった新興国が抗体医薬の製造に関して急速に追い上げてきている。一方で我が国は製造技術に関して後れを取っており、欧米に対して追い付いていかないといけない。追い付いていかなければいけない一方で、追い上げられてくるという状態にある。だけど強みということに関しては、圧倒的に基礎研究の層の厚さと質の高さは胸を張れると思う。これは欧米にもちろん匹敵するし、韓国、中国に対して圧倒的に有利である。このようなものの応用への連携を効率化すれば、層の厚さと質の高さのメリットを広げられると思う（図 2-2-1-7）。

3 番目のお題は、飛び抜けた研究のシーズが日本にはあるかということである。独創的な飛び抜けた研究のシーズとは、まだ発掘されてないものをどうやって発掘するのかということになると思うが、まだ見つかってないものを見つけていくことは非常に難しいことだと思う。しかし、独創的なものを追い求めるからには、基盤研究の広さ、厚さを増して、その中から自然発生的に生じた独創的で飛び抜けた研究を拾っていくということ、それしかないと考えている。独創性を求める際にそれ以外のことはあり得ないと思う。手前みそで非常に申し訳ないが、私自身の話で、IR/MAR 遺伝子増幅法による抗体医薬の生産に関しては、明らかに我が国の独自技術である。これは全くの基礎研究から出てきた話で、JST から支援を頂き、卓越性が証明できたと思っている（図 2-2-1-8）。

最後のお題は、我が国が推進すべきと考える研究開発の方向性である。これは今のまとめに近い内容であるが、独創的で飛び抜けたシーズの探索と育成ということに関しては、探して掘り起こす採集型だけではなくて、やはり広く肥料を与えて長期間じっくり育てる農耕型の研究助成が必要だと思う。その中で、採集型、農耕型を統合した上で、今のような抗体タンパク質医薬品の製造は、目的志向型のプロジェクト研究である。この場合には、先ほども出てきたが採集型、農耕型を統合した高度なマネジメント体制がますます重要である。色々な分野のものについて、採集型、農耕型の研究助成をしながらマネジメントして統合していくことが大事だと思う。

農水省と厚労省の合間にあるような生物工学分野の研究に関して、継続的な研究支援をお願いしたい。そのようなことによって、本当に海外に依存しない技術体系の自立が可能になると考えている（図 2-2-1-9）。

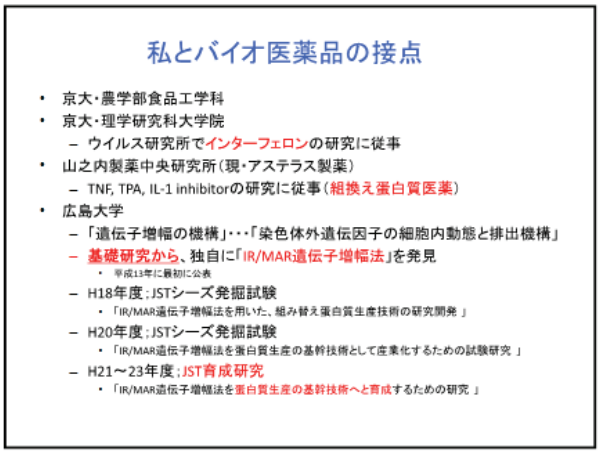


図 2-2-1-1

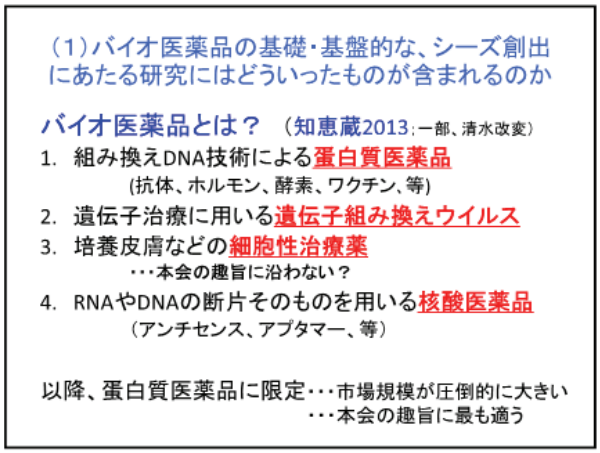


図 2-2-1-2

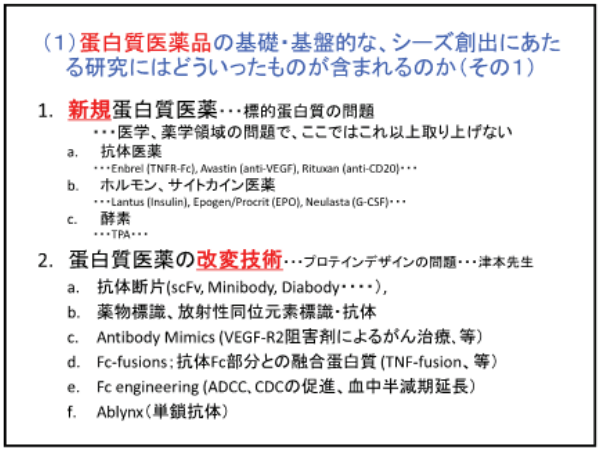


図 2-2-1-3

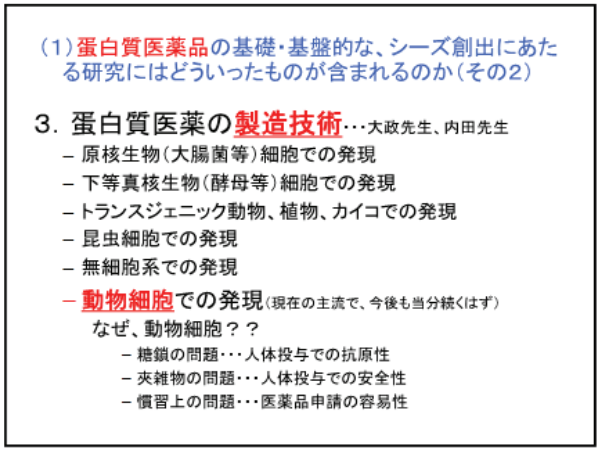


図 2-2-1-4

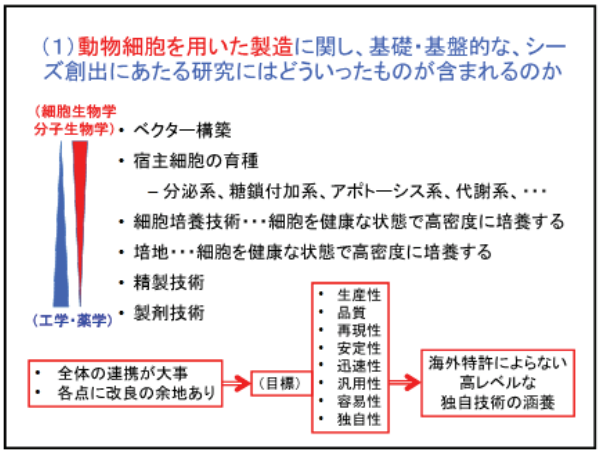


図 2-2-1-5

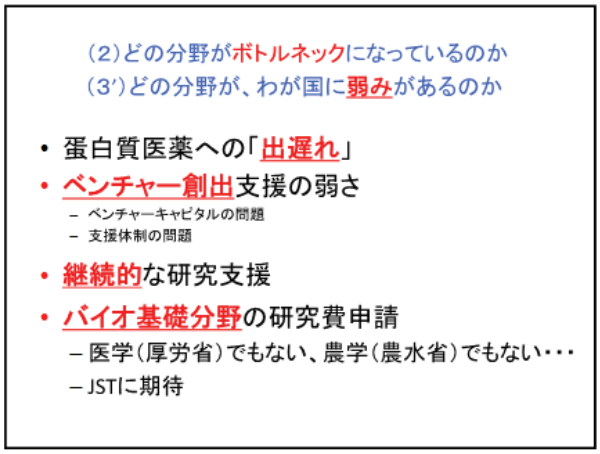


図 2-2-1-6

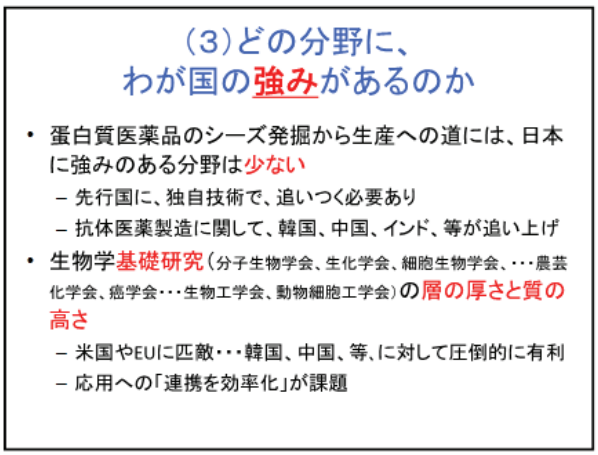


図 2-2-1-7

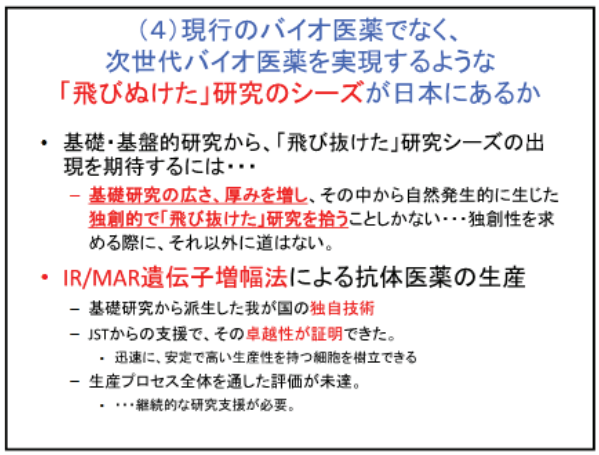


図 2-2-1-8

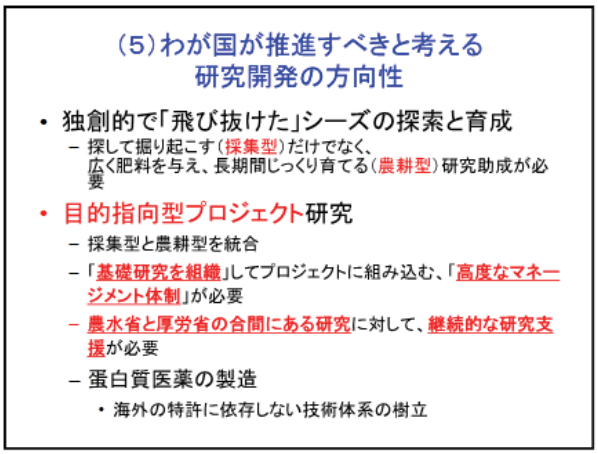


図 2-2-1-9

探索的研究　～バイオ医薬品の基礎・基盤的研究～
＜松浦善治　教授：大阪大学微生物病研究所分子ウイルス分野＞
指定コメント

アンメット・メディカル・ニーズの高い疾患としては、B型肝炎、C型肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、腎疾患、糖尿病、そしてアルツハイマー病等があげられる。また、感染症対策としてはやはりワクチン開発が大きなテーマである。これに関しては、CRDS で一度お話があったと思う。特に SARS(重症急性呼吸器症候群)のアウトブレークが与えた世界経済への打撃の大きさから、感染症の重要性が再認識させられた。今後は、エボラ出血熱、ラッサ熱、高病原性インフルエンザ等の致死性の高い感染症や、世界で最も大きな感染症であるマラリアはもとより、過去の感染症と思われていた結核が日本でも大きな問題になっており、これらの感染症に対して防御手段を準備しなくてはならない。現在は抗体医薬が主流であるが、これからは DNA ワクチンや、アンチセンス RNA の一種で特異性と安定性が高く、毒性の低い Locked Nucleic Acid(LNA)の開発が重要であると思われる。実際、C型肝炎ウイ

ルスの複製に重要なマイクロ RNA に対する LNA は非常に高い治療成績を示している。また、ウイルスベクターの開発も日本の得意分野の一つだと思われる。どうして日本では有望なシーズが育たないかというと、やはり資金不足が一番の問題であると思われる。日本国政府がライフサイエンス分野へ支出する研究費は米国の 5 分の 1 しかなく、企業の研究費も米国 3 分の 1 から 4 分の 1 程度である。また、バイオ医薬品の開発にはベンチャー企業の育成が重要であるが、それも減少傾向にある。そこで、バイオベンチャーの育成と基礎研究費を支援するとともに、次世代を担う学生を育てるための枠組みの構築と、優秀な留学生の積極的な取り込みが重要である。また、清水先生も述べられていたように、我が国の施策としては、基礎研究分野を手厚く育成し、その中から独創的な研究を拾い上げる地道な取り組みしかないと思われる（図 2-2-1-10）。

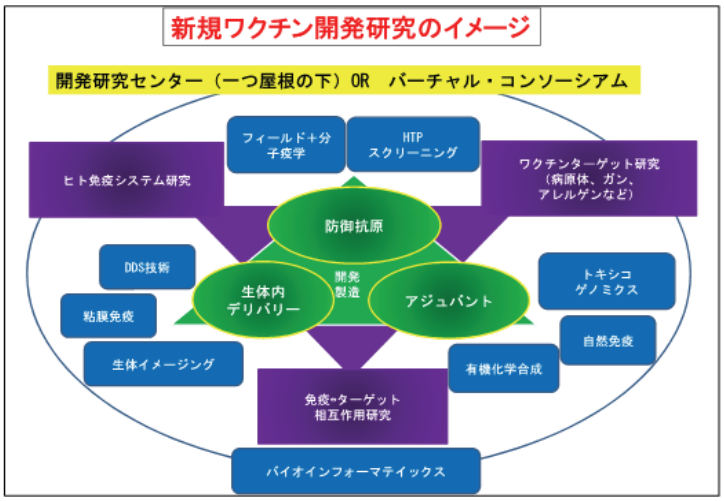


図 2-2-1-10

２－２－２．応用化研究　～主にタンパク、抗体工学～
＜津本浩平　教授：東京大学医科学研究所疾患プロテオミクスラボラトリー＞

バイオ医薬には周辺技術が非常に大事だということを強く感じている。特に要素技術の塊であり、生産技術、特に化学の領域でブレークスルーが起こってくるような雰囲気がある。もう一つは常に議論されるところで、先発品をやるか後発品をやるかということで、薬に関して本当に後発品が存在するのかということもこの後話が出てくる。あと、ターゲットを治療薬にするのか診断薬にするのか。これも非常に大きな問題で、診断薬に対する要請が非常に高まっているということも挙げられる(図 2-2-2-1)。

まず全体俯瞰であるが、応用科学、工学という意味で要請されるのは、高機能化、多機能化、小分子化、物性、あとプロセスの設計になる（図 2-2-2-2)。

次世代、改変抗体で行われるべき事について、現状では ADCC、アゴニスト・アンタゴニスト活性を利用することを望まれるが、現場では低分子抗体、機能性抗体、あるいは PK を制御する事が実際に行われている。それを踏まえて、さらに合理的なデザインで分子因子を作る事が求められている（図 2-2-2-3)。

実際に要素技術については､実は各論はかなり進んでいるというのが私自身の理解である。多機能抗体は、おおよそコンセプトは出ている状態で、大事なことは物性、あるいは生産技術のクロストークが逆に開発を加速することは自信を持って述べたい｡デザインに関しても、相互作用、物性そのもののファンダメンタルがようやく分かってきた。これも本当にごく最近だと思うが、実はその中から出てきているのが、計算機を使った本格的な、動力学的なエネルギー計算がようやくできるようになったと思われる（図 2-2-2-4)。

ハンドリングに関しても物性研究が非常に重要だということで、これは戦略的にいわれていることだが、アナフィラキシーショックの関連、もう一つは糖鎖制御が非常に重要になっており、実際は私が理解する限り、FDA でさえこれに関して明確な結論は持っていないと思われる。もう一つは、抗体の管理に関しては、溶媒性の技術、高度化させていくことに関して確実に進展している｡これは抗体工学の人が行っていることだが､抗体の遺伝子を操作し、色々な低分子形態は原理的には作ることが可能である（図 2-2-2-5)。

その機能面に関しての戦略をまとめて示す｡認識状況を変えるもの､フルに修飾するもの、HC を中心にコンジュゲーションするもの、N-結合型糖鎖の整備等々がある（図 2-2-2-6)。

物性面に関しての戦略をここに示す。機能面と同様、特にこれはサブプラスでの変化があるが、IgG、gG2 の問題、ADCC を使うか使わないかということで物性の研究も変わってくる（図 2-2-2-7)。

もう一つ大事な事だが、一般的な医薬品はそれほど高濃度にする必要はない。抗体は実はコンセプトが全く違い、多くの場合、高濃度にしなければいけない。そこには、会合凝集体の問題が出てくる。サイトカインに関してはかなり薄くできている。そこに本質的な問題がある。その中で出てきたのがサブミクロンの粒子が免疫原性を示すので、検出の必要性が求められる。これは生産プロセスのところでも重要になってくるが、もちろん我々物性研究をしている者にとっても非常に重要で、ここも戦略的研究開発が米国中心に行われていると思われる。これに対して、特に動的なデザイン、溶液のハンドリング技術をさらに整理する必要がある（図 2-2-2-8)。

ボトルネックだが、今述べてきたように、要素技術は確実に整理されつつある。しかしながら、実は一番大きなことは、戦略的な結合ができていないということにある。せっかくやっても全部海外のものを使っているという状況である。あと、物性機能、プロセス設計と製品のクロストークが今までできてなかったことも要因として挙げられる（図 2-2-2-9、図 2-2-2-10)。

我が国の強み、とびぬけたシーズについて、ここに示す。我が国の各々の要素技術は確実に整理されており、強みは増しているという理解である。だが、実際には有機的に結び付きを加速できる戦略的拠点が無いと、これら要素技術は有効に使えないのではないかと強く感じており、それらを戦略的に結び付けたいと強く感じている（図 2-2-2-11、図 2-2-2-12)。

バイオ医薬：実は周辺技術が重要

- バイオ医薬開発はたくさんの要素技術の塊
- 特に生産技術：培養、分離精製、貯蔵、等
- あらゆるステップに必要な化学：ニッチ領域
- 医療イノベーション：箱を見るか、中身を見るか、という考え方
- 先発か後発か
- 治療薬か診断薬か

図 2-2-2-1

（1）バイオ医薬品の応用化にあたる研究にどういったものが含まれるのかの全体俯瞰

- 高機能化：親和性向上、薬効向上等
- 多機能化：toxin-conjugation, enzyme-conjugation, RI-conjugation、バイスペシフィック化等
- 小分子化：DDS、高浸潤性等
- 物性改良：安定化（PK、熱、化学、物理）
- 精製系改良：収量向上、プロセス設計

図 2-2-2-2

次世代抗体：多機能抗体医薬の分子デザイン

- 第1世代：抗体依存細胞障害（ADCC）、アゴニスト・アンタゴニスト活性の利用
- 第2世代：目的に応じた改変抗体の利用
  - 低分子抗体：癌組織等への移行性を自在に
  - 機能性抗体：Drug, RI等のDelivery
  - 分子量や融合させる分子の特性を工夫：体内動態を自在に制御
- 第3世代：目的に応じた分子認識能のデザイン
  - 合理的なデザイン

ターゲットに限りがあること、安全性等から、現時点ではバイオシミラー、バイオベター、バイオスペリアが好まれる

図 2-2-2-3

抗体、蛋白質はどこまで工学できたか

要素技術は着実に進展している、しかし・・・

•Multi-Functional Antibody
多機能賦与が可能になってきている
機能・物性のクロストークが医薬品開発を加速する

•Antibody Design
相互作用、物性のFundamentalsが明らかに
溶媒の挙動も含めたエネルギー計算の重要性

•Protein Manipulation
物性研究なしの抗体薬開発はありえない
会合凝集形成検出、糖鎖制御・解析が重要
リフォールディング技術の高度化

6

図 2-2-2-4

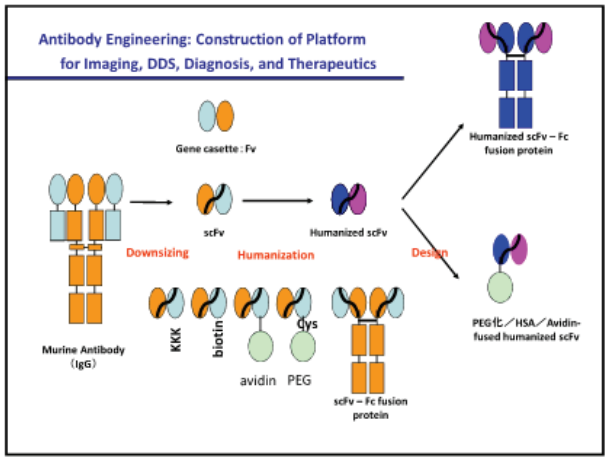


図 2-2-2-5

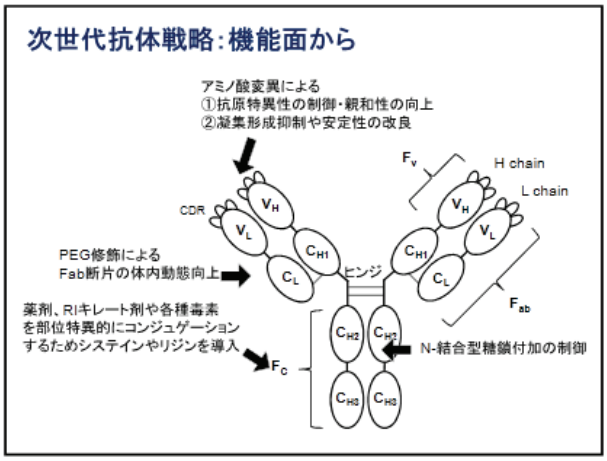


図 2-2-2-6

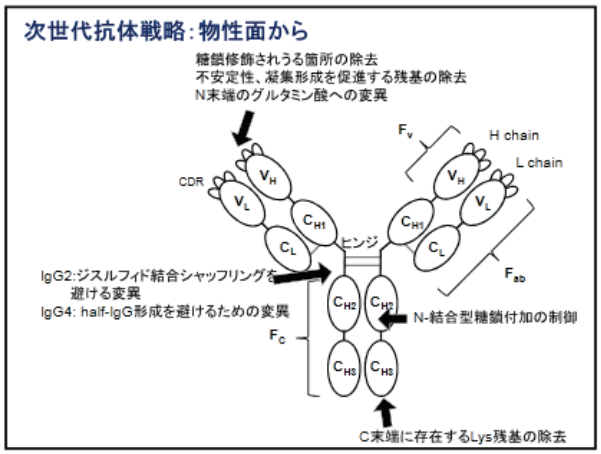


図 2-2-2-7

会合凝集体の検出と抑制が必須

- 免疫原性を示しうるサブミクロン粒子
- 会合体量を評価する方法が1種類ではあり得ない。方法間のクロスバリデーションが必要。
- 溶液マニピュレーション技術の開発が急務。
- 分子動力学による動的デザインが重要。

- 超高濃度製剤中の会合体評価？
- 会合凝集体がどのようにプロダクトの安全性と効能に影響を及ぼすか

図 2-2-2-8

（2）ボトルネック

- 要素技術は着実に整備されつつある。問題はその戦略的結合にある。
- 溶媒効果を含めた分子動力学（MD）の整備
- 日の丸製品の少なさ
- 物性と機能のクロストーク、プロセス設計と製品のクロストーク
- 抗体分子種に強く依存する各論であること

図 2-2-2-9

（3）本国の強み（4）とびぬけたシーズ

- MD：
- 分子設計：
- dsAb（ドメイン抗体）：
- bsAb（バイスペシフィック抗体）：
- 各種ディスプレイ：
- Refolding：
- 糖鎖制御：
- 精製リガンド：
- 分析、特にSEC：

図 2-2-2-10

（3）本国の強み（4）とびぬけたシーズ

- MD：安定性向上の合理的設計
- 分子設計：親和性向上の合理的設計
- dsAb（ドメイン抗体）：小分子化
- bsAb（バイスペシフィック抗体）：多機能化
- 各種ディスプレイ：高機能化
- Refolding：溶媒制御
- 糖鎖制御：PK、ADCCに重要
- 精製リガンド：高効率精製、プロセス設計
- 分析、特にSEC：会合凝集検出、品質管理

図 2-2-2-11

（3）本国の強み（4）とびぬけたシーズ

要素技術は強みを増しつつある、しかし・・・

- MD：東大先端研、医科研
- 分子設計：東大医科研、アステラス、阪大蛋白研
- dsAb：産総研（関西）
- bsAb：東北大、東大先端研、医科研等
- 各種ディスプレイ
- Refolding：味の素、東大医科研、九大薬
- 糖鎖制御：産総研（つくば）、KHK
- 精製リガンド：東ソー、産総研（つくば）
- 分析、特にSEC：東ソー

図 2-2-2-12

応用化研究 ～主にタンパク、抗体工学～
＜浅野竜太郎　准教授：東北大学大学院工学研究科バイオ工学専攻＞
指定コメント

バイオ医薬品の中で、実用化という意味ではタンパク質製剤が抗体を含めて一番難しい部類に入るのではないかと考えている。私達の研究室では、二重特異性抗体を色々な観点から改変しているが、我々のスタンスとしては、これらが何かすごい構造を持っているというよりも、ベスト・イン・クラスを目指すような研究を行っている。それに対して欧米の取り組みというのは、少しでも新しい構造を開発して、そこで包括的な特許を取ってベンチャーを設立するというものである。そういうところに我が国との大きな違いがある。ただ、私達の経験からすると、タンパク質は少し種類を変えただけでも、物性や活性にかなり変化が見られる。そうすると、どちらのスタンスであっても、結局は個々のシーズにある程度特化して何とか実用化に向けて進めていかなければならない。私達は我々のシーズを実用化するための最適化を目的に、現在予算を頂いて、色々な観点から改変している。確かに活性は 10 倍、100 倍と上がっていき、特許も申請し、企業の連携も少し生まれているが、1 つの問題点としては､そこでどれだけ頑張ってもなかなかその後に続くような道筋が立たないことである。私が提案したいのは、有識者会議等でシーズに関する評価、評定を行ってもらえる制度の設立である。これは活性が基本的に駄目だ、あるいは活性は良いけれどもこの活性だったら収量はこれぐらい必要、あるいはこの物性では現状では絶対に駄目だというような評価をしてもらって、さらに先ほど津本先生のお話にあったように、有機的連携として、この点が駄目ならこの先生と連携したほうがいいのではないか､別の点だと別の先生を紹介していただく、そのようにして評価に答えていって、無事お墨付きをいただいたのなら、その後、製造や連携、臨床にかかわる予算は別途だとしても、ここでのお墨付きがあれば、流れに乗っていくような制度ができるとストレスがなくなり、大学等での開発の意欲が湧く。

つまりここの会議で､「これはあと 2 倍活性が上がれば物になりそうだ」と言われたのであれば、そこにすごく特化して研究を進められるのではないかと、そういった制度がぜひともできてほしいと考えている（図 2-2-2-13)。

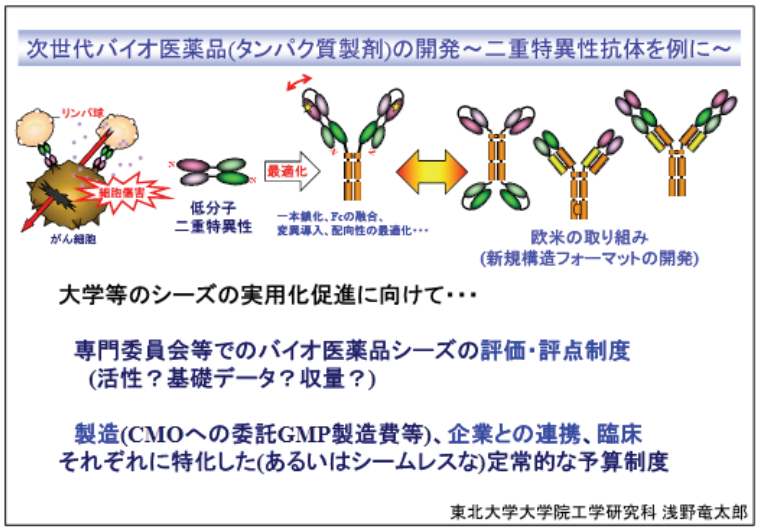


図 2-2-2-13

応用化研究 ～主にタンパク、抗体工学～
＜石井健　プロジェクトリーダー：（独）医薬基盤研究所＞
指定コメント

これまでの発表の中で基礎学問のChemistryとManufacturing and Control(CMC)が抗体の製造技術では非常にボトルネックであろうということは理解した。しかし、抗体というのはまさに免疫学のシーズから生まれた物質で、抗体を作るのは現在では工場だが、もともとは人が作れる。そう考えると、ワクチンはもともと抗体薬を作れる抗体生産工場、つまりヒトにワクチンを作らせるようにする医療技術といえよう。抗体を作らせるようにするためのワクチン製剤というところで、今回のテーマとワクチンが結合できるのではと考えている。このスライドは、抗体医薬がターゲットとされる疾患が多く示されているが、じつはこのリストは、既にワクチンターゲットとしてメガファーマで臨床試験が行われている疾患を集めてきたものである。すなわち、ワクチンのターゲットが感染症の枠を越えていることを示唆しているのである。ワクチンの製造技術も日進月歩であり、抗体医薬の技術同様、既に経験則に基づいた開発は終わりに近づいており、分子レベルの創薬から生体へのターゲット技術など一貫してイノベーションが進んできている（図 2-2-2-14）。

次のポイントは、今回の製造技術というところと同様で、実はワクチンも似た問題を抱えている。ワクチンといった多額の投資が必要、かつ時間がかかる開発はどうすればいいかという答えの一つが、私としてはシーズにお金を投げるのではなく、またシーズを作る人にお金を投げるのはもう終わりで、恐らくベターなのは、シーズから薬を作れる研究者クラスター、つまり専門家の集りに投資するという考えがよろしいかと考えている（図 2-2-2-15）。

図に示すように、ワクチンではこういったクラスターが既に考えられているが、多分抗体薬もかなり近いと思う。すなわち、ターゲット（疾患と分子）が決まれば、その（抗体、ワクチン）製造技術の確立が必須である。製造技術というのはラボレベルではなくて、工場スケールで作れるか、その品質がどれだけ担保できるかというのを重視する。それが可能になった時点で、一体どのようなターゲット集団（疾患の疫学など）と、宿主であるヒト免疫システムの研究（作用機序研究も含む）、DDS などその周辺の技術を同時進行で考えておくことが重要であろう。抗体技術も多分アプリケーションによって変わると思うが、恐らく同じだと考えられる。そういう意味では、恐らくシーズを発掘するのではなく、シーズを発掘できる人を探して、その人が薬を作れるまでのクラスターを作るのでも良いし、作ってあげるだけの投資をしてあげることが恐らく非常に重要なところだと思う。一つ屋根の下と書いているが、多分なかなか難しいので、バーチャル、コンソーシアム形式が現状では妥協点かなと考えている（図 2-2-2-16）。

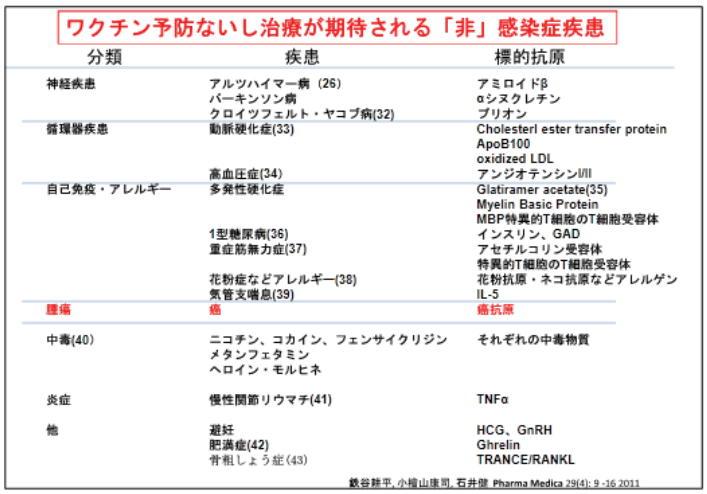


図 2-2-2-14

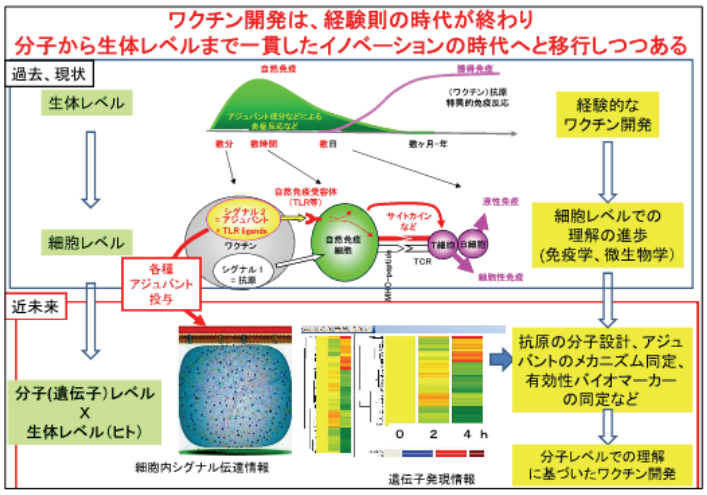


図 2-2-2-15

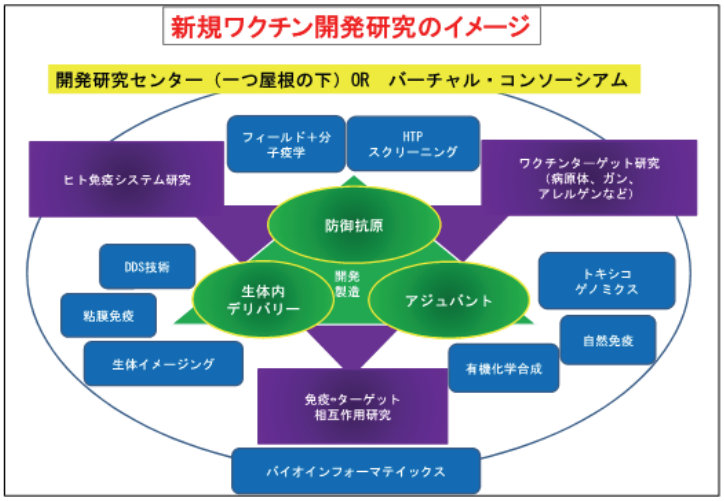


図 2-2-2-16

応用化研究 ～主にタンパク、抗体工学～
＜平林淳　首席研究員：（独）産業技術総合研究所　幹細胞工学研究センター＞
指定コメント

最近、バイオロジー分野の人ではなく、ケミストリーの人が糖鎖関連バイオ医薬品の研究で顕著な成果を出している。昨年、糖タンパク質合成に関する論文が著名誌から 2 報発表された。ひとつが米国、もうひとつがイギリスからだが、いずれも抗体の糖鎖を丸ごと転移して、均一の糖鎖標品を作るというものである。実は、それらの要素技術は日本での発明を利用したものだ。まだ論文レベルではあるが、上手い具合に欧米の研究者によって実用化の手前までを先行されてしまった感がある。しかし、今後の実用化に向けた部分ではまだ多くの課題が残されている。そこでは、我が国が単に諸外国に追い付くだけではなくて、追い抜ける要素が 5 年、10 年後にはあると考えている。糖タンパク医薬品を合成するスキームだが、まず、母体となる糖タンパク質を酵母や哺乳類の細胞で生産し、ここで生じた不均一な糖鎖構造(N-グリカン)をエンドグリコシダーゼにより GlcNAc 一残基を残して取り除く。次に、一定構造をもった N-グリカンを新たにドナーとしてタンパク質 GlcNAc へ転移する為、オキサゾリン誘導体化した N-グリカンを調製し、エンドグリコシダーゼの糖転移活性によって転移を行なう。しかし、酵素の特異性に限界がある為、現状この均一糖鎖含有タンパク質の合成法には、分岐型の糖鎖には適用できないという問題がある。また、本酵素は大きなタンパク質には作用しにくいので、短いペプチド断片として酵素を作用させ、その後に Native Chemical Ligation(NCL) という方法で複数のペプチドを連結させるという手段が講じられる。ただし、その場合でも変性タンパク質のリフォールディングの問題が発生する。しかし、もしこれを IT 創薬の技術を使って低分子化することができれば、この問題も解決できるかもしれない。均一糖鎖をもった糖タンパク質を創出できれば、最終医薬品としての糖タンパク質を作るスキームに繋がる。それ以外にも、現状では、分析法を統一しようとした際に確かな構造の分析標準が無いという問題もある。分析の標準品を作るということは非常に意義があり、事実、そのようなものは今まで無かった。糖鎖が不均一なものを標準品としても結局意味がないのだ。この点は我々のグライコバイオロジクス研究会で分析をする企業さんにいろいろ働き掛けを行っているところである。その先には、勿論レギュレーションの問題が非常に大きいと思うが、糖鎖制御が飛び抜けた医薬品を開発する上でひとつの鍵となっていることは間違いない。

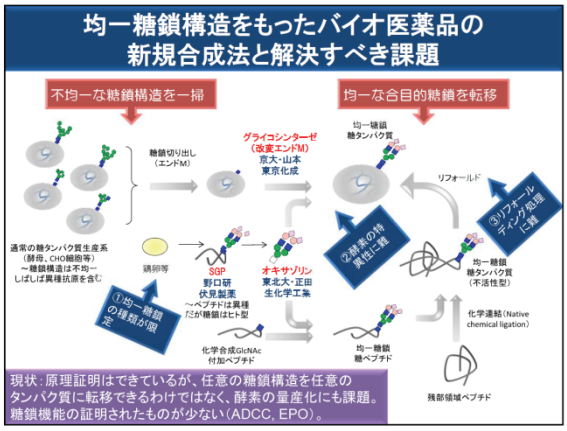


図 2-2-2-17

２－２－３．製造技術～国内外の製造技術の動向～
＜大政健史　教授：徳島大学大学院　ソシオテクノサイエンス研究部＞

動物細胞を使って何かを作るというのは、そもそもまだ歴史が浅い。CHO 細胞は 50 年前に作られていたが、産業応用が盛んにされてきたのは 90 年代位。未解明な点も多いし、オピニオンリーダー的なアカデミアの研究者の方はそんなにはいない。私は修士課程 2 年からなので 25 年ほど動物細胞の物質生産の研究を続けているが、多分ずっとやられている方はそんなに沢山はいないと思う（図 2-2-3-1）。

バイオ医薬品生産に関わる技術俯瞰図をこちらに示す。これはタンパク質性医薬品を中心に記載している。色々な創薬のシーズから始まって、最後の出口としては、バイオ医薬品としてどのようなものが上市されているかということが書いているが、この創薬のシーズから、すぐに出口に行くようなイメージがあると思う。実際には、この図に示される様に創薬のシーズからずっとぐるぐると回って、製造販売に至るまでに、シーズ自身を改良したり、それからもっと設計し直したり、プロセスを作ったり、株を作ったり、培養方法、製造方法、製剤検討、色々なレギュレーションをこなしていく。色々な技術的なものがまとまっているので、これだけプッシュしたら、最終の上市まですぐにいくというものでもない。また、企業に任せておいたら勝手に製造してくれるというものでもない（図 2-2-3-2）。

現在、ある程度はプラットフォーム化が進んできている。例えばタンパク質性医薬品生産の場合、小さいスケールから大きいスケールまでスケールを上げていって、分離精製をしてやって製剤化する。この流れは大体においては共通しているが、それぞれどのような条件でおこなったらよいのか、どのような要素技術があるのか、こういうステップがコストが掛かるのでどんと 1 段でやりたいとか、それぞれの品質管理をどうするか、まだ全然解決してないことが多い（図 2-2-3-3）。

これは神戸大学の加藤名誉教授が書かれた資料に基づいて私が作成したものだが、色々なものをインテグレーションして、融合して、研究して、臨床まで持っていく必要がある。そういう意味では、品質特性も含めて、プロセス、生産、精製を融合する必要がある。こうやって初めて実際に使えるかどうかということが検証できる（図 2-2-3-4）。

抗体生産において CHO が何故よく使われているか、今日はあまり説明しないが、CHO 細胞を用いた抗体生産では 10 グラム/リットル取れるものも出てきている。ただ、作成した株それぞれ性質が異なり、それぞれに対する培養方法の最適化も必要となる。また、スケールアップした際に本当に正しく同じように抗体を生産するのか、この辺りについても検証が必要になる（図 2-2-3-5）。

結構、流れが完成しているように思えるが、実は難しいところがある。単純なタンパク質に関しては、大腸菌では細胞内に蓄積、酵母では分泌によって作られる。大分完成されたものだが、複雑なタンパク質生産は難しい。複雑な糖タンパク質、ウイルス粒子となってくると、動物細胞を用いて糖タンパク質を生産したり、今日は詳しく述べないがワクチン製造用細胞を用いてワクチンやウイルスを生産することになる。こういう複雑なものの生産については、例えば CHO 細胞だと上市の実績は多数であるが、株の構築、培養構築に時間がかかってうまくいかないケースも多々ある。またワクチンに至っては、どういう条件でうまくたくさん作るか、これもまた培養方法等はっきりしていない。すなわち、試行錯誤と経験で系

を構築して行くことが多い。もちろん論理的な部分もあるが。現在のプロセスでは、発現遺伝子の組込みから始まり長期にわたる細胞構築が必要であり、構築して得られる細胞の性質もばらばら、よいものを選抜する必要がある。すなわち、試行錯誤も含めた培養条件、培養方法の選定が必須となっている。さらに、株によって得られる培養の最適条件も異なる。グラム/リットルで生産すると安くなるが、なかなかここまで上手くいかない。すなわち、合理的なデザインが未だできていない。つまり製造に関しては、やはりそういう観点から他のいろいろな技術のとりまとめが必要となると思われる（図 2-2-3-6)。

ここでは、製造方法の確立段階を例に挙げたが、例えば長期間にわたって継代すると、細胞の性質がばらばらになってきて、実はそれぞれの最適性、安定性もだいぶ変わってくる。細胞をずっと培養していると、生産性が下がってくる。これは、染色体の不安定性やエピジェネティックな影響があると思われる。現在、産業レベルで利用できるようにする為のユニバーサルホストを作ることを目指した基礎研究を行っている。こういうものを目的基礎研究と言う（ある目的を持った基礎研究)。基礎研究というのは、大きく 2 つにわかれる。純粋基礎研究は研究者の興味に基づいて自由に行なうものであるが、目的基礎研究はある目的のために行なう基礎研究であり、目的を持って、しかし基本的には分かってないものを調べていく基礎研究である。これが現在のものつくりのバイオテクノロジーに必要な基礎研究である。これは実際には、公的にサポートする必要があると思う（図 2-2-3-7)。

我が国での目的基礎研究はいろいろなものがある。例えば、山口大学の山本修一先生や、神戸大学の名誉教授の加藤先生が研究されているタンパク質分離、クロマトグラフィーの研究である。山本先生はクロマトグラフィーの分離に関するスケールアップの理論の専門家である。先生の研究は世界中の抗体薬生産のクロマトグラフィーのスケールアップに利用されている。Yamamoto model、Yamamoto number という手法であるが、海外ではこの手法の講習会迄も開かれている。津本先生は今日ご紹介されなかったが、世界に先駆けてアルギニンを用いた会合凝集抑制手法を開発された。これも非常に効果がある（図 2-2-3-8)。

今日、清水先生がガン細胞での染色体異常のメカニズムを使い、それを染色体外での高度な遺伝子増幅系に使えるということをご紹介されたが、これも基礎研究から始まった研究である。上平先生が行われている、組換え酵素を作ってやってゲノムの中に直接一つ、二つ、三つ、四つとどんどん逐次的に足していく、そういうこともできる。色々な技術が出てきている（図 2-2-3-9)。我々も、慶應大学と共同研究をおこなっている。もともとは慶應大学がヒトゲノム計画において、浅川先生、清水先生が我が国として非常に貢献されており、ヒトの BAC ライブラリの構築を行った。これを利用して CHO 細胞の BAC ライブラリを作り、CHO 細胞のゲノムとその不安定性について解明している。

今、世界で我々の CHO 細胞の BAC ライブラリが注目されている。現在、次世代シークエンサーを用いたゲノム解析競争が始まっており、アメリカの CHO ゲノムコンソーシアム、ドイツとオーストリア合同のファイザー、ノバルティスが出資したグループ等、いくつかが競争している。それらのところが、今度は染色体安定性とゲノム情報の関係が判らないので、今我々に対して協力依頼を頂いている状況になっている（図 2-2-3-10)。

また、日本には小胞体ストレス応答の研究が盛んである。例えば、京都大学の森先生をはじめ、徳島大学だと親泊先生になるが、色々な疾患に影響するということで、アンフォールデッド・プロテインの蓄積のメカニズムについて世界一流の研究がされている。これらの研

究は実はバイオ医薬品を生産する CHO 細胞についても応用できる。どうして高生産細胞で分泌がさらに促進されることにならず､小胞体ストレスが引き起こされて抑制しているのか、小胞体ストレス応答を回避して生産性をさらに向上させるということが可能となる。すなわち、小胞体ストレス応答に関連する病気のメカニズムを解明することで、実は実生産に応用ができる。シンガポールやイギリスのグループが既に着目して研究をしている。私たちもやっているが、シンガポールのグループは例えば森先生のところから遺伝子を譲り受けて研究を促進している（図 2-2-3-11)。今日、先ほどお話があった平林先生が述べられたような糖タンパク質の糖鎖のモディフィケーションに関するような技術も、実は大きなシーズと思われる。

現在、一番の問題は、株構築と培養、品質管理であり、糖鎖を含めた次世代生産のシーズになる。そういう意味では、次世代シーズに成り得る細胞を作っているし、アインシュタインも述べているように、Engineers create that which has never been、現在無いようなものを作りだしていくことが研究として必要と思われる（図 2-2-3-12、図 2-2-3-13)。

先ほどもちょっと述べたが、教育の重要性を最後に申し上げる。融合研究の必要性は先ほどから皆さんが何度も述べられているとおりだが、特にアジア圏を目指したような教育の研究は、重要である。現在、先駆けてシンガポールがバイオ医薬品の拠点を目指して様々な研究、教育をされている。欧米の製薬会社もシンガポールに注目してプラントを建てる等をしている。そういうことも世界に先駆けてやる必要があると思う（図 2-2-3-14)。

まとめに移る。レギュラトリーサイエンスという言葉は、レギュラトリーの先生方が努力して構築され、定着されてこられた概念と思う。私はプロダクションにもサイエンスが当然必要だと思っている。創薬もさまざまな基盤領域の上にしっかりとしたものが立っているわけだが、物づくりに関しても、使っている細胞、物質、どうしてウイルスが増えるのか、そのような基礎的な研究の上に、ものを効率的に作り、生産物を管理し、さまざまな研究が実行できる、こういうことが必要だと考えている（図 2-2-3-15)。

図 2-2-3-1

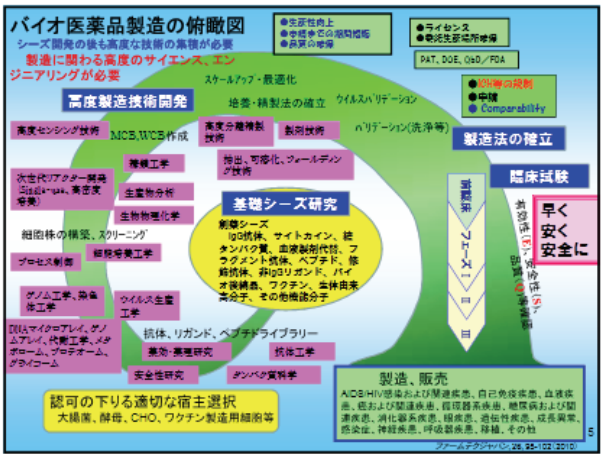


図 2-2-3-2

図 2-2-3-3

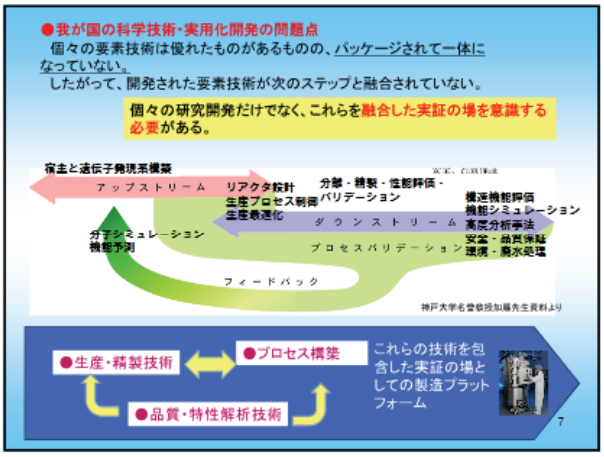


図 2-2-3-4

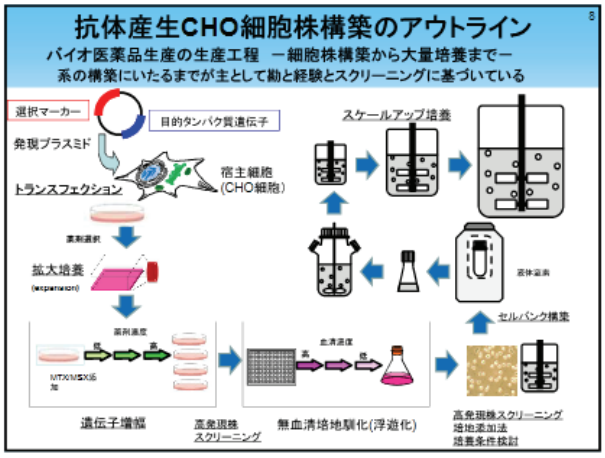


図 2-2-3-5

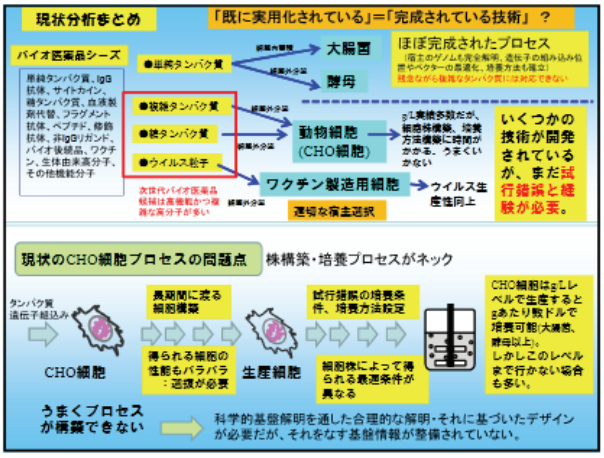


図 2-2-3-6

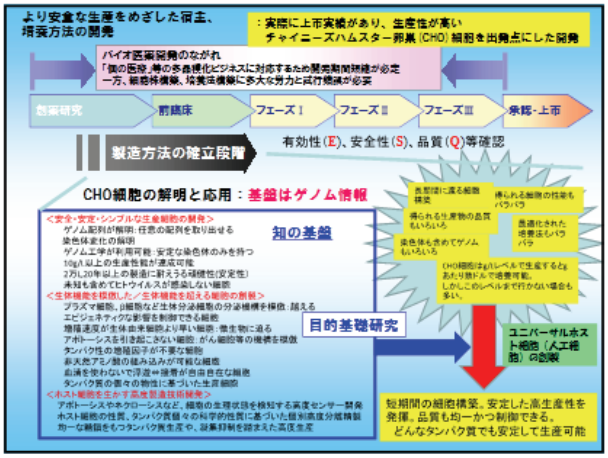


図 2-2-3-7

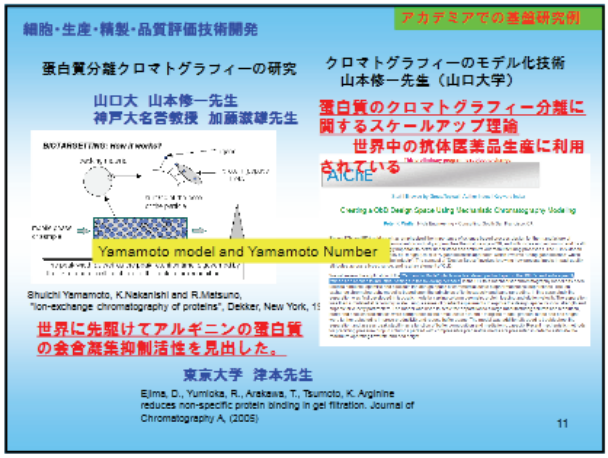


図 2-2-3-8

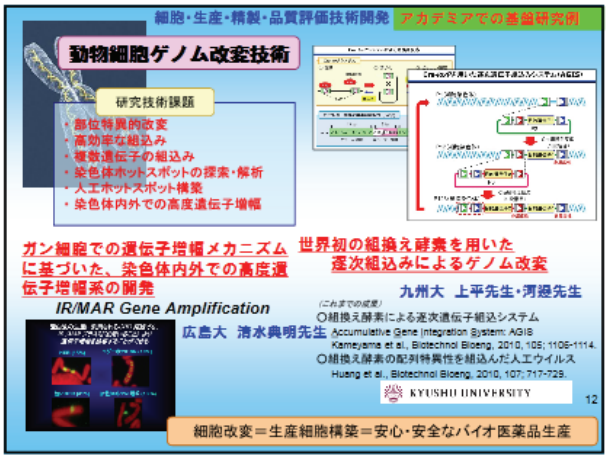


図 2-2-3-9

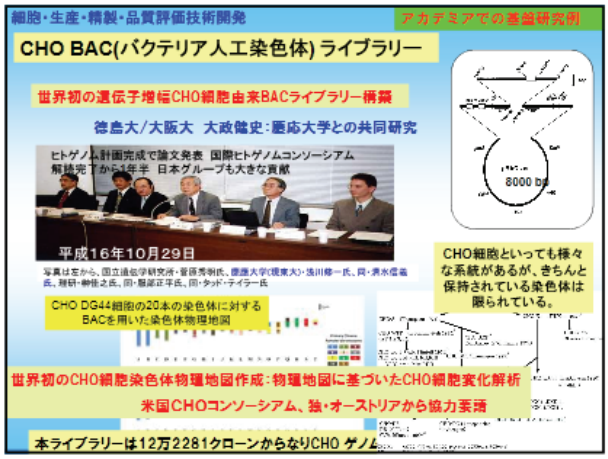


図 2-2-3-10

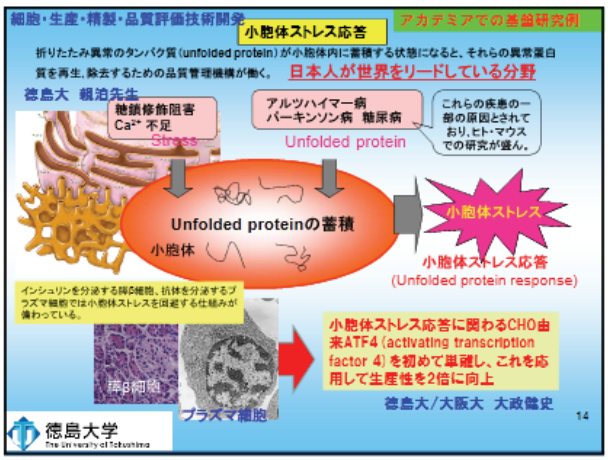


図 2-2-3-11

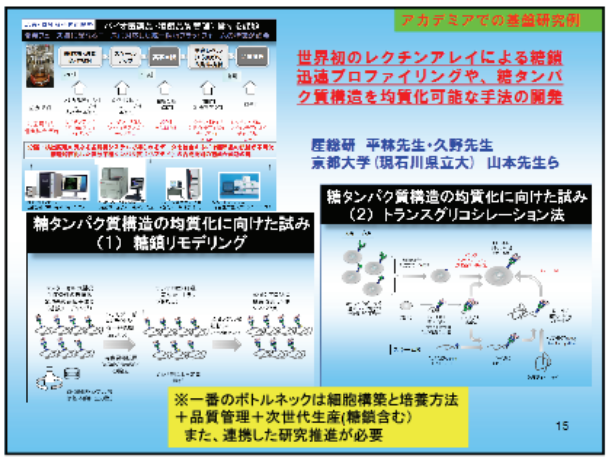


図 2-2-3-12

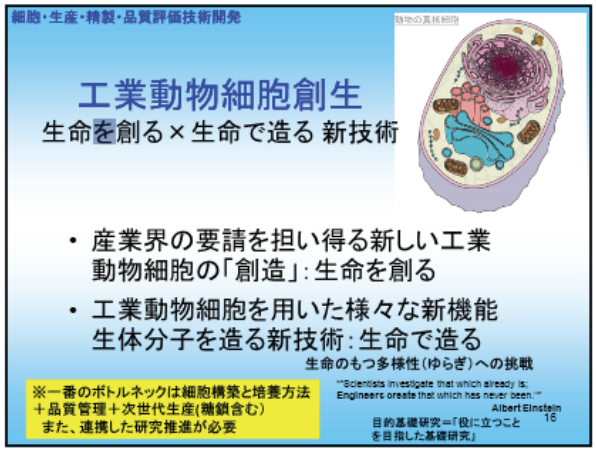


図 2-2-3-13

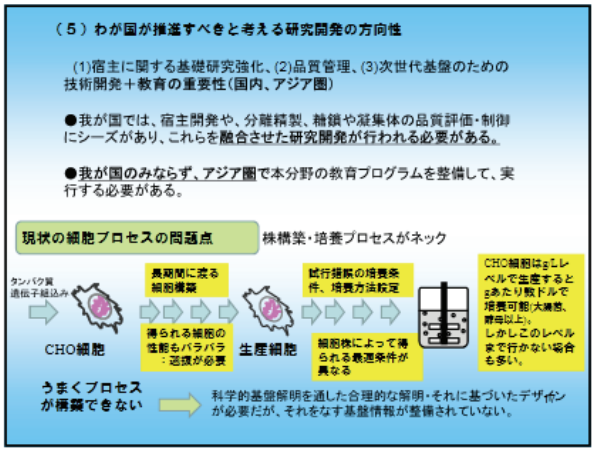


図 2-2-3-14

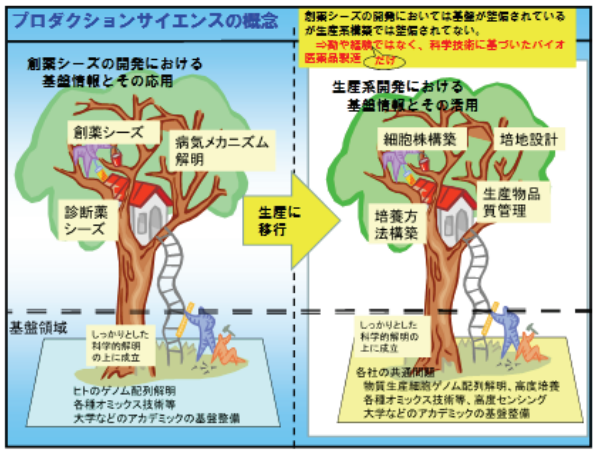


図 2-2-3-15

製造技術～国内外の製造技術の動向～
＜上平正道　教授：九州大学大学院工学研究院化学工学部門＞
指定コメント

製造技術を考える際に、次世代バイオ医薬品としてどのようなものが対象となっているかについてこれまでいろいろと出てきたが、まずもって既存のバイオ医薬品の製造技術として考えなければいけない。製造技術もいろいろな考え方があると思うが、プロセス工学という立場から、ここでは四つにプロセスを分けている。まず遺伝子組換えによって生産細胞を作るところで、細胞構築という技術が必要である。そして、その細胞を使って培養することによって目的の生産物を生産する。これも、これまで GMP に準拠したステンレス製の培養槽を使っているわけだが、最近ではシングルユースに置き変わっていくような状況になっている。その後、生産させたものを分離精製する。代表的にはカラムクロマトグラフィがあるが、プロセス工学的には理論的にもかなり確立された分野になる。ただ、実際に使うとき、スケ

ールアップするときなどにどのようにするかといったことになると、先ほど出てきた山本先生の理論が非常に重要となる。その後、できたものに対して品質管理もしなければいけない、先ほど話にあった糖鎖の分析、効能評価、純度評価がこの辺にあたる。一つ一つの製造技術でプロセスがあるわけだが、これに対してどのような事をやっていかないといけないかについては、まだ検討の余地はあるものと思っている。特にバイオ医薬品の場合だと、要求条件として、ターゲットプロダクトは当然基本的に複雑なものであるから、動物細胞を初めとする細胞を使用することになる。それに見合った有効な生産プラットフォームを開発していかないといけない。基本的にただ一つの遺伝子を入れただけでは生産性が低いので、これをどのように生産性を高くするかというのを技術的に予想しながら改善するかについては生産対象物が出るたびに課題となる事項である。あとターゲットも多様化している。次世代のバイオ医薬品をどのように作るかということになってくると、これまでの抗体医薬でもそれぞれの抗体によって性質も違っているし、これからも色々な抗体が出てくるので、ターゲットが多様化していくということはある。それに対して、迅速、確実に、高生産を達成するような細胞をどのように構築していくか。遺伝子導入技術であったり、ベクターであったり、その辺が技術課題として依然として残っていると思う。あと、そういった細胞を使った高生産のための培養技術には、培地の改良、培養条件の改良もあり、これも基本的に生産細胞によって異なっているため、その都度検討する必要がある。バイオ医薬品の場合、当然だが、安全性を絶対に確保しなければいけない。そのためには、クロマトなど中心とする高度な精製技術、できたプロダクトに対するきちんとした品質評価技術、この辺が要求条件に対して技術課題になってくる。各要素技術を見ると、別にバイオ医薬品といっても新しいものがあるわけではなくて、今までやられている訳である。ただ、それがなかなか日本では、アカデミアの研究でもそうだが、体系化されているわけではない状況なので、共通技術基盤をもっと整備していかないといけないと思っている。そのためにも日本で使えるような有効な共通プラットフォームを構築して、細胞構築から、培養による生産、プロダクトの分離・精製、品質管理まで一体的にできるようなものを構築する必要がある。あと、従来型の細胞ベースにしたプラットフォームももちろんあるが、次世代のバイオ医薬品生産を見通したときの次世代のプラットフォームというのも実際にあり得るわけで、そのための細胞、ベクター、細胞をベースとした培養によって作られるのが基本となると思うが、場合によっては、トランスジェニック個体を使う、あるいは無細胞合成系で使う、など、それぞれの特徴を生かして新たなバイオ医薬品を製造していくための生産系を検討していくことも重要である。

色々な先生からご指摘があったが、人材育成も今非常に重要な問題である。特にバイオ医薬品製造プロセスでは、一つ一つは単純なプロセスの集まりであるが、全体的なプロセスを見渡せるような生物工学者の育成は非常に重要だと思う。バイオ医薬品の場合やはり、バイオ医薬品を製造するための生物化学工学技術者を育成することが特に重要であると考えている（図 2-2-3-16）。

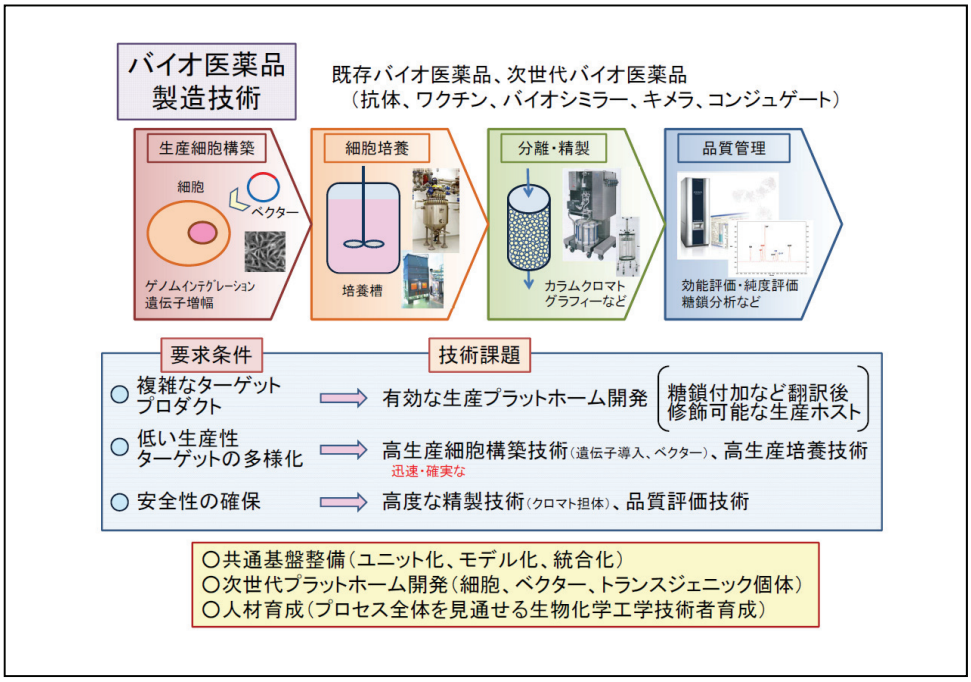


図 2-2-3-16

製造技術～国内外の製造技術の動向～
＜山地秀樹　教授：神戸大学大学院工学研究科＞
指定コメント

まず対象となるバイオ医薬品だが、抗体医薬等の治療薬に限らず予防薬であるワクチンの製造技術もしっかり確立しておく必要があるのではないかと思う。現在、ワクチンの製造法は動物や発育鶏卵を用いたものから、培養細胞を利用するものに移行しつつある。しかしながら、感染性のある病原体を大量に取り扱わないといけないという課題が残されている。このため、遺伝子組み換え技術を用いて生産した抗原からなるタンパク質性の安全なワクチンを製造する技術を確立していく必要があると考えている。つい先月も FDA から昆虫細胞－バキュロウイルス系でつくられた季節性インフルエンザのワクチン、Flublok が承認されたが、ウイルス様粒子ワクチンも含めて、次世代の組換えタンパク質ワクチンの製造技術を構築する必要があると思う。

また、細胞株の構築においては、微生物に比べて哺乳動物細胞は増殖速度が小さく、到達細胞密度が低いという点は、依然として解決されていない課題である。これに対してシステム生物学的なアプローチにより、代謝システムの情報を解析して、その情報に基づいて合理的に細胞の機能、能力を向上させていくことが必要だと思う。また、培養による生産に関しては、バイオ医薬品は非常に高価で製造コストが高いということが言われている。これを解決するためには、さらなる生産性の向上が望まれるが、その一方で個別化医療に向けては、少量多品種の生産に対応できるように、フレキシブルにプロセスを開発する必要がある。現在、抗体医薬の生産では流加培養が主流で、高密度の長期培養が達成可能な灌流培養は、原薬品質の変動を恐れてだろうか、採用されていないのが現状である。これに対して、現在、安定生産可能な細胞の構築が進んでいるので、灌流培養をもう一度見直してもいいのではな

いかと思っている。また、短時間である程度の量のタンパク質を生産するための手段として、我が国ではほとんど研究されていないが、大規模での一過性発現による生産技術を確立していく必要があると思う。また、分離精製に関しては、クロマト分離において連続化を図る一方、水性二相分配、膜分離等のクロマトグラフィーによらない分離技術も検討する必要があると思う。

こういったバイオ医薬品の製造プロセスは高度な技術を要するさまざまな工程から構成されており、繰り返しになるが、それらの各工程を個別に最適化して、組み合わせただけでは優れたプロセスは構築できない。こういった個々の要素技術をさらに強化していくことに加え、これらを上流から下流まで、すべてを擦り合わせてプロセス全体を最適化していくことが必要ではないかと思う。そのためには、産官学連携によるオープンイノベーション型の研究開発が不可欠であると考えている（図 2-2-3-17）。

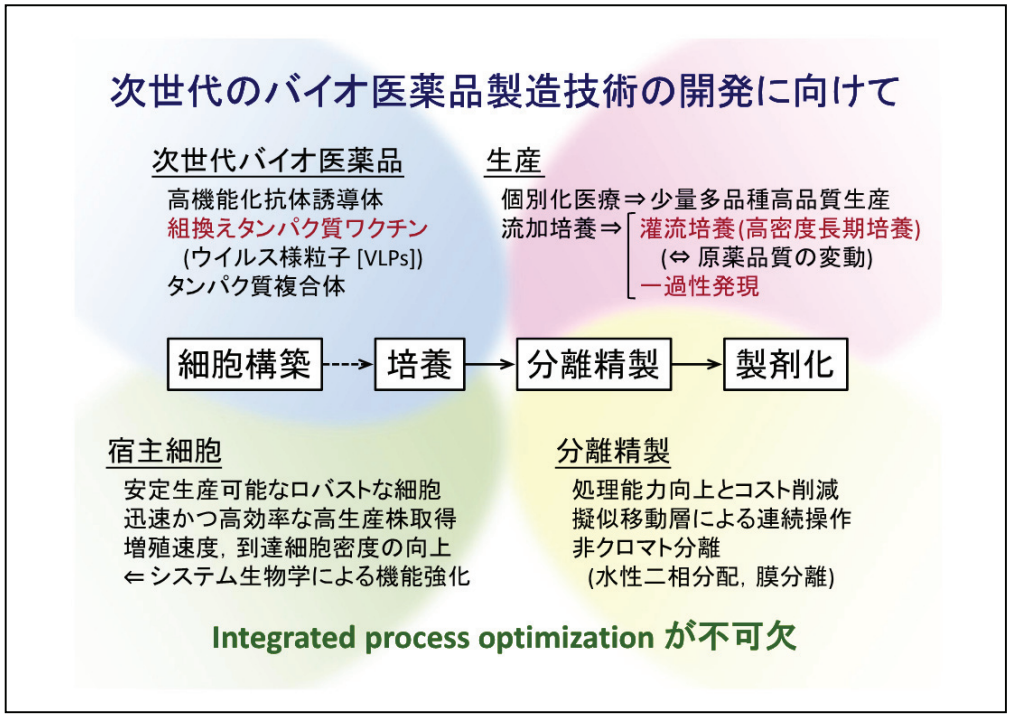


図 2-2-3-17

２－２－４．企業およびレギュラトリーサイエンスの視点から
＜内田和久　マネージャー：協和発酵キリン株式会社　経営企画部＞

今ブロックバスターの中にバイオ医薬、抗体医薬が非常に入ってきており、ランキングするとこの表のようになるが、今後はバイオ医薬品のブロックバスターは今後出にくくなると思われる。どちらかというともっと市場は小さなものになり、場合によっては数としてはオーファンドラッグが増えてくるものと考えられる。ただ、低分子医薬品に比べればバイオ医薬が割合として増えるというのは当然で、そこに手を打っていかないといけない（図 2-2-4-1）。

日本はどうかというと、基本的にアメリカと同じ傾向である。新薬の承認数の増減の傾向や新薬一品目当たりの開発費がどんどん増えている傾向も同じである。ただ、日本オリジナ

ルの医薬品はだんだん減ってきていており、一番の課題は、抗体医薬は中外のアクテムラと協和発酵キリンのポテリジェントの 2 品目しかないというところである。このことは、自前の製造技術を持っているのは、ある意味極端に言うとこの 2 社しかしかない。この 2 社にしか製造のわかる人材がいないというところが、全体の問題になると思われる。それらの技術が日本全体で伝承できない、よその会社に出ていかないということになる。アメリカだと人の流動性があるので出ていくが、この点はカバーされる。また、バイオ医薬品を支える周辺産業が全部日本にはない。アメリカ、ヨーロッパの企業からほぼ全部の技術やノウハウを導入している状態で、普通の産業構造では、主産業のすそ野に周辺産業が広がってないといけないのだが、そういった産業も育っていないのも先ほどから出ているとおりである（図 2-2-4-2）。

これも頻出の表であるが、アンメット・メディカル・ニーズを満たす為の薬(満足度が低くて薬剤がないというような領域に対する薬)が開発される必要があるが、この領域は先ほど述べたにオーファンドラックに当たることになる。つまり患者数は多くないけれども、素早く、低コストで提供していかなければいけない。今までの開発のパターンだと、巨額のお金が掛かるので、どうやって安く作るかという方向に、製造方法でも話がだんだん変わっていくはずだ（図 2-2-4-3）。

ここまでを簡単にまとめると、今後、バイオ医薬品が占める割合が増えていく。バイオ製造技術を持っているメーカーは非常に限られているうえ、作る技術自体が、合成化学を主体とした低分子医薬とは異なり、たとえば、抗体医薬の場合は細胞を用いて製造しなければいけない。これを医薬品製造のレベルの技術としてキャッチアップするのは結構難しい。また、今申し上げたように、機器を含めて現在全部輸入に依存している事。さらに製品の供給する製造インフラも、中外、協和発酵キリンは自社で持っているが、それ以外の会社は大きな上市品の製造設備は有していない。また、製造だけでなく、分析、QA,QC を含めて人材がいない。また、別の面では、産官学でシーズとニーズが共有できていないという問題もあると思っている。この問題について、後でもう少し述べる（図 2-2-4-4）。

バイオ医薬品の開発、上市に必要な要素として、抗体医薬が出現するまでは、製造プロセスと物の品質をコンスタントに再現的に作ることを重視し、コストや開発時間に関する留意がなかった。しかし、最近は品質の確保に加え、低コスト、高スピードで作るという方向に変化してきている。後でもう少し詳しく述べるが、このような産業側のニーズをアカデミア、あるいは当局側も理解していただく仕組みが必要であり、このようなまとめ役（仲介役/司令塔）が必要だと産業側は考えている（図 2-2-4-5）。

製造プロセスは、実際には、小さな 2cc ぐらいのバイアルから、培養液量を三角フラスコ経て小型タンク、大型タンクでだんだん大きくしていく。さらに、それを細胞と目的物を含む溶液に分離して、そこから目的の医薬品を分離精製する。この中に非常に重要な製造の要素技術が入っているが、これをきちんと整理して示してしていない。どういうところがボトルネックになっているのか、どういう技術が欲しいのか、そういうことがきちんと確かに産業側から積極的にはご説明していなかったという事は感じている（図 2-2-4-6）。

そういうことをマッピングしなければいけないと思っている。二つあって、一つは開発の軸に沿って、あるステージで必要になるような要素技術、いわゆるニーズを整理する必要もある。この軸は 10 年ぐらいの期間がかかる。もう一つの軸は、製造行為自身、すなわち、

バイオ生成製剤をなんバッチも量産する技術だが、ここにフォーカスしたニーズも必要である。開発のステージのニーズと製造のステージのニーズは別である。まずそういうことをきちんと整理する必要があると思っている（図 2-2-4-7）。

例えば、細胞株の構築というステージであれば、ここでお示しする技術マップのようなものを作ると、どこを作っていけばいいのか皆さんで共有化できると思う。これは抗体医薬の製造のマップを書いたが、これはワクチンバージョンがあってもいいし、核酸医薬バージョンがあってもいいと思う（図 2-2-4-8）。

今後ボトルネックになる内容と解決方法にはどのような事があるかということを、すなわち、業界の僕らが思っている、どのようなことをやりたいかということを官学の方々とで共通に把握していただいて、アンメット・メディカル・ニーズに応える製造技術開発を作っていく必要があるかと思う。これは次世代抗体かもしれないし、細胞のコントロールという意味では、細胞医薬で取り扱う細胞のバンクなどでレギュレーション、CMC 上はある程度共通に議論できるので、クロスさせながら考えなくてはいけない。そのためには先に述べた技術マップをきちんと作成する必要がある。これは数年前に関連学会とかに出ていて感じたことであるが、皆さんいろいろな技術を作られているが、目的が被っていたり、この技術では最終製品にまでは結びつかないなと思うような技術もあったりするので、本当はきちんと技術マップを作って評価をしておいた方が良いのではないかと思ったやはり全体を俯瞰できる指令塔が必要だと考えられる（図 2-2-4-9）。

もう一つ重要なこととして、産業界はサイエンスをベースとしてレギュレーションを理解することは必須であるが、審査側にも、そういったサイエンスベースの技術とは¥どのようなものなのかという細かいところまでぜひ技術的にも分かっていただきたい。たとえば、相互に理解できているとコンジュゲート抗体を申請するときに、どこがサイエンスの肝になって、どこを承認するポイントとし、どの程度要求にすればいいのか、また、それを検出するのにどのような技術が本当は必要なのではないか。産業側と当局側が一緒に理解し合う場が重要だと思う。既存学会などもあるが、これだけでは不足だと思う（図 2-2-4-10）。

先ほど新階さんからご紹介があったが、あのような小規模なバイオ医薬製造を備えた人材育成の機関は絶対に必要だと思う。アメリカでは BTEC というノースカロライナ大学の中にあるバイオに特化した教育機関がある。そういうことがアメリカではできている。しかもアメリカでは、社会、会社に流動性があり、彼らの中では技術が混ざって、より強くなる仕組みが既にある。これに打ち勝つためにはやはり教育機関が必要だと思う。　教育機関の中でプロセス開発もやるし、それを産官学で理解しながら技術開発をする必要があるだろう、それには、取れるものがあったら特許も取っていかなければいけないのではないか、こういうことをみんなでやっていかないとまずいのではないかと産業界側からとしても思う（図 2-2-4-11）。

図 2-2-4-1

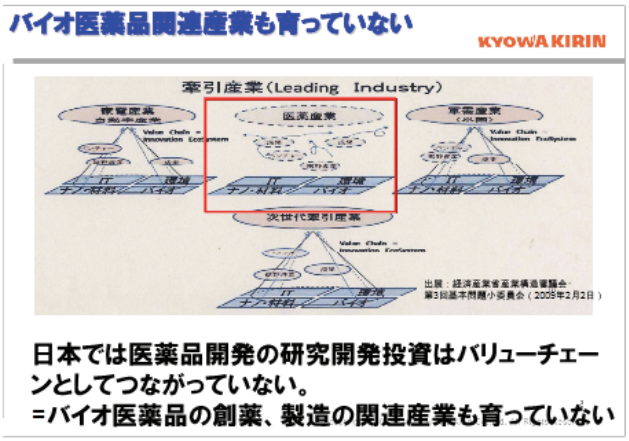


図 2-2-4-2

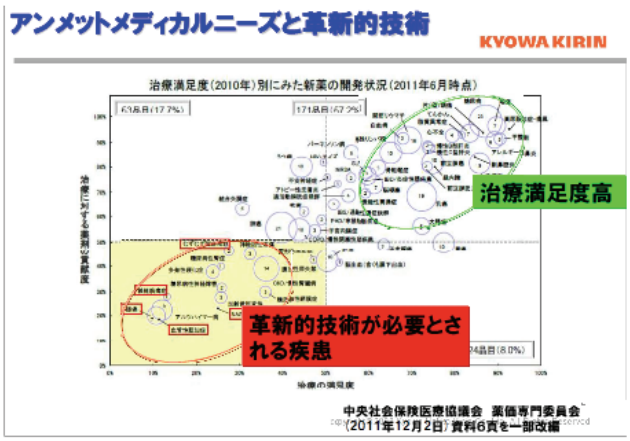


図 2-2-4-3

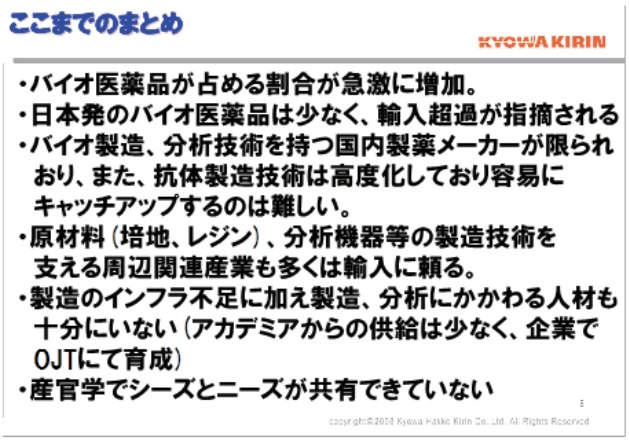


図 2-2-4-4

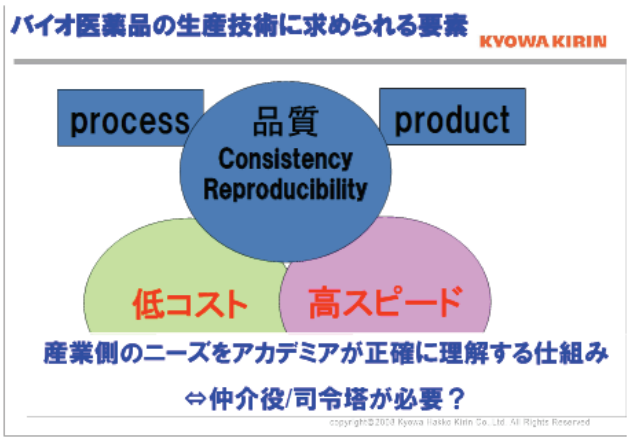


図 2-2-4-5

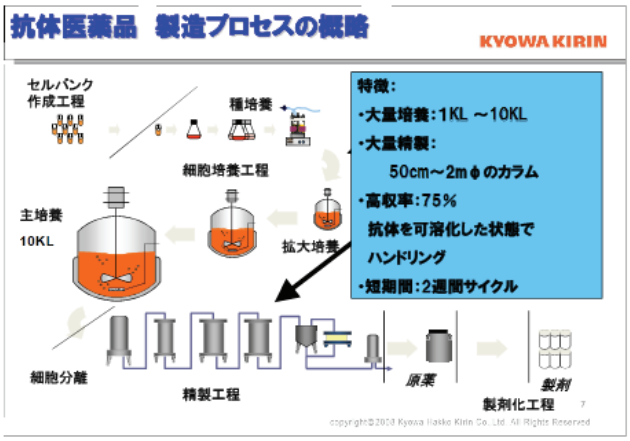


図 2-2-4-6

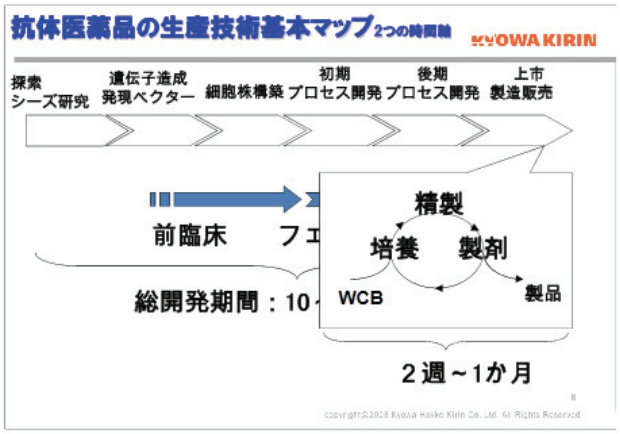


図 2-2-4-7

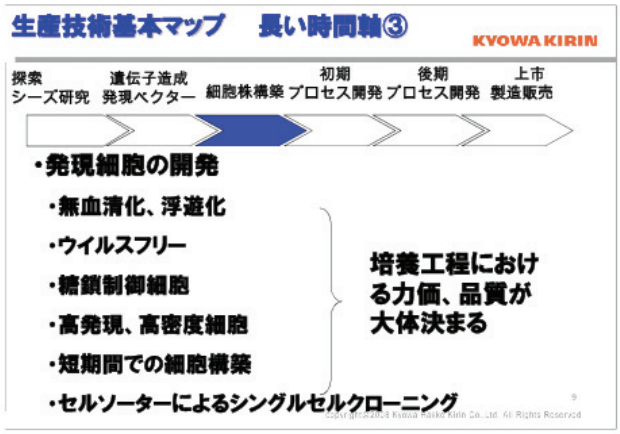


図 2-2-4-8

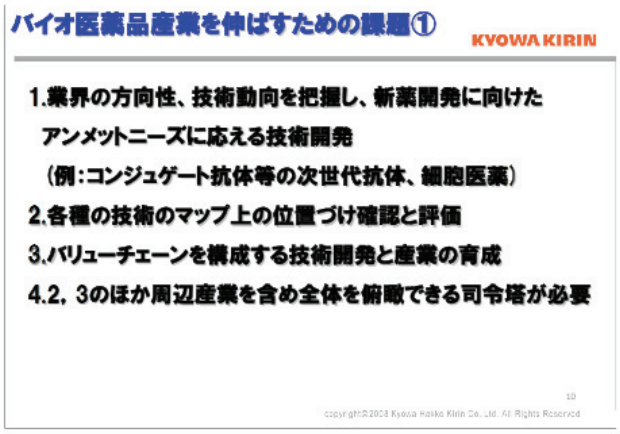


図 2-2-4-9

図 2-2-4-10

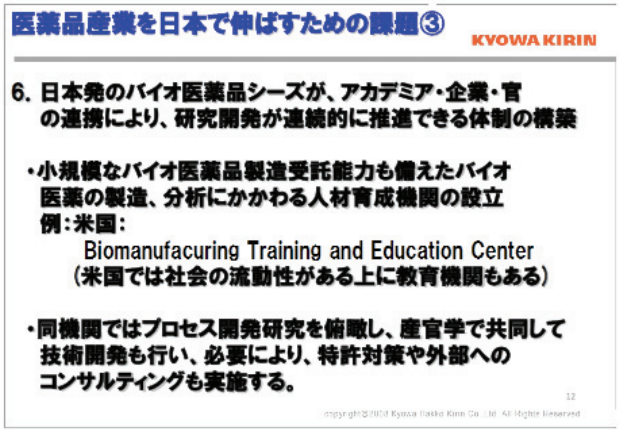


図 2-2-4-11

企業およびレギュラトリーサイエンスの視点から
＜荒戸照世　教授：北海道大学大学院医学研究科レギュラトリーサイエンス部門＞
指定コメント

レギュレーションの観点からのコメントということだが、最初にレギュレーターはどうやって育つかということについて触れたい。ある高名な先生が、品目が自分を育てたとおっしゃっていた。やはり自分もいろいろな品目を審査することにより育てられたと思う。このように開発・審査経験の積み重ねにより得られたノウハウの大切さは、業界も規制側も共通して認識していると思っている。今日は製造技術の話が中心ということだが、規制側は企業との人材交流がほとんどないので、製造現場のことを知らない。前職のときに企業の工場を見学させていただいたことがあるが、「こうやって作っているのか、そうするとあんな質問は今後できないな」という感想を聞いたことがある。このように現場を知ることは非常に大事だが、内田先生がおっしゃっていたとおり、日本でモノクローナル抗体の製造を行っている企業は 2 カ所しかない。やはりより多くの体験をさせていただき、何が重要かということを経験的に分かっていくことが大切だと思う。昨今、いろいろな企業がバイオシミラーの開発をしようとしているが、その目的には最初から候補は決まっているので開発費が削減できるという側面と、バイオ医薬品の製造のベースを作るという側面があると思うが、後者については、製造実績を積んで将来的に日本で新規の技術や製品を実用化していくことが大事だと思う。

一方、初めて新しいカテゴリーの製品を実用化していくときはどうかというと、欧米も日本も最初の品目は開発や審査に時間がかかっているのは事実だと思う。ただし、日本では最初の品目が申請されてからガイドライン作成の話が出ることが多いが、欧米では開発状況を見据えて、申請のかなり前から業界と規制当局が一緒に考え方をまとめ、論文などの形で発表していることが多い。例えば、今日は抗体の話が中心ということだが、海外では核酸医薬、植物工場などに関してもいろいろ議論がなされているようだ。日本の規制当局はマンパワーの問題もあって、なかなか先を見据えた対応がなされないことが多いが、早めに行政側の考えが提示されると開発が進むのではないかと思う。それから、欧州はガイドラインが非常によく整備されている。開発や審査の経験を踏まえ適宜リバイスをしているが、このように実態に則した規制をしていくことが大切ではないかと思う。

レギュラトリーサイエンスは、医療分野の研究の実用化に際し、品質、有効性及び安全性を科学的知見に基づき評価・判断するための科学であり、加えてそれぞれの研究の位置付けを明確化することが重要であると考えている。それも踏まえて、産官学が直接議論できる場をつくることが大切ではないかと感じているところである。

企業およびレギュラトリーサイエンスの視点から
＜松崎淳一　シニア・プロフェッショナル：中外製薬株式会社　渉外調査部＞
指定コメント

昨年 10 種類ぐらい新しい抗体の技術を発表させて頂いたが、これはいずれも抗体のアミノ酸を変えることによって新しい機能を持たせる、機能を変えるという改変技術が基になっ

ている。

そういう技術を可能にしたのは、抗体を開発するときに最適化技術というステージがあるが、そこでは 1000 個ぐらいの改変抗体を一気に製造して、マルチプルなアッセイ系で、それら抗体の特性を一気に評価するという最適化の技術プラットフォームを社内で構築することができたというのがベースになっている。ここにあるリサイクリング抗体というのは、酸性化で抗原と抗体が解離するようなデザインがされており、細胞内に取り込まれた後、抗原と解離して、抗体がまた血中に出てきてリサイクルするというような特性を持っている。この抗体をさらに改変し、FC 部分と FC レセプターの親和性を高く、中性で結合するようなデザインにすることにより、リサイクリングの回転が非常に早くなることによって、血しょう中の抗原をどんどん消化していくようなスイーピング抗体ができる。これらの技術で、今まで実際に抗体医薬の抗原にならなかったような抗原をターゲットにできる可能性が大きくなり、実際に今フェーズに入っているような抗体もある。それから、例えばバイスペシフィック抗体の技術も、抗体の改変技術の応用で作った。バイスペシフィック抗体というのは、十数年前からコンセプトとしてはあるわけだが、実際に製造するのは、確率的には 1 割程度のものしか目的のものはできてこない。共通のライトチェーンと、あと非対称のヘビーチェーンをデザインして、安定的に非対称の抗体ができるようにすると、実際に 2,500 リットルのスケールでほぼピュアな目的物を生産することができる。この技術によって、例えば FactorVIII の機能をミミックスするようなバイスペシフィック抗体で血友病の治療薬を開発するとか、T 細胞をリクルートしてくるようながんの抗体、それから Fcγ レセプターと親和性を強くしたような ADCC 増強の抗体などを設計できるようになってきた。事務局の方から日本の強みは何かということを聞かれている。私どもは、ロシュ・グループの中で、ジェネンテックとロッシュ、昔のベーリンガー・マンハイムのバイオ部門とグループを組んでいるが、そういった中でやはり日本は品質に対するこだわりについては非常に高いところがあるし、特にブラックボックスで科学的に分からないところをコントロールして、非常に高品質のものを安定的に取る技術は、明らかに日本が大変優れているという現実は、非科学的ではあるが、私どもとしては非常に感じているところである。あと、アカデミアの先生に期待することという質問を受けている。先ほど荒戸さんが、審査される側はやはりものづくりの現場を実際に見ることが重要だと言われていたが、それと同様に技術開発などをやられている先生方には、ぜひとも実際にものを作っているところを見ていただくことが重要だと思い、先ほどの経済産業省の新しい拠点がそういう機会を与える場所として機能すれば非常にいいのではないかと考えている。

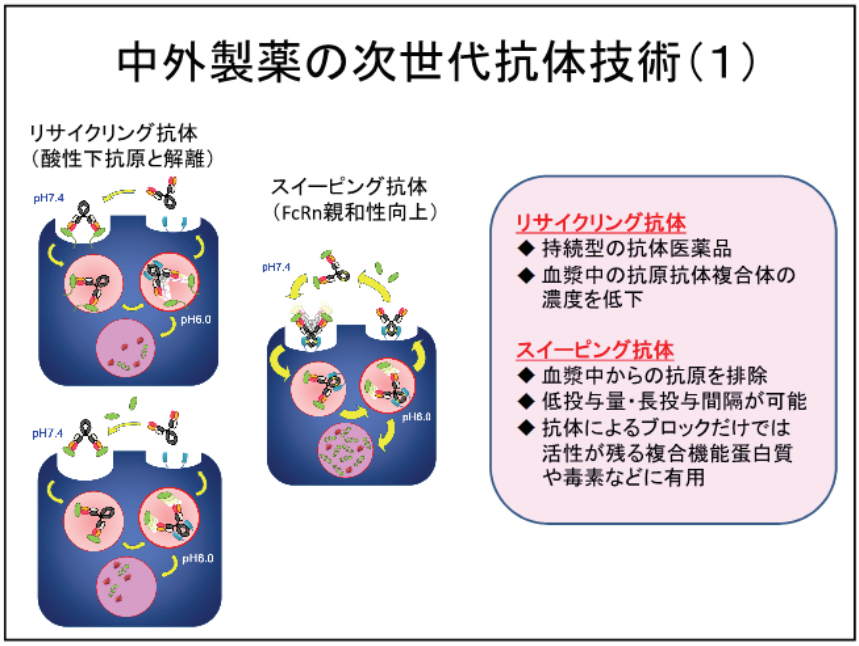


図 2-2-4-12

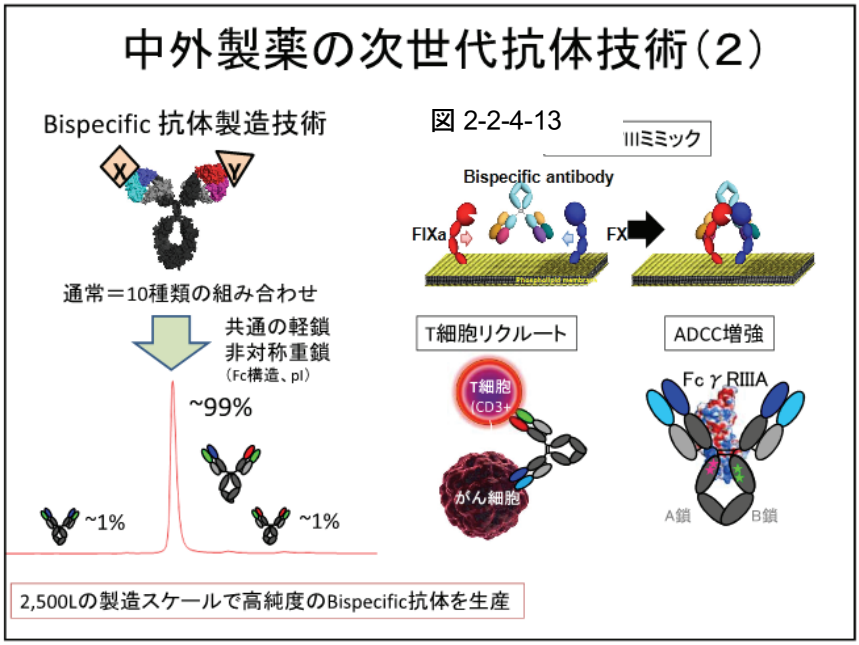


図 2-2-4-13

２－３．要点整理

＜現状のバイオ医薬（主に抗体医薬）の問題認識、日本の強み、方向性＞

【概要】

今回の WS では現状のバイオ医薬品（主に抗体医薬）の俯瞰を通じて、我が国のバイオ医薬品産業は諸外国に比べ遅れをとっており、バイオ医薬品生産・製造基盤の一貫したプロセス化がボトルネックとなっていることが明らかとなった。次世代バイオ医薬品開発の為の新しい基盤技術の開発、高度な生産・製造技術の開発を推進することで我が国の基礎研究成果は実用化へと加速する。

◆現状の問題認識

（産業の視点）

- 医薬品市場においてバイオ医薬品が占める割合が急激に増加。我が国初のバイオ医薬品は少なく、大幅な輸入超過が指摘されている。
- バイオ医薬品開発の研究開発投資はバリューチェーンとして繋がっていない。創薬、製造の関連産業も僅かしか育っていない。
- 海外と比較し、日本の企業では、要素技術は優れているが、上流から下流までの戦略的な結合（パッケージ化）ができていない。
- 韓国、中国、インドといった新興国が抗体医薬の製造に関して急速に追い上げてきている一方で、我が国は後れを取っている。
- 原材料、分析器機器等の製造技術を支える周辺関連産業も多くは輸入に頼っている。

（産官学の連帯）

- 産業側のニーズをアカデミアが正確に理解していない等、産官学でシーズとニーズが共有できていない。
- 物性機能、プロセス設計と製品のクロストークができていない。
- 現状のオープンイノベーションでは特定の大学、企業のみしか参加できない。

（ファンディング）

- 日本で有望なシーズが育たない問題は資金不足。日本国政府がライフサイエンス分野へ支出する研究費は米国の 5 分の 1 で、企業の研究費も米国 3 分の 1 から 4 分の 1 程度。継続的な研究支援が不足。
- バイオ医薬品の開発にはベンチャー企業の育成が重要だが、我が国はアメリカに比べ圧倒的にベンチャーが弱い立場にある。ベンチャーキャピタルの問題や支援体制の問題がある。

（審査体制）

- 欧米では開発状況を見据えて、申請のかなり前から業界と規制当局が一緒に考え方をまとめ、論文などの形で発表していることが多いが、我が国では、最初の品目が申請

されてからガイドライン作成の話が出ることが多い。実態に則した規制をしていくことが重要。

（人材）

- 製造、分析に関わる人材も十分にいない（アカデミアからの供給は少なく、企業でOJT(On-the-Job Training)にて育成）。

◆我が国の強み

（基礎研究の層の厚さと質の高さ）

- 我が国の基礎研究レベルは欧米に匹敵し、韓国、中国に対して圧倒的に有利。

◆我が国が推進すべき方向性

（研究開発推進）

- 次世代バイオ医薬品開発の為の新しい基盤技術の開発。
- 高度な生産・製造技術の開発。

（研究開発支援）

- 独創的なシーズの探索と育成の為、探して掘り起こす「採集型」だけでなく、広く肥料を与えて長期間じっくり育てる「農耕型」の研究助成が必要。「採集型」、「農耕型」を統合した高度な目的志向型マネジメント体制が必要。
- 基礎研究分野を手厚く育成し、その中から独創的な研究を拾い上げる地道な支援体制。
- 各種技術の位置づけを評価する体制。

（産官学の連帯化）

- 要素技術開発研究の結びつきを加速させる為の戦略的拠点（研究者クラスター）の形成。
- 日本発のバイオ医薬品シーズが、産官学の連携により、研究開発が連続的に推進できる体制の構築。
- 周辺産業を含め全体を俯瞰できる司令塔の設置。

（審査体制）

- 産官学が直接議論できる場を設ける（アカデミア、産業側の審査側からのレギュレーションの理解、審査側のアカデミア、産業側からの要望、技術の理解）。

（人材育成）

- 奨学金制度の整備、学生の海外交流の支援。
- 小規模なバイオ医薬品製造受託能力を備えたバイオ医薬の製造、分析に関わる人材育成機関の設立。例：BTEC(Biomanufacufacuring Training and Education Center)。

第３章　バイオ医薬品等の次世代医薬品、生産技術の俯瞰に関するワークショップでの議論

３－１．趣旨説明

JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニットでは、ライフサイエンス・臨床医学分野に関する網羅的な情報収集を目的とし、ライフイノベーション、及びグリーンイノベーションと強く関連する研究開発分野について、“俯瞰”調査活動を行っている。平成 24 年度の俯瞰活動において、バイオ医薬品領域での「新たな治療技術の創出」、「バイオ医薬品の開発の効率化」といった戦略検討の必要性が支持された。

俯瞰調査から抽出された重要テーマの１つである「バイオ医薬品」について更なる検討が必要と考え、更なる深堀調査の一環として、「バイオ医薬品製造技術などに関する戦略検討会（平成 25 年 2 月 13 日）」を開催した結果、我が国のバイオ医薬品産業の現状とボトルネックについて明らかとなり、次世代バイオ医薬品開発の為の新しい基盤技術の開発、高度な生産・製造技術の開発の重要性についても議論された。その後、有識者ヒアリングを含めた調査活動において、次世代バイオ医薬品等の創出に向けた基盤技術の重要性が強く示唆されたため、「バイオ医薬品等の次世代医薬品、生産技術の俯瞰に関するワークショップ」を開催することとした。

本 WS では、主に、次世代バイオ医薬品開発を推進するための『基盤技術』の俯瞰、問題認識について議論することを目的とした。その他に、現状の課題、ボトルネック、我が国の強みと弱み、新たな動向等の把握を行なう中で、それらを踏まえた今後の進むべき方向性についても、議論を通じて見出すことを目指す。

３－２．セッションⅠ　国内外の研究開発動向

３－２－１．アカデミアに求める基礎研究開発
＜伴寿一　総括マネージャー：富士フイルム株式会社医薬品事業部＞

私は武田薬品で 28 年間主に研究のマネジメントの仕事をしいた。過去 10 年間はライセンス事業開発で研究提携とか会社買収の仕事に携わっていた。そういう意味でこの 10 年ぐらいバイオの世界でグローバルにどういう技術をどういうふうに武田薬品で取り入れたらいいのかということを考えてきた。今年の 4 月に富士フイルムに移り、今は 3 カ月間富士フイルムの特に研究のシーズの事業化について検討している。最初に、今製薬企業が一番抱えている大きな問題から始めたいと思う。過去 10 年間医薬品のパイプラインの数は実は物すごくふえている。増えているが結局ここを見ていただくとよくわかるように phaseⅢがほとんど変わらない状況である。承認している数は逆に言ったら減っている傾向にある。もう 1 つのファクターとしては phaseⅢで規制の要件が高まっており、開発費用が物すごく高騰している。だから経営課題としては、研究開発の生産性の改善というふうな形で言われている。欧米の大手企業、例えばファイザーとか GSK とかリリーとかそういうところが自社の基礎の研究部門をアウトソーシングしてアカデミアとのコラボレーションが物すごくふえてきている。その結果、この 2～3 年日本の企業でも、アステラス、武田とかが大学との提携をとても増やしており、ベーシックの創薬シーズの対策のところではオープンイノベーションというのはもう常態化し始めているというのが現状である（図 3-2-1-1）。

別の観点で見ると、バイオ医薬品を考えるときに一方であるのは旧来の低分子医薬だが、低分子医薬のドラッガブルなターゲットはどれくらいあるのかといった点について、ゲノムの解析が行われた結果、議論されるようになった。これは私が武田時代の社内で使っていた表であるが、ヒューマンのゲノムが 3 万ぐらいあったときに、ドラッガブルなターゲットというのは 3,000 位である。そのときに疾患に関連しているターゲットは 3,000 ぐらい、ではそうするとドラッグターゲットとして扱えるのは 600 から 1,500 ぐらいであると。そうすると結局このターゲット、低分子で扱える疾患というのはどれぐらい残っているのかというのはよくあって、結論から述べると、低分子に固執してもしょうがないので、抗体、アプタマーそれから核酸それからワクチンとかそういうところにモダリティをふやしていかないと、やはりサバイブしていけないなという議論をよくしていた（図 3-2-1-2）。

これが非常にある意味ウイッシュリストなのだが、低分子医薬で今後どういうことが必要かというと、2015 年ぐらいまでにはやはりペイシェントのよくきくポピュレーションをアイデンティファイするような形で持っていくしかない。これは成功確率の問題からきている。それから先ほど述べたが、低分子のドラッグターゲットというのが本当にたくさんあるのならいいが、低分子医薬にはそぐわないターゲットに対しては別のバイオのターゲット、バイオのモダリティでやっていくしかない。それから、あとよく言われるところは、個別化医療である。要はマスの世界で医薬品をつくるというよりは、社会的ニーズから考えてより医薬品をきかせるというか、医薬品は無駄の塊というふうに

言われていることもあるが、やはり有効性安全性でより患者スペシフィックにきく薬が必要になってくる。抗体であるが、今言われているのはやはり非常に高い。今富士フイルムと協和発酵キリンはバイオシミラーでジョイベンをつくってやっているが、その生産性、特に抗体のイールドが今目標としては 5g/ℓ でやっているが、やはりバイオシミラーの世界はまさにコスト競争なので、本当に 5g/ℓ で世界の大手と闘っていけるのかとよく議論をされている。やはり低コストが要求される。それでもう少し抗体についてもいろいろな形の抗体がたくさん出てくるのではないか。あとこれは低分子と一緒であるが、よりきく患者層をアイデンティファイさせることも重要である。私は社内で議論していたときに、細胞表面の抗原だけが本当に抗体のターゲットなのかという話でよく議論していた。最近ファイザーとかアムジェンが PCSK9 の抗体をフェーズⅡで POC をとっている。PCSK9 というのは本来細胞内のエンザイムと言われていたが、どうも動的な細胞の挙動の中で細胞表面に出てくることもあるのか、それともよくわからないが抗体での細胞内ターゲットで効かせることができるというものもようやく言われるようになった。それから核酸であるが、siRNA は 5 年ぐらい前からアルナイラムというボストンの会社が核酸薬 siRNA のパテントポートフォリオでノバルティスそれからロシュ、武田、いろいろな企業と提携してやっている。今もデリバリーが問題であるが、とにかくピコモーラーレベルでサイレンシングの効果を出す。それをどうやってターゲット臓器に届けるかというデリバリーが現状の課題であり、まだ解決していない。最近アルナイラムの発表だと、ターゲットはとりあえず肝臓の標的分子に対する siRNA をやると。デリバリーはリボソームではなくて糖鎖をつけたコンジュゲートでやるということを発表していたりする。そういう意味でこの siRNA のデリバリーについて先ほどプレゼンを見たが、武田先生の核酸のお話があると思うが、どうやって標的臓器に siRNA を届ける、核酸を届けるのかというのはもう少しやっていかないといけない。それからトリートメントワクチンであるが、残念ながら現状トリートメントワクチンは細胞治療でアメリカのプロベンジという細胞が前立腺がんで許可されているだけで、まだどのような形でやったら本当に薬になるのかというのが見えてこない状態である。

これが SI のリストである。たくさんやられている。最初はやはり眼をターゲットにしてやっている。それから肺。全身もやられているが、まだ POC がとれていない状態である（図 3-2-1-4）。

これが日本におけるキャンサーワクチンの開発を示す表であるが、結構たくさんやられている。フェーズⅢでもオンコセラピーのワクチンそれから GSK のワクチンがフェーズⅢでやっている。ちょっと残念なのが、このメルクセローノの開発である。日本ではフェーズⅡであるが海外ではフェーズⅢをやっており、これは最近のデータではフェーズⅢで一回は失敗したと。ただメルクは引き続き層別した患者でやるというふうに発表している（図 3-2-1-5）。

富士フイルムはグリーンペプタイドと組んで今 ITK-1 というペプチドのキャンサーワクチンを前立腺がんに対してやっている。HLA-A24 というペプチドプールの中から、実際に患者さんで抗体 IgG がある患者さんのペプチドを 2 から 4 種選んでブースターをかけて二次免疫反応を誘導して治療するものである。フェーズⅢだが 4 年ぐらいかかる（図 3-2-1-6）。

再生医療であるが、ようやくその iPS のことから、これから勃興をするということである。ただ体性幹細胞を使った細胞治療は結構進んでおり、もう欧州では既に 20 品、アメリカでは 9 品目、日本では 2 品目、富士フイルムの関連会社の J-TEC という会社が許可されている（図 3-2-1-8）。

これが今後の創薬の研究開発のプロセスについてのまとめであるが、要はヒトの情報が非常にとれるようになってきた。ゲノムコホートとか遺伝子、ゲノミクス、エピジェネティクス、結局そういうことを踏まえて Bench-to-Bedside、ベッドサイドの情報をベンチに持ってくる、こういうサイクルを回して研究開発の生産性をいかにして上げるかがこれからの課題だというふうに感じている。私の個人的な思いであるが、日本の強みを生かせるかどうか。低分子医薬というのはもう方法論も結構決まっているので力技でいけることがあるのではないか。しかし、バイオ、細胞医療、再生医療はものづくりのセンス、日本人らしいところを生かし、日本が勝っていける可能性があると思っている（図 3-2-1-9）。

最後であるが、これは卵を見ながら鳥を描かなければ。研究開発ってこうあるべき。往々にして研究者は卵を見たらこの卵をたたいて壊し始める。そうではなくて、研究開発というのはあくまで卵を見ながらイマジネーションというか、こういう鳥を描けるかどうか、それの目きき、探求心、やはりわくわくどきどき感が非常に大事だと思う（図 3-2-1-10）。

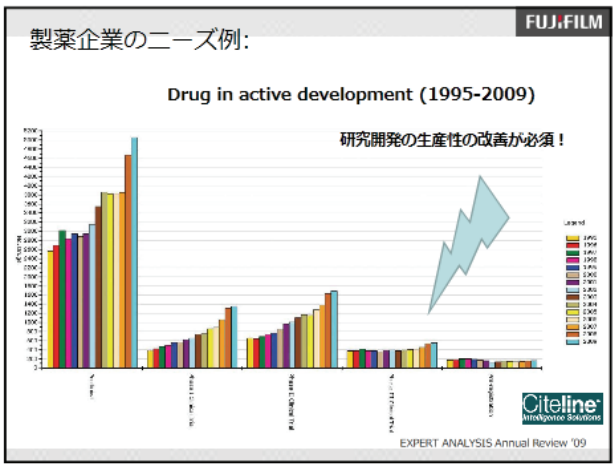


図 3-2-1-1

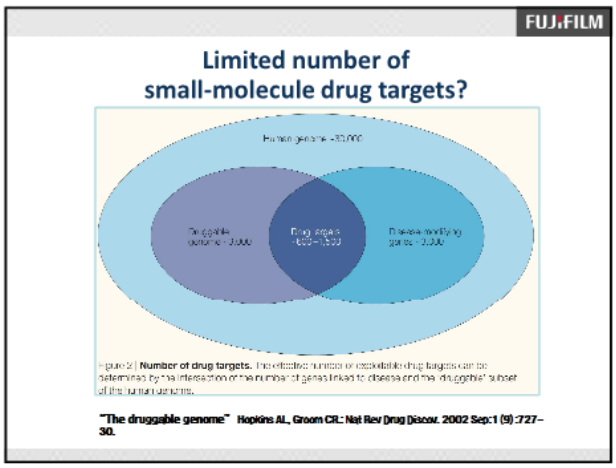


図 3-2-1-2

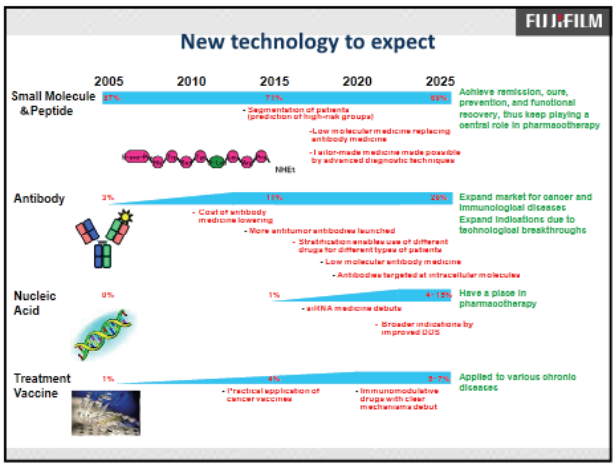


図 3-2-1-3

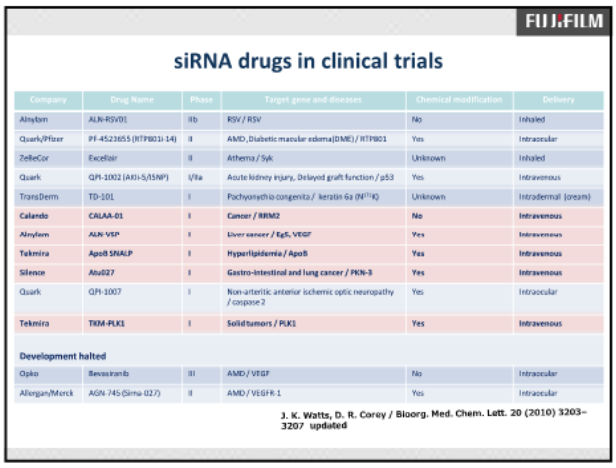


図 3-2-1-4

開発品	開発企業	適応症	開発段階	抗原
OCV-C01	オンコセラピー・サイエンス	膵臓癌	P-III	複数のペプチド
MAGE-A3	GSK	非小細胞肺癌	P-III	蛋白質
OTS-102 (elpamotide)	オンコセラピー・サイエンス、大塚製薬	胆道癌	P-II	ペプチド
OCV-101	オンコセラピー・サイエンス、大塚製薬	膵臓癌	P-II	ペプチド
CHP-NY-ESO-1	イミュノフロンティア	食道癌	P-II	蛋白質複合体
L-BLP25 (emepeimut-S)	メルクセローノ、小野薬品	非小細胞肺癌	P-II	長鎖ペプチド
S-488410	オンコセラピー・サイエンス、塩野義製薬	食道癌	P-I/II	複数のペプチド
WT4869 (WT1)	中外製薬、大日本住友製薬	骨髄異形成症候群	P-I/II	ペプチド
OCV-501 (WT2)	大塚製薬	急性骨髄性白血病	P-I	ペプチド
ONO-7268MX1	オンコセラピー・サイエンス、小野薬品	肝細胞癌	P-I	複数のペプチド

図 3-2-1-5

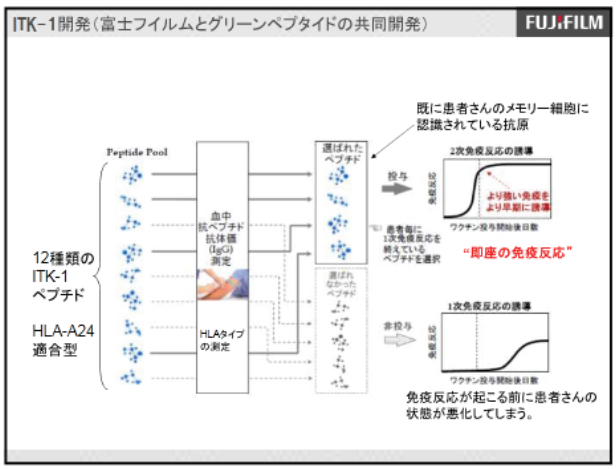


図 3-2-1-6

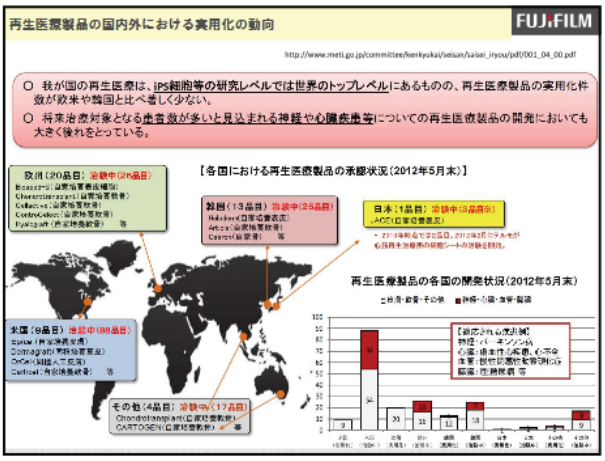


図 3-2-1-7

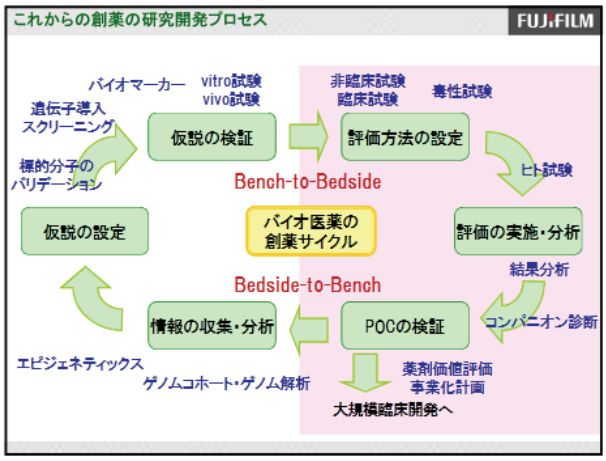


図 3-2-1-8

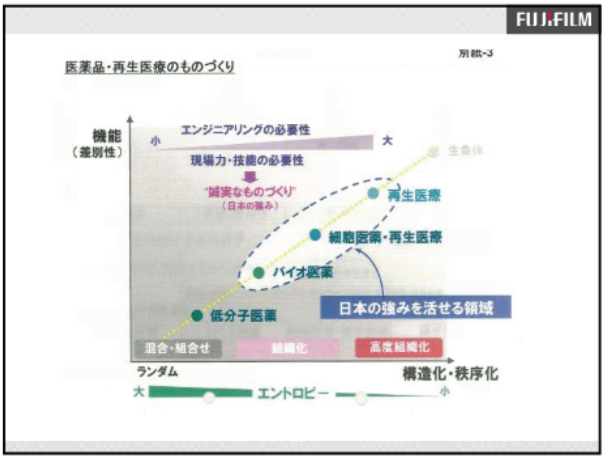


図 3-2-1-9

図 3-2-1-10

（質疑応答）

（**浅島先生**）：最後のスライドで、何が一番重要なのか。

（**伴先生**）：私は 10 年ぐらい武田の研究開発の現場にいて研究者と仕事をしていた際、ものが進むか進まないかの一番のボトルネックはわくわく感だと感じた。やはりわくわくすると皆結構頑張る。「やらされ感」というのは対峙する言葉であるが、やはり「やらされ感」の時に壁にぶつかると、ぶつかってそこで終わってしまう。わくわくしている時に一番すごいなと思うのは、余計なことというのではなくて、いろいろな観点でポケットにいろいろなデータを準備し始める。壁にぶち当たったとき、実はこういうデータがあるので、このデータを使ったらこの壁は越えられるのではないか、そういう議論が起こり始める。ですから人のモチベーションというのが一番大事で、特に研究開発では新しいことに対してわくわくどきどきする感じが大事であると個人的に感じている。

（**浅島先生**）：そういう中にあって例えば先ほどの、日本の強みというところを出したと

きに、本当に日本の中で再生医療にある意味で近い部分と遠いところがあるが、その辺のいわば今いった目利きとかわくわく感、今回の場合はバイオ医薬であるが、そこにきた何かサゼスチョンというかわくわく感というのは一体何かというのを教えていただければ。

（**伴先生**）：一番大事な点は、やはり人がまだやっていないことをやる楽しさというのがあって、低分子医薬ではなくて例えばこの再生医療までいっているが、この分野というのはまだ方法論的にいろいろなアプローチの仕方がある。そのアプローチ自身が誰もやっていないということが非常にわくわくするという、ちょっと言葉が稚拙ではあるが。低分子の場合、ちょっとこれは本当に個人的な私見であるが、ハイスループットが出てきてから日本は低分子医薬で負けるというふうに思うようになった。その理由は、研究所で見ていると、ハイスループットのスクリーニングをやっていると工場のラインと同じような感じになる。例えばメディシナルケミストはケモタイプで、改変部分を分担して合成するようになった。全体像を俯瞰してこの部分をこういうふうに変えようという議論がなくなって、君はここの改変部、ここの部分という、流れ作業と分担作業になってしまう。やはり創薬の中で一番大事なのは、全体を俯瞰するという言い方は非常に難しいが、このサイエンス全体を見た上で何が大事か、どうやったら解決していくかという全体図を見ながら考えるという力が大事だと思うので、そういう意味でまだ方法論も決まっていない、特に再生医療とか細胞医薬品というのは、結構まだ日本は頑張っていけるのではないかと思う。

（**上田先生**）：同じような質問だが、その図の日本の強み、ものづくりだということであるが、日本の強みというのはむしろ大胆な発想をきちんとつくり上げていく部分だと思う。ただものづくりというふうに言い続けると、かえって日本の技術の空洞化というのが起きると少し心配している。

（**伴先生**）　私自身研究者じゃないので、研究者をオブザベーションするというか一緒に働きながら横で見ている立場であるが、本当におっしゃるとおりだと思う。設計図をつくってそれをそのとおりつくるだけではもう勝てないので､結局設計図のつくり込み、そこの部分が一番大事で、私は今富士フイルムにいるが、富士フイルムは一番の存在意義を出すのは、生産システムそのものを自分でエンジニアリングして自分で設計図を描く、そのシステムを自分たちでつくっていく、そこにやはり一番の強みを発揮してというふうに思うので、やはりその辺を強くしていくことが大事であると思う。

３－２－２．核酸医薬品の開発
＜武田伸一　センター長：（独）国立精神・神経医療研究センター　トランスレーショナル・メディカルセンター＞

我々は代表的な稀少性筋疾患であるデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）に対する治療法開発を目指した研究を行っている。はじめに核酸医薬品に関する分野横断的な話題に少々触れることとするが、アプタマー、デコイ、リボザイム、siRNA 及び miRNA の中で、この 10 年間の研究の中心だったのは siRNA であったと考える。しかし現在のところ siRNA で上市に至った製品はまだない（図 3-2-2-1）。

国内外における核酸医薬品開発の現状を見ると、非臨床から臨床フェーズ全般にかけて、一番開発品目が増えているのはアンチセンスであり、今後も非常に伸びてくると思う。しかし皆さんに思い出して頂きたいのは、10 年前はアンチセンスの将来性に対して悲観的な観測が多かったことである。それが現在このように復活してきた背景には、DMD に対してアンチセンスを用いたエクソン・スキップという治療法が大変有望であるという認識が広まってきたことが、ひとつの理由であろうと考えている（図 3-2-2-2）。

DMD にアンチセンスが有効である原理を説明するために、スプライシングにアンチセンスが作用する仕組みについてお話したい。スプライシングでは、pre-mRNA 上のエクソンとイントロンの境界付近にある配列をスプライソソームと呼ばれる分子が認識し、イントロンのみを切り出して、エクソンのみからなる mRNA に誘導する。このスプライソソームが認識する配列に相補的なアンチセンスが存在すると、pre-mRNA に対するスプライソソームの親和性が低下するため、スプライシングが阻害されて、エクソンがイントロンと共に切り出される。このように標的とするエクソンを人為的にイントロンと共に切り出す手法がエクソン・スキップと呼ばれている。DMD はジストロフィンをコードする遺伝子上のいずれかのエクソンが欠失することにより mRNA 上でフレームシフトが生じ、ジストロフィンが欠損して発症する。例えばエクソン 52 が欠失していると、フレームシフトが生じてジストロフィンが欠損する。しかし隣接するエクソン 51 も欠失した場合、フレームシフトは解消し、正常よりもサイズが小さいジストロフィンが産生される。よってアンチセンスを使ってエクソン 51 を人為的にスキップさせてフレームシフトを解消することが治療戦略となる（図 3-2-2-3）。

この治療法で重要なことは、どの合成核酸化合物を用いるかということである。現在 DMD の治験で用いられている化合物には主に 2 種類あり、ヌクレオチドを 2'-O-Methyl 化したもの（2'-OMe）、及びモルホリン環を導入したもの（phosphorodiamidate morpholino oligomer: PMO）である。いずれも生体内での分解を防ぎつつ、標的配列との親和性を増すような化学的修飾が加えられている。この他にも研究が進んでいる化合物としては、大阪大学の今西先生、小比賀先生たちが創製された Locked nucleic acid: LNA があげられる（図 3-2-2-4）。

さらに我々と共同研究を行っている東京工業大学の関根先生は 2'-O-Methyl をさらにモディファイした 2’-O-(N-methylcarbamoyl)ethyl phosphoramidite): 2‘OMCE-PS という化合物を考案され、実際に DMD モデルマウスでの検証も行っている。また LNA をさらに発展させたものとして、第一三共株式会社が特許を有している 2’-O,4’-C-Ethylene-bridged Nucleic Acids: ENA という化合物があり、近々DMD に対する治験を開始するとの報道がなされている。ここで留意しておくべきことは、核酸医薬品の開発では化合物の合成に係る技術、すなわち知財でいう場合の合成特許、及び標的遺伝子内の有効な配列を特定する技術、すなわち配列特許という 2 つの側面から開発を進めていく必要があるということである（図 3-2-2-5）。

我々はこれまで DMD モデルマウスとイヌを用いて、エクソン・スキップが治療として有効であるという proof of concept を報告してきた。エクソン・スキップ治療の適応可否はエクソンの欠失パターンで決定されるが、この適応可能患者の割合が最多のエクソン 51 スキップについて、マウスモデルでの有効性と安全性を報告した。またよりヒ

トに近い中型動物における有効性についてもイヌモデルで実証してきた。現在世界中で治験が進行中であるが、我々はこれまで臨床開発が行われていないエクソン 53 スキップについて、日本新薬と協力して first-in-human の医師主導治験を開始したところである(図 3-2-2-6)。

さて DMD 以外の神経筋疾患に対しても、核酸医薬品は有効であると期待されている。その作用機序は必ずしもエクソン・スキップに限定されるものではなく、例えば脊髄性筋萎縮症に対しては、mRNA から欠失するエクソンを、逆に mRNA に組み込むエクソン・インクルージョンという手法が用いられている。また家族性筋萎縮性側索硬化症のうち SOD1 の変異に起因するタイプや、我が国に患者の多いトランスサイレチン(TTR)アミロイドーシスに対して、さらに成人で患者数の多い筋強直性ジストロフィーやハンチントン病などのトリプレットリピート病に対してもアンチセンスを応用する試みが始まっている。神経筋疾患以外にも、がん、高脂血症、感染症などに応用する研究も活発に行われてきている（図 3-2-2-7)。

最後にまとめとして強調したい点は、核酸医薬品の研究開発では、合成化学の研究者と疾患治療研究の研究者が連携して、合成側の知見と配列に関する知見を突き合わせながら最適化をすることが、有効な核酸医薬品の実現につながるということである。さらにこのような過程を経て臨床開発のプロセスに移行したあとは、薬事承認に関する課題が問題となってくる。核酸医薬品かつ希少疾患対象ということになると、PMDA を含め海外でも承認審査に関する経験は十分に集積されているとは言いがたい。こういった状況から、核酸医薬品、特に希少疾患を対象とした医薬品開発に関するレギュラトリーサイエンス研究が充実することが極めて重要と考えている。このように多くの分野にわたる連携によって、初めて有用な医薬品の開発に結びつくと考えている（図 3-2-2-8)。

図 3-2-2-1

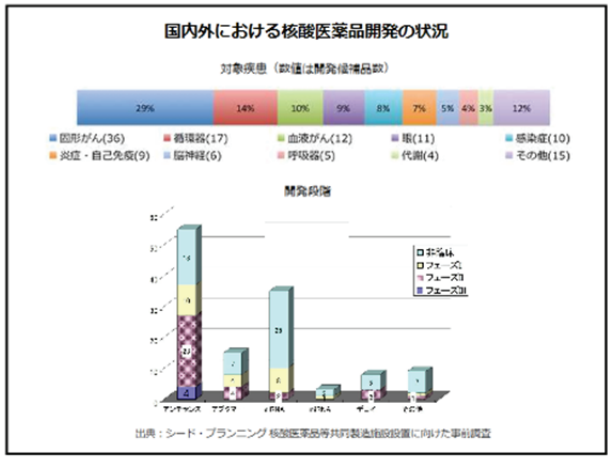


図 3-2-2-2

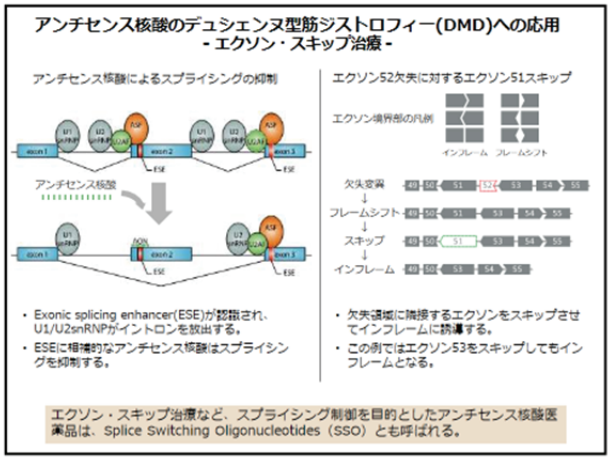


図 3-2-2-3

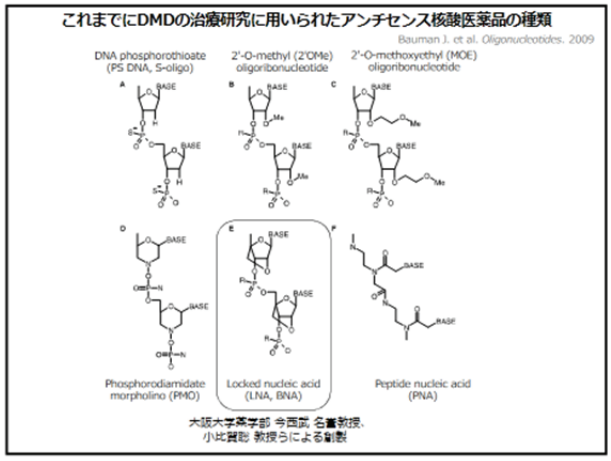


図 3-2-2-4

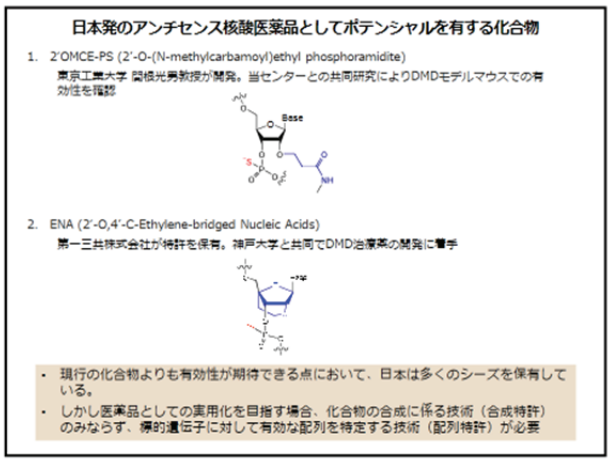


図 3-2-2-5

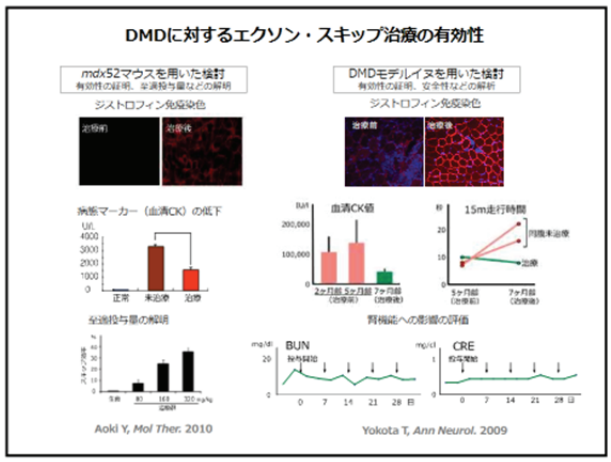


図 3-2-2-6

図 3-2-2-7

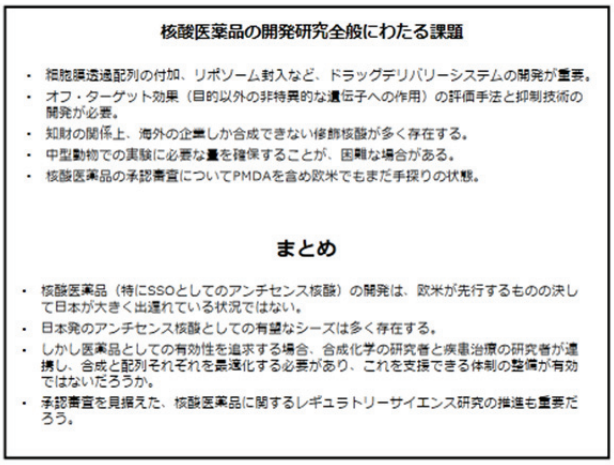


図 3-2-2-8

（質疑応答）

（**浅島先生**）：核酸医薬の場合、転写とか止めているところが多いと思うが、その辺のシークエンスとの関係というのはどういうふうにして見ればよいか。

（**武田先生**）：モルフォリノを含めた核酸医薬品は、基本的には遺伝子発現の抑制に使われてきた。しかし新たな手法としてスプライシングへの応用が検討されてきており本日の発表が一例である。この手法は遺伝子が変異を有する場合でも、エクソン・スキップという方法を用いることで機能するタンパク質を産生させる戦略である。もちろん先生がおっしゃったように、遺伝子発現の抑制にアンチセンスを用いる手法は現在でも主流である。しかしアンチセンスに対する評価が復活してきた理由のひとつとして、エクソン・スキップのようにノックダウン以外の作用機序に期待が寄せられていることも事実である。核酸医薬品の作用には、mRNA の分解の促進、pre-mRNA プロセッシングへの干渉、RNA 結合タンパク質やリボソームの結合阻害、及び RNA の二次構造の変化などが含まれるが、どの作用形式をとるかは結合対象となる RNA の種類、結合する位置、及びアンチセンスの化学的組成により決定されるため、作用とシーケンスの関係は一律に論じることは難しく、このような前提を踏まえて考える必要がある。

（**泰地先生**）：アンチセンスの配列設計というのは何か指針があるのか。

（**武田先生**）：先生もご存知のとおり、ソフトウェアを用いてエクソン・イントロン境界、スプライス・ドナーサイト、あるいはスプライス・アクセプターサイトといった部位に対するスプライソソームの結合状態を in silico で評価することはできる。これらの情報に基づいてアンチセンスの配列を設計することは可能であるが、さらに我々はこれらの情報以外にも、網羅的にアンチセンスを設計し、in vitro、in vivo でその有効性を検証している。

（**泰地先生**）：必ずしも私は専門ではないがそういうときの網羅的なデータの蓄積があるともう少し合理的な指針が出てくる可能性があるかなと思うのだが。

（**武田先生**）：おっしゃるとおりだと思う。やはりソフトウェアでデザインしたものに対

して、実際にはどのような配列が有効であったかということを、データベースのような形で集積しておくことは重要だと思う。これらの知見を体系的に整理して、より多くの疾患に応用していくための指針が作成されることは意義あることと考える。

（**横山先生**）:我々構造生物学で今ご指摘のようなスプライシングのジャンクションのところの配列を認識して制御しているオルタナティブスプライシングを制御しているようなタンパク質の RF 複合体の構造を幾つか決めているが、そういうものは設計に役に立たないのか。

（**武田先生**）: 十分役に立つだろうと思う。実際に、極めてわずかだが自然にオルタナティブスプライシングが起きて、その結果少量だが機能的なタンパク質が翻訳されるというケースは存在する。このようなケースにはアンチセンスを使うのではなく、自発的なオルタナティブスプライシングを促進する能力をもった低分子化合物を用いる手法も有効であり、実際にこのようなアプローチの研究も進んでいる。

（**飛田**）: 核酸医薬開発において、オフ・ターゲット効果の評価手法と制御の技術が非常に重要な課題だと思われるが、このあたりの開発状況、開発研究の進捗を教えて頂きたい。

（**武田先生**）: オフ・ターゲット効果は重要な課題であり in silico で標的となりうる遺伝子を探索して検討している。正規の鎖長を有するアンチセンスについてはこのアプローチが有効だが、臨床開発の段階になると合成段階でわずかに含まれる n-1 mer, n-2 mer といった不純物に対する対応が問われる。in vitro, in vivo では検証できないケースもあり、このような場合 in silico の議論に基づいて判断しなければならない。レギュラトリーサイエンスのレベルで統一した原則に従って判断ができれば良いのだが、この点についてはまだ十分な知見が集積していない。こういったことも含めて、核酸医薬品開発に対する周辺環境が充実することが望ましいと考えている。

（**浅島先生**）: 核酸医薬品の承認審査について PMDA を含め欧米でもまだ手探り状態というときに、どこが一番、皆さんにとって、何を超えれば PMDA が通るというふうに考えておられるか。

（**武田先生**）:ひとつは核酸医薬品が種特異的な遺伝子配列に基づいて設計されることから、ヒト以外で実施される非臨床試験のデザインと結果の解釈について、慎重な対応を求められるということ。もう一つは対象疾患に希少疾患が多いことから、臨床試験のデザインにおいても症例数や投与計画の設計において特段の注意を要するという点である。さらに DMD の場合は、患者の変異形式に応じて個別のエクソンを標的としたアンチセンスを設計しなければならず、この場合それぞれのアンチセンスは化合物としては同一でも医薬品としては別個と見なされ、独立した審査を経なければならない点である。これらが薬事承認に際しての課題であり、今後核酸医薬品の普及を図るうえで克服すべき点として、レギュラトリーサイエンス研究の側面からも支援を頂きたいと考えている。

（**浅島先生**）: そういったときに、例えば今コモンディジーズのときに、こういうものが非常によくきいたという例はたくさんあるのか。

（**武田先生**）: コモンディジーズに対する応用まで到達した例はまだないが、将来的にはがん等に対して、アンチセンスをワクチンのように用いることも可能ではないかと考えている。実際にそういうことを考えている企業の皆さんもいると思う。

３－３．セッションⅡ　基礎技術の研究開発動向

３－３－１．分子設計技術/タンパク質の高精度分子シミュレーション
＜泰地真弘人　チームリーダー：（独）理化学研究所　生命システム研究センター＞

計算機による分子設計支援についてはかなり長い歴史があるが、最近になってこの結合自由エネルギー評価については、構造が正確といった条件つきではあるが、かなり確度が向上してきているという状況である。これは日本のグループもかなり大きく貢献しており、東大先端研にいる藤谷教授等が開発した方法はかなり広く使われるようになっている。低分子医薬と抗体との違いだが、低分子の場合は化学構造式からの構造推定は比較的容易で、低分子の場合は特に薬剤の場合は比較的かたくつくるので、構造の自由度が比較的小さい。合成の制約から候補数が限定されてきて、既知の飽和物で数百万ぐらいで、実際にプレスクリーニングの後にシミュレーション等でスクリーニングをかける候補というのは数万から数十万ぐらいというぐらいの規模まで落ちてくる。抗体やペプチド等の問題は柔らかくて非常に構造の多様性が高い点にある。これは化学構造式、一次配列から立体構造の予測をするのがなかなか困難なので、そうすると例えば抗体に変異を入れた場合、もともとのテンプレート構造に近いと思ってそのまま設計するのだが、実際はそれが外れているということもある。東大の藤谷先生は FIRST のほうで、抗体医薬の合理的設計というのを目標に挙げていたが、やはりやってみると構造の正確性というところがなかなか出ない、やはり変異を入れたときの構造の予測というのがなかなか難しいということで、ちょっと抗体については置いておいてまず低分子からやっていると伺っている。この構造をきちんと出してくるというところが非常に重要になってくる。さらに候補が多いという問題がある。タンパクの場合であるが 20 の n 乗。要するに 1 つ入れると 20 ぐらいでできるが、3 つの変異を入れると 8000 ぐらいの候補ができて、4 つ入れると 16 万とかそれぐらいの候補数になってしまう。候補の多さというところと構造の予測というところがバイオ医薬関係の分子を扱うときに非常に困難な課題だと考えている（図 3-3-1-1）。

構造の予測のほうへの取り組みであるが、1 つには長いシミュレーションをやって何とかしようという方法がある。これは 2009 年に米国の D.E,Shaw Research が開発した Anton という専用計算機があり、これが大体ミリ秒ぐらいの計算ができる。我々のところでもそれに対抗するような専用計算機を今開発しており、これもミリ秒ぐらいの時間の計算を目標に進めている。専用計算機をつくれるのは世界でも数か所なので、それなりに競争力があると考えている。もう 1 つ、単にシミュレーションするだけではなくて、立体構造の予測手法というのが非常に重要だと思っている。米国のワシントン大学の David Baker のグループが開発した Rosetta というソフトウェアがあり、これはかなり広く使われて非常に有力なソフトウェアになっている。日本でも京大の高田先生とか名古屋大学の千見寺先生、あるいは産総研の富井先生とかはこの辺の予測手法に取り組んでいるが、正直いうとまだ Baker のところに少し及んでいないかなというところかと思う。日本でも理研の張さんとかは Rosetta を使って本家よりもいい予測性能を出すという成果を上げられているが、立体構造の予測手法への取り組みも評価する必要がある。

もう 1 つ候補の多様性への対応であるが、やはり 1 つ重要なのが段階的な選択手法である。これは高速で低精度な方法と低速で高精度な方法を使って徐々に絞り込んでいくような方法を考える必要がある。あとは遺伝的アルゴリズムなどの最適化手法をどういうふうに取り組んでいくかというところが課題と思っている。この辺のところはタンパクの設計等は、Baker のところがかなり先に行っている感じだが、まだ特に抗体等ではまだこれからというところもあるので、まだまだ競争力があるかなと思う。日本人だと中村春木先生のところを出た黒田さんがこの辺の抗体の設計等をやっている（図 3-3-1-2）。

シミュレーションの課題について説明する。ナノメートルスケールのところというのが典型的なタンパク質の一次元的な大きさであるが、この辺のシミュレーションをやろうと思うと、例えば京コンピュータみたいなコンピュータを持ってくると、ある程度以上速くならない領域というのになっており、余り計算時間が伸びない。京では、たくさんシミュレーションを流せるが、1 本のシミュレーションだとμ秒から 10μ秒ぐらいが標準的な計算時間である。やはり大規模な構造変化はもうちょっと長いところを見る必要があるので、この辺まで追いかけられるような仕組みが必要と考えている（図 3-3-1-3）。

これは先ほど言った Anton という D.E.Shaw research のマシンである。この人はアメリカの大富豪で、自分のお金で計算機をつくって、全体性能は京の 10 分の 1 ぐらいであるが、1 本のシミュレーションだと京の 100 倍ぐらいのパフォーマンスが出るというものをつくっている。これを彼らのところで全部で 9 台ぐらい持っているという状況で、今この 2 号機というのが動き出している状況である（図 3-3-1-4）。

我々も対抗してマシンを開発しており、大体今年度ぐらいに開発が終わる。そうすると大体 10 万原子ぐらいの系、これをタンパク質に直すと数百残基ぐらいの系になるが、それが 1 日に 10 マイクロ秒ぐらいシミュレーションできるという予定である。これができると先ほど述べた時間がどんどん伸ばせる。Anton の成果を見ると大体 100 残基ぐらいまでのタンパクの構造予測-これは残基数だけでなくてフォールディング時間による-が、de novo でできるようになると期待している（図 3-3-1-5）。

あと抗体医薬等で重要なのは、構造の最適化である。特に配列に変化を入れたときに抗体の構造がどう変化するかというところが計算できると素晴らしいと思う。そうすると抗体などバイオ医薬への計算創薬の適用範囲が拡大すると期待している。そうするとそれに対する抗原のアフィニティも割と正確に見積もれるようになるだろうというふうに考えている（図 3-3-1-6）。

まずはペプチドの設計を行っている。ペプチドでは、高速低精度な方法というところの方をいろいろ評価しており、ペプチドのやわらかを取り込みつつ複合体の結合自由エネルギー評価のランク付けを高速に行う技術ことに取り組んでいる。これは CRK SH2 をターゲットにしているが、この場合リン酸化ペプチドの 3 残基ぐらいに変異を入れ、遺伝的アルゴリズムで正しい答えがどれぐらい出ているかということを調べた上で、そこそこの正答率が出てくるような結果になっている。このぐらいのことはできているが、この後に低速高精度な方法を組み合わせていくということが必要と考えている（図 3-3-1-7、図 3-3-1-8）。

構造最適化で一番重要なのは構造最適化にかかわる計算時間の問題であるが、この限

定的なターゲット数に対しては専用計算機等である程度解決できると思う。構造予測については Rosetta 等のソフトウェアの進化もあることで何とかなると考えている。変異の空間の広さについてはまだ取り組み中というところと思うが、こういう複数手法による段階的探索というのはどんどんこれから開発していかないといけない。これをやるには我々のラボだけではだめで、もう少しほかの専門のラボとかが必要になる。あと、開発で非常に重要なのは、例えば構造を決める人とかアフィニティを評価する人と一緒になってサイクルをぐるぐる回すというところが非常に重要で、やはり統一的な実験結果みたいなものがないと計算手法の評価もできないので、そういうところをシステムとして組めるかなというふうに考えている（図 3-3-1-9）。

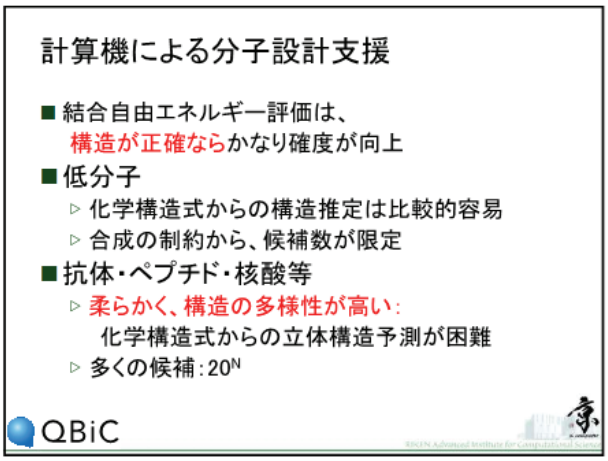


図 3-3-1-1

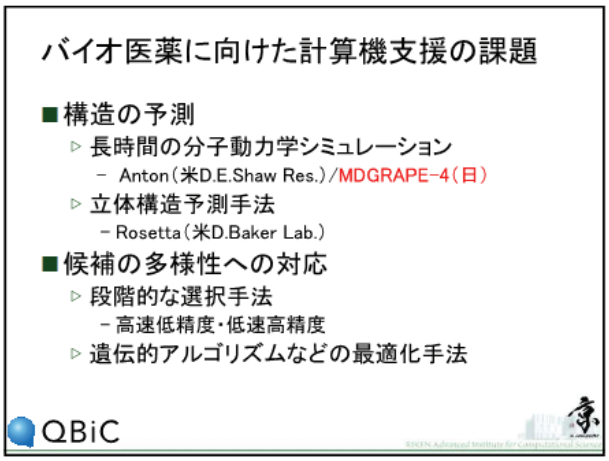


図 3-3-1-2

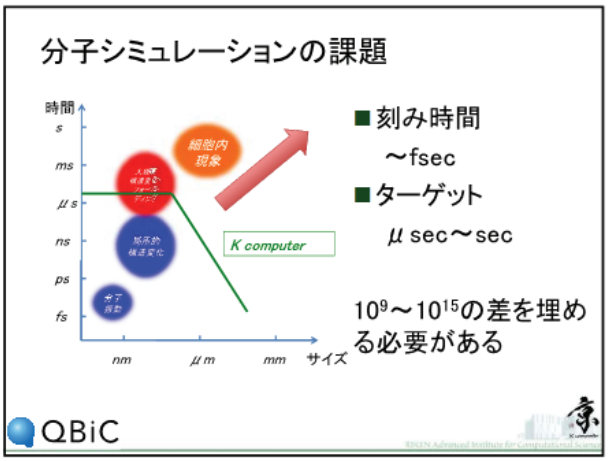


図 3-3-1-3

図 3-3-1-4

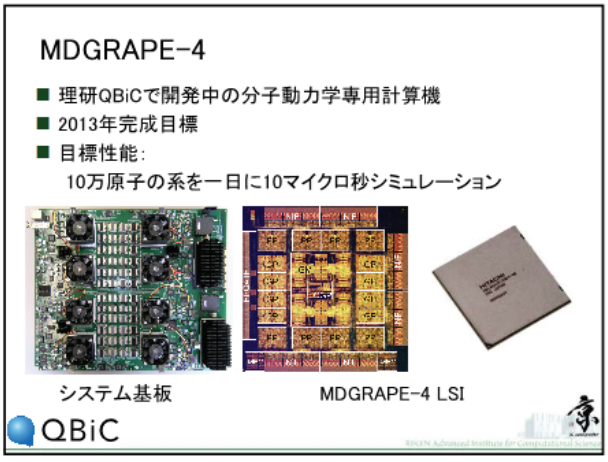


図 3-3-1-5

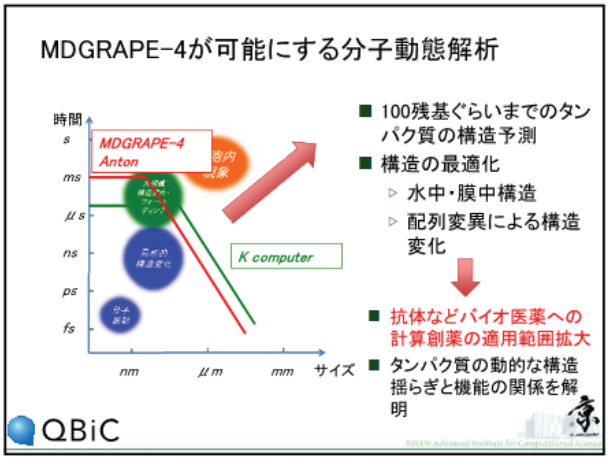


図 3-3-1-6

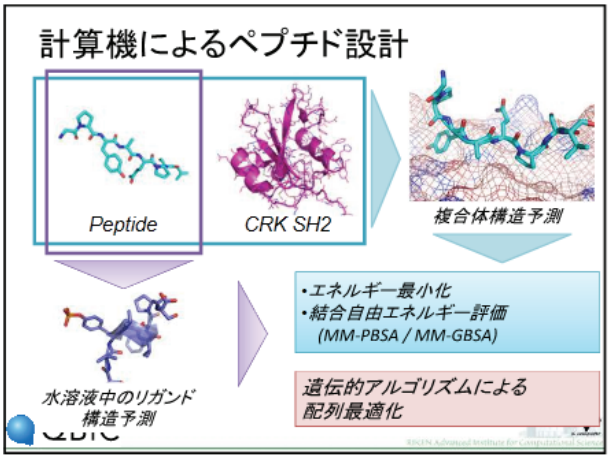


図 3-3-1-7

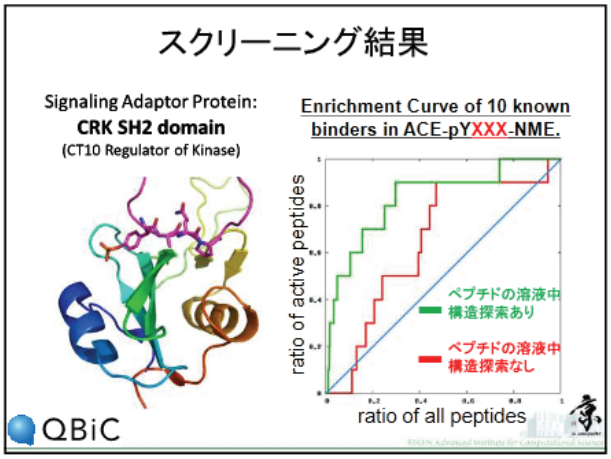


図 3-3-1-8

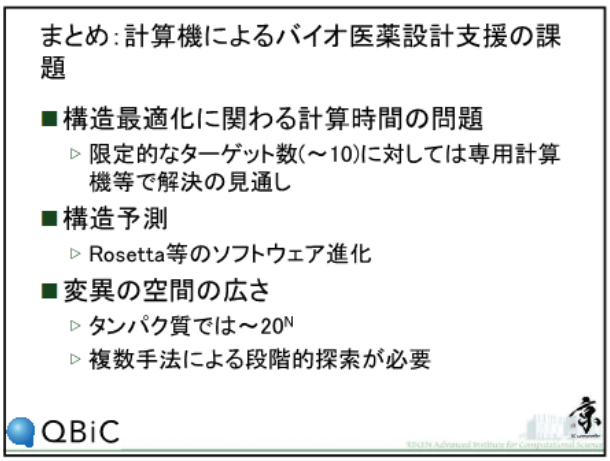


図 3-3-1-9

（質疑応答）

（**浅島先生**）：今こういうコンピュータを使ってバイオ医薬の分析をかなり色んなところで行っていると思うが、バイオ医薬品に持っていくための一番のネックになっているものは何か。

（**泰地先生**）：正直に言うと、まだ医薬に持っていくというところのレベルにまだ計算のほうが達していないというところはあると思う。そこの前段階でまずアフィニティをどう上げるかというぐらいレベルなので、まだバイオ医薬品のトータル設計のレベルまでまだ到達していないところかなと思う。

（**浅島先生**）：先生としてみればそこのところが、もうちょっとデータがたくさん集まった段階でこういうものが動くというふうに考えておられるのか。それともコンピュータのほうが先にいって実証的なものが後にくるのか。我々は計算機というのがかなり有力だなというふうに思えるのだが、その辺についてもお考えを聞きたい。

（**泰地先生**）：手法的な面については、データが出る前からいろいろ開発しなければいけ

ないなというふうには思っている。手法でも進化させていくときには、限られた量でもいいが統一的にとられたデータが必要なので、特にまず構造予測に関しては実際に変異を入れて構造予測をして、それが実際にどれぐらい合っているかというのを何例かちゃんとやってみたいというふうに思っているし、結合についてもやはり一緒である。

（**江島先生**）：我々はウェットな実験しかでき無いので、計算機の結果というのをぜひ利用したいと思っているが、構造が多様性を持ってその中から正しいものを選ぶというのはフォールディング速度である程度規定される、残基というよりはということをおっしゃっている。それは我々がウェットの実験で観察するフォールディング速度というイメージで良いか。

（**泰地先生**）：はい。やはりフォールディング速度が遅いものというのは、多分シミュレーションでやっても正しいフォールドを見つけるのが難しいだろうと思われる。もちろん小さいものに関しては、ただ力わざでシミュレーションする以外のいろいろな構造予測手法があるので、そういうものを援用していくと、フォールディング速度がおそくてもちゃんと出せるものがあると思うが、一般的にはやはりフォールディング速度が重要であると思う。

（**江島先生**）：速度のイメージが実験をやっている我々ともしかすると全然違うのかもしれないが、例えば普通の抗体だと L 鎖と H 鎖があって、H 鎖は修飾をかけると極端にフォールディング速度がかわってしまう。試験管内でも L 鎖が待ちきれないぐらい H 鎖が遅くなる。　だからそうなると、そもそも L 鎖 H 鎖を持った抗体というのは計算に乗らないのかなと、だからシングルドメインのほうが絶対良いのではという人もいて、そういう理解でいいのかなと。

（**泰地先生**）：ただ、テンプレート構造に合わせた構造予測もできるので、そういう場合は構造予測の手法と組み合わせながらやっていくということになると思う。そこのところはやってみないとわからない状況である。

（**江島先生**）：実際の親和性評価とあわせてとおっしゃったことは全く同感で、新和性の評価が絶対ないと結果の評価なんて全くできないというふうに思う。

（**上田先生**）：例えば任意のアミノ酸配列を持つ 10 もしくは 20 アミノ酸でそのペプチドの構造というのはシミュレーションできないと思ったほうが良いか。

（**泰地先生**）：10 とか 20 であればできるようになると思っている。

（**上田先生**）：ただ均一な構造に落ち着くことはないのか。

（**泰地先生**）：ランダムだと均一な構造に落ち着くことはないだろうと思う。

（**上田先生**）：ネイティブというのは進化上ある程度構造をとるようなものが残ってきていると思うべきか。

（**泰地先生**）：はい。ランダムだとかなりいろいろな構造をとる可能性もあると思うが、シミュレーションでも多分そういうふうになると考えている。

（**上田先生**）：逆にいうと de novo で例えばペプチドを設計するということは理論的に無理と思ってよいか。

（**泰地先生**）：やはり少しずつ変異を入れながら改良していくような、その最適化を援用しながらやるとできるというようなことだと思う。全部探索するというのはちょっと非現実的である。

（**横山先生**）：本日はバイオ医薬設計支援ということでまだ難しいと述べられたが、その言葉の端々で低分子のほうであれば相当実用になるようなことを述べられていたと思う。そちらに関して一言、実用性について伺いたい。

（**泰地先生**）：低分子の方はかなりできるようになってきていると思っている。適合性のほうもかなりの確度で出てくるようになっている。まだ全てのタンパクについて 1kcal/mol というところまではいかないというのが現実であるが、ちゃんと構造を緩和させれば恐らく 1kcal/mol ぐらいのところにいくだろうという目途はついてきたと思っている。

（**横山先生**）：余りここの議論ではないかもしれないが、やはりタンパク質のように DNA を合成して設計できるものと違って、低分子化合物というのは製薬企業のようにメディシナルケミストリーが非常に強くないとできないもので、アカデミアでの創薬を考えたときには、やはり計算による設計というのが非常に重要だと思う。それでもって初めて不可能が可能になるということだと思うので、そちらについてうまくいっているというのは非常に心強いと思う。

３－３－２．生産制御技術/代謝改変による有用物質生産
＜大西康夫　教授：東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻＞

本日は、代謝改変による有用物質生産ということで、微生物を用いた有用物質、なかでも有用低分子の生産ということでお話しさせて頂く。我々の考えている有用低分子は、医薬品や医薬品原料あるいはポリマー、プラスチックの原料等であり、これらを微生物に作らせる研究を行っている。本日は、全く新しい物質生産能をもつ微生物を創り出すという話をする（図 3-3-2-1）。

放線菌という菌群は薬になるような化合物をたくさん作っている微生物である。もともとは抗生物質、すなわち、ほかの菌の生育を阻害するという薬が最初に見つかったが、その後、抗がん剤や免疫抑制剤なども、微生物の代謝産物から見いだされ、実用化されている。このように、もともと微生物は複雑な構造をもった化合物をつくる能力を持っているということが今日の話の大事な背景の１つである（図 3-3-2-2）。

微生物が作るクスリについて、これまでの研究を簡単に振り返りたい。まず、1929 年、初めての抗生物質ペニシリンが見つかっている。1942 年にはストレプトマイシンが発見され、このときに「抗生物質」という言葉が作られた。それ以降、微生物を分離してきては、その代謝産物からクスリになるものを探すという「微生物スクリーニング」がたくさん行われてきた。この分野で日本は大きな貢献をしてきたが、皆さんもよくご存じのとおり、80 年代後半、あるいは 90 年代以降は、いくら探しても過去に見つかったものと同じような化合物が見つかるだけで、新しいクスリになる化合物はもう微生物からは見つからないと思われるようになり、多くの製薬企業が「微生物スクリーニング」から撤退してしまっているというのが現状である。ただし、今日お話しする我々が考えていることは、新しい化合物を見つけるというのではなく新しく創り出すということである。また、最近微生物のゲノムがどんどん解析され、1 つの微生物がどのぐらいクスリとなる可能性がある二次代謝産物を作れるのかという事がどんどん分かってきている。

先ほど述べた放線菌というクスリを作るのが得意な菌は、1 つの菌で 20 個とか 30 個ぐらいの、全く構造が違う二次代謝産物を作る潜在能力があるということがわかってきている。この潜在能力を開花させる、あるいは、その能力を利用して、すでにある化合物を「改造」して新しいものにするということが今後の新しい技術の 1 つになるのではないかと考えている（図 3-3-2-3）。

放線菌が作る複雑な構造をもった化合物について、3 つだけ例を示す。エバーメクチンは北里大学の大村先生が見つけられて非常によく使われている薬であるが、ポリケタイドという部分に糖がくっついている。バンコマイシンはこのような複雑な構造をしている。エスペラミシンは、特にこのような三重結合、二重結合、三重結合を含む 10 員環が特徴的であり、非常に複雑な構造であると言える。このような化合物は、簡単に言うと、ビルディングブロックになる化合物を生合成酵素が連結させて作られるわけであるが、レゴブロックを順番に組み立てていくようなイメージである。つまり、生合成酵素は部品を加工したり組み立てたりする「機械」だと考えてもらえばいい。そして、「微生物細胞」が工場であり、この生合成酵素という「機械」をいろいろと設置し、それらをうまく働かせること、つまり「生産ライン」を整備することによって、新しい化合物を作り出そうというのが我々のコンセプトである（図 3-3-2-4）。

このようなことは 15 年くらい前から考えてきたが、実はちょうど 10 年前、新聞記事に取り上げてもらったことがある（図 3-3-2-5）。「微生物工場」という言葉を記者の方が使ってくださっているが、このような概念は実はそんなに古くからあったわけではない。ここで紹介されているのは、それまで植物にしか作れないと言われていたフラボノイドという化合物を大腸菌で作らせたという仕事である。この場合、植物由来の化合物を作るので植物由来の酵素遺伝子を使っているが、酵母や放線菌といった微生物由来の酵素遺伝子も組み合わせて使っている（図 3-3-2-5）。このように、微生物に新たな代謝経路を導入して化合物を作らせるという研究は今では当たり前になっているが、当時はまだあまり行われていなかった。

我々の研究室で行った研究例をさらにいくつか紹介したい。ウコンの成分でクルクミンというのがある。クルクミンはウコンの根でしか作られないのだが、我々の研究室では、クルクミンを作る酵素を偶然、イネから見つけだした。このクルクミンを作る酵素を大腸菌に導入すると、大腸菌はクルクミンを生産するようになって、このように菌が黄色になる。クルクミンを大腸菌に作らせてもしょうがないと思われるかもしれないが、我々が考えているのは、ここにさらにいろいろな生合成酵素、つまり「機械」を組み合わることで、ウコンでは作られないものを含めて、さまざまなクルクミン誘導体を生産するということである。微生物の非常に有利な点はいろいろな遺伝子を簡単に入れられる点であり、修飾酵素遺伝子をいろいろ入れることで生産される化合物からさらにいろいろな化合物を生み出すことができる。もちろん、天然にない化合物をつくり出すことも可能である（図 3-3-2-6）。いくつかの植物では遺伝子組換えができるようになってきているが、まだまだ手間がかかるうえ、植物を「生産工場」とした場合、育てて大きくなるまでに大変な時間がかかる。一方、微生物はすぐ育つので、数日で「収穫」ができる。生育速度の早さは、微生物を使う大きな利点の 1 つである。微生物を生産工場とした物質生産の研究は、日本を始め、世界中でどんどん行われており、例えば、二次代謝

産物の生産では、実際の生産菌より多量の生産ができたり、生産菌では作れなかった新しい化合物を作れるようになったりしてきている。しかしながら、こうやって作った新しい化合物が実際に有用なクスリになるかどうかというのは全くの別次元の話であり、一見して何の役にも立たない化合物を生産できるようになっただけというケースがほとんどである。しかしながら、このような新しい化合物をとにかくライブラリとして集めることには大きな意味があると考えている。化合物ライブラリを、企業を含む国内の研究機関にどんどん提供して、そこで創薬のスクリーニングをするという取り組みが行われている（図 3-3-2-7）。

次に、薬とはちょっと離れるが、化成品原料生産の事例を紹介する。我々のグループで、たった 2 つの酵素でベンゼン環の化合物を作れるという新しい代謝経路を見つけた。これはポリマーの原料として非常に有望であり、注目を集めた（図 3-3-2-8）。単純な化合物であるが、微生物の「ものつくり」の能力の高さを示す好例であると考えている。

最後に、微生物による有用低分子化合物の生産の将来性について述べる。近年、DNA のシーケンス技術の発展には目を見張るものがあり、多くの生物のゲノム情報がデータベース上で公開されている。また、DNA 合成技術も進んできており、データベースで見つけた遺伝子を全合成して利用するといったことが容易になってきている。つまり、有用物質生産に利用できそうな遺伝子はデータベースにアクセスすれば簡単に探せるし、その生物の遺伝子を入手できなくとも、DNA 合成でその遺伝子を簡単に手にすることができるわけである。このような状況は、微生物を用いた有用低分子化合物生産には、極めて好ましいわけであり、膨大な遺伝子資源を「ものつくり」に活かす技術は非常に重要であることは明らかである。実際、国でも、文科省の新学術領域研究では「生合成マシナリー」という生物活性物質構造多様性創出システムの開発に関する研究プロジェクトが動いている。また、このような研究は広い意味での合成生物学と言えるが、新学術領域研究「多要素な生体分子ネットワークを理解するための合成生物学の基盤研究」においては微生物を使った研究も行われている。一方、経産省のほうで、去年からだと思うが「革新的バイオマテリアル実現のための人工遺伝子合成技術開発」というプロジェクトが動いているが、私の考えでは、もっと府省間の連携が必要だと思う。特に、低分子医薬品の開発ということであれば、上述した化合物ライブラリを用いた研究開発など、一企業ではできない部分をオールジャパンで推進するような取り組みが期待される。一方、医薬品以外を考えるのであれば、無理のない構造のものであれば、標的とした化合物は微生物を使って確実に生産できる時代が近づいていると感じており、その場合は、生産した化合物を実際にどう使っていくのかが重要であり、それをしっかり考えていかないといけない（図 3-3-2-9）。

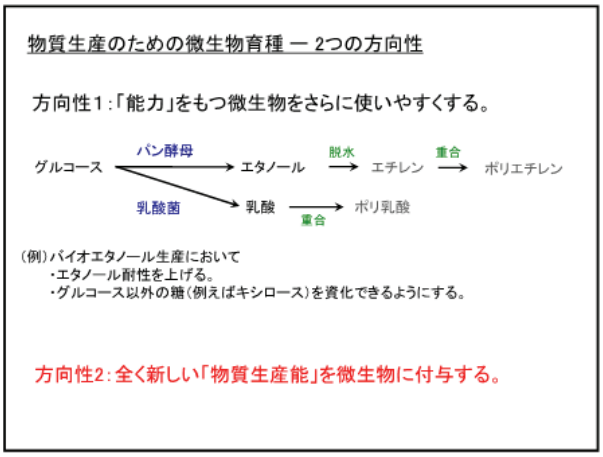


図 3-3-2-1

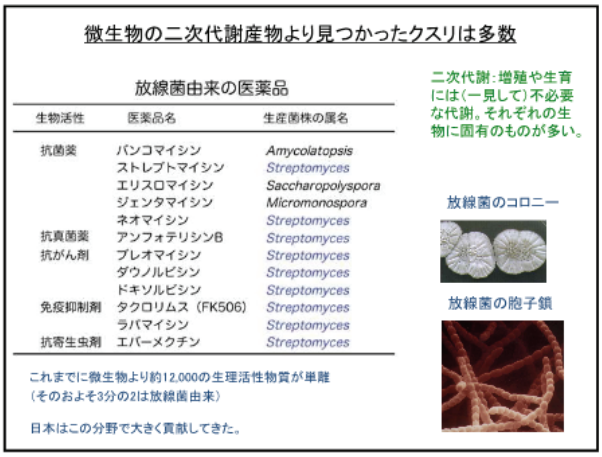


図 3-3-2-2

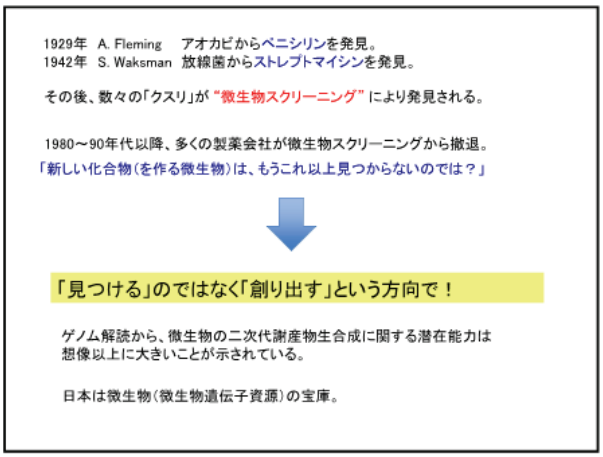


図 3-3-2-3

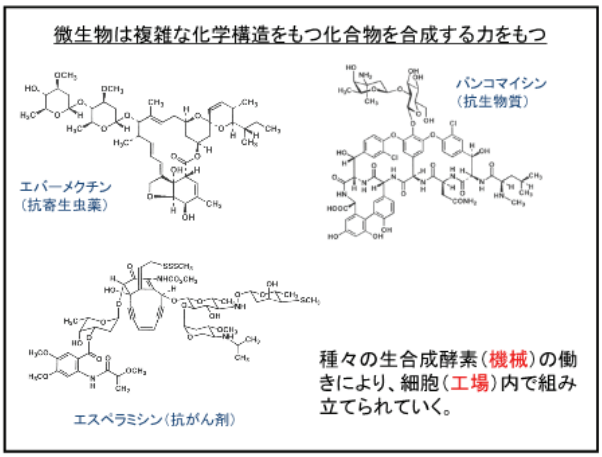


図 3-3-2-4

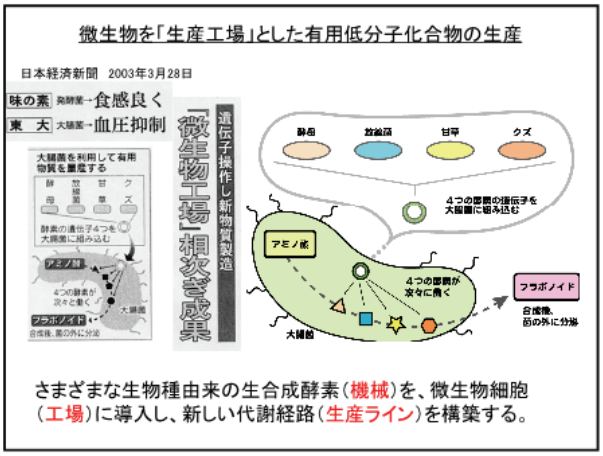


図 3-3-2-5

図 3-3-2-6

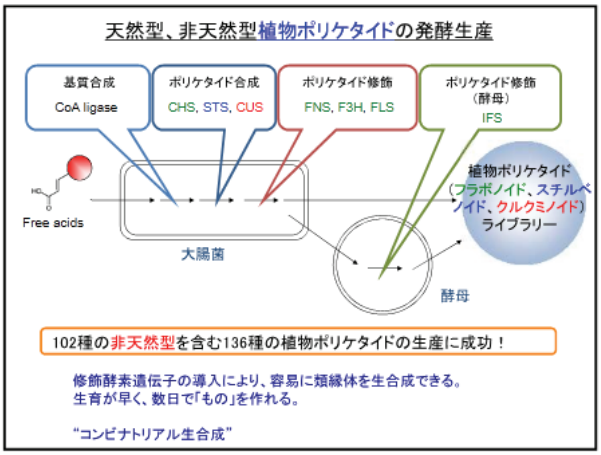


図 3-3-2-7

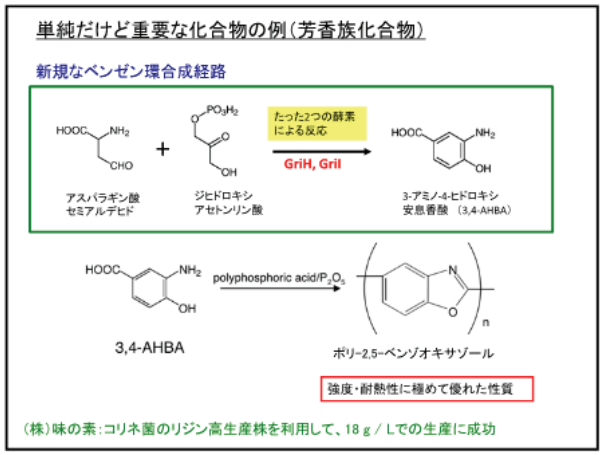


図 3-3-2-8

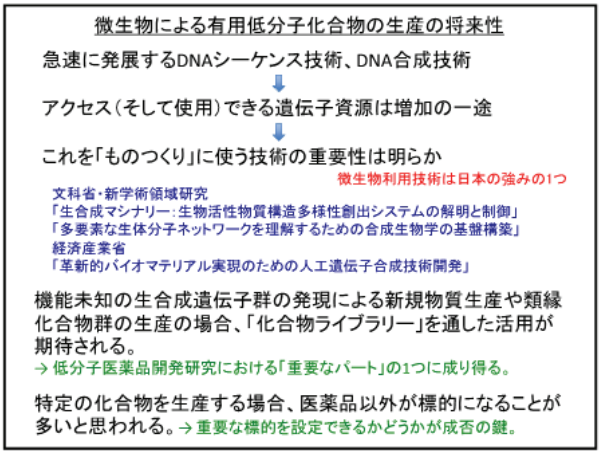


図 3-3-2-9

（質疑応答）

（**上田先生**）：これは生合成系の遺伝子をセットにしてつくるということか。旧来の発酵技術だといろいろミューテーションを起こしてどんどん向上させていくことだけれども、これはタンパク工学的にいろいろ人工的に改変して非常にプロダクション能力が高いとか、外に出せるとか、そういうふうな改良はできるのか。

（**大西先生**）：はい。もちろんそう思っている。酵素に関しては、物質生産のキーになるところの生合成酵素は基質特異性がある程度広いものが多くて、特に二次代謝の生合成にかかわる酵素は基質特性が広いものも多いので、いろいろな違った基質が取り込めるため、生産する化合物にバラエティが出せることも多い。一方、基質特性が厳密な場合は、もっと違う基質を取り込んでくれたらもっと違う構造のものができるので、そこはタンパク工学的手法で酵素を改善していくということになると思う。

（**上田先生**）：酵素的なパラメータを考えながらシミュレーションすることもできるのか。

これぐらいできるはずだとか。

（**大西先生**）：酵素的なパラメータも改変するということになると、酵素の立体構造も明らかにしてからといったことになる。

（**上田先生**）：Km 値がこれぐらいなら、最終的に基質がこれぐらいあればプロダクトも予想できる、そういう微生物をつくることができる、またはシミュレーションすることができるようになりますか。

（**大西先生**）：代謝経路全体に関しても、シミュレーションで化合物の代謝の流れを追いかけていってどうなるかということを研究しているグループももちろんある。メタボロームとかトランスクリプトームを初めとした網羅的解析を組み合わせていって、よりいい細胞をデザインするという方向になるのだと思う。

（**泰地先生**）：例えばベンゼン環の合成経路において、基質のほうは天然と一緒の基質なのか。

（**大西先生**）：はい。この基質でないと、この 2 つの酵素で反応が進まない

（**泰地先生**）：やはり酵素の場合はかなり基質特異性が高いというところが普通の化学反応と大分違うと思う。ここでちょっと化合物の多様性をふやしていくところに限界が、いろいろなものをしているけれどもそこに限界があるのかなというふうにも思う。

（**大西先生**）：ただ、フラボノイドのときに述べたように、これは酵素のタイプによるが、非常に基質特異性が広い酵素があり、この場合は、例えば普通の天然のアミノ酸ではない人工の基質を取り込ませて非天然型のものがどんどんできてくるというような場合もある。

（**横山先生**）：本当にそのとおりで、次にお話しする非常に厳密な認識をしているのと比べると普通の酵素は非常に広くて幾らでもかえられるといっていいような、つまり間違えても困らない酵素というのは幾らでもかえられる、進化的に間違えないようにはできていないと思う。可能性はすごく広いと思う。

（**津本先生**）：現実的に構造ベースでやるといったフラグメントから組み立てていくという創薬が現実的だとした時に、本日お話にあったような別のパラダイムがあると思う。微生物の工学については、有望な技術と感じたがどのあたりまでやれるとお考えか。

（**大西先生**）：例えばある部分の糖鎖がついているところを変えるとか、そういったことは、比較的簡単にできる。

（**津本先生**）：それ以外のところの例えばメチルを少し変えるとかというのは、現実的に天然物について見ているとすごく難しい。それを合成でやっている人から見ると。そこが全部微生物でとるとしたらそこと構造を組み合わせてというのは結構現実的だと思ったのだが。

（**大西先生**）：全て微生物ではなく、どこかで有機合成を取り入れていって当然いいと思う。ただ、生合成酵素が機械だとしたときに、いろいろな機械をとりそろえておけば、メチル化や水酸基にしてもそれぞれのバラエティ（つまり品揃え）を持っていることである部分はクリアできると思う。今はゲノムの情報が沢山あるので、本気で取り組んでいけばかなりいけるのではないかと思う。

（**木村先生**）：天然物バンクのソースとして難培養性微生物、例えば昆虫の共生菌などが非常にこれから開拓の余地があるとよく聞くが、これについてはどのようにお考えか。

（大西先生）：もちろんとても可能性があると思う。私の話と関連づけると、難培養なものを培養できなくてもゲノムの配列さえあればそれを用いて簡単に培養できる大腸菌の中でつくらせるというような方向も十分あるというふうに思っている。
（木村先生）：逆に難培養性のバクテリア自体を少し変えて培養できるようにすると、またいろいろなことができる可能性もあるのか。それともゲノムを読んでしまったほうが早いのか。
（大西先生）：生物学としてはなぜ難培養なのかは非常におもしろい。微生物学者としてはそちらも興味あるが、実際それを役に立てようと、使うのであれば、遺伝子ソースとして捉えるというほうがスマートなのかなと思っている。

３－３－３．高機能化技術/人工アミノ酸を用いた薬物複合体の生産技術
＜横山茂之　上席研究員：（独）理化学研究所　横山構造生物学研究室＞

バックグラウンドとしては、人工アミノ酸を使えるような翻訳系やその上流で人工塩基対を持つようなものというのを 10 年以上研究してきている。その一方で上田先生もお話しになる無細胞のタンパク質合成系というのを行ない、これがタンパク 3000 のころにつくり始めたものが、ターゲットタンパクのプログラムの中で生産の技術の高度化ということで進めて、膜タンパク質ができるようになったり大きな複合体ができるようになったり、あるいはエピジェネティックな修飾を再現する。そういう方向にもきており、人工塩基対も非常に複製で効率のいいものをつくることができたりしており、このような技術の総合として今応用の 1 つとしては抗体に薬物をコンジュゲートにするというところで使えるという段階にきているということでご紹介をさせて頂く（図 3-3-3-1）。
このスライドのポイントは今のように構造がほとんど全てのものについてできる、実際恐らく遺伝子の配列でアミノ酸がどんなに違っていても恐らく立体構造は既知の構造のホモログだと思う。そういう意味では構造基盤が全部できたというのが、この一連のプロジェクトなのだが、それを使ってシンセティックなアプローチというのが可能になって、つまりこれがゲノムの配列よりもさらに詳しくわかっていることによって、計算的な手法を使ったような分子設計がどんどんできるので、物質の法則から設計をして固体まで迫れるような時代になってこれは非常にライフサイエンスの転換点、ライフサイエンスそのものの研究手法に関しても転換点ではないかというふうに思っている（図 3-3-3-2）。
その 1 つとして遺伝システムで使っているアルファベットに相当するアミノ酸 20 種類とか塩基 4 種類というのが増やせるか、それによって機能が合成できるかということで研究を進めてきているが、tRNA にアミノ酸をつける酵素、アミノアシル tRNA 合成酵素というのは間違えないように 35 億年かけて進化したもので大変困難な酵素だが、それについて改変をして人工的なアミノ酸を使えるようにした。それを天然の 20 種類と組み合わせてシステムとして動かす。その中で UAG という終止コドンを使うためには、終止しないようにリリースファクターをノックアウトするということが必要で、これは坂本健作さんのところでできるようになっており、100%UAG を新しいアミノ酸に翻訳できるようにしたということが技術としては進歩があった（図 3-3-3-3）。

そこで入れられるようにしたアミノ酸としては、いろいろな元素をふやすということもあるし、反応性としては光に反応するようなクリックケミストリーのような反応や、タンパク質にいろいろな高付加価値をつけるということができるようになっている(図 3-3-3-4)。

それから翻訳後修飾というのはなかなか定量的に翻訳修飾を持った試料をつくれないがそれもつくれるということもあるし、タンパク質を切ったりつないだりというところの技術としても使える。そういう経緯にさらには人工塩基対、これは平尾一郎さんがやってきているものだけれど、それをつけ加えることによってさまざまな合成生物学的な研究ができるようになる。それを核酸の場合にはアプタマーもつくれる（図 3-3-3-5)。

抗体医薬は、低分子医薬の限界を超えるということも期待されている一方で、もう既にターゲットが枯渇しているのではないかというようなことが言われるぐらい特定のものに集中していて、そういう意味では抗原をつくる技術というのも重要かなというふうに思っており、ここでは無細胞のタンパク合成で膜タンパクの抗原をつくって抗体がつくれるということもやってきている。それに加えて抗体自体を高機能化することによってできるということで、最初ランダムにつけていたのでは非常に不均一で活性も低いものをシステインを使って均一につくるという技術が進んできているが、システインを入れられる部位というのは限られているということから必ずしも最適ではないかもしれない。特定の最適な場所にピンポイントで入れられるという意味では人工アミノ酸を使うというのは非常に有効であり、動物細胞から無細胞系まで幅広く使えるので、それを活用するということは重要だと思っている(図 3-3-3-6、図 3-3-3-7、図 3-3-3-8))。

昨年突然に ADC(Antibody Drug Conjugate)の技術に投資が集中してきて、５月ぐらいから今年にかけてアステラスを含んで数億ドルという大きな投資が発表されている。ほとんどがシステインを使ったものになるがこのアンブレックスと SUTRO は人工アミノ酸を使った ADC の作製で次々と契約を成立させようとしている。そういう意味ではまさに時代がそこに踏み込んだということが言えるというふうに思っている。

私たちは SUTRO や特にアンブレックスでやっているチロシンの誘導体ではなくて反応性が非常に高いリジンの誘導体でやっている。もともとチロシンというのは使っているもののアナログなので、いろいろそのための問題があるし、主鎖に近いということから構造への影響もあるのだがそういうこともなく非常にいいということと、あと大腸菌タンパク合成系を使えば 100%導入可能ということで、この技術を使った ADC の作製というのを進めている。

それが実際外国の企業との契約もできるという段階がきているので、本当に実用になると考えている。また、無細胞の合成で抗原をつくるといったことを組み合わせるとさらに非常に役に立つ。抗体医薬の 80%近くが膜タンパク質の現状であるので、それについての例えば GPCR を例にとると、それに対するモノクローナル抗体は非常にいいものが、中和抗体あるいは活性化をする抗体、そういう抗原をつくる技術としてのこの無細胞タンパク質合成が使える。それでここに幾つか取り組んでいるものを書いたが、幅広い疾患に関して使えると思う。無細胞の合成についてもっと徹底して再構成をしたものを上田先生がお話しになると思うが、試験管の中でこういうアクティビティをつくっているので、それを細胞の中での生物としてのしがらみから離れることで非常に大きく発

展させることができるという意味では合成生物学の中心的な手法として考えていかれると思う（図 3-3-3-9）。

これは千葉大の村田先生のところ構造解析をされるために、我々でつくったもので、これは V 型 ATPase のモーターが回転するところで非常に大きな複合体であるが、これを細胞で作ると高分解能の結晶はできない。それが無細胞系でこれを再構成してつくることによって初めて構造的にも均一で純度が高くて、高分解能の結晶構造解析が決められるようになる。そういう意味で、生物そのものの研究とは異なるが、応用的には試験管の中でやるということには大きなメリットがある（図 3-3-3-10）。

ここで一体何が問題になるかというと、やはり実際の医薬品としての有用性ということがないとなかなか製薬企業として乗り出すことができない。実際自分たちが実用化をしようとすると大きな壁に当たっている。そういう意味で、本当に製品レベルでの生産まできちんとつないでいくような体制ができると、シーズとしては日本のライフサイエンスの中に非常にたくさんあるのではないかと思うので、是非そういうことをご検討いただけたらというふうに思っている（3-3-3-11）。

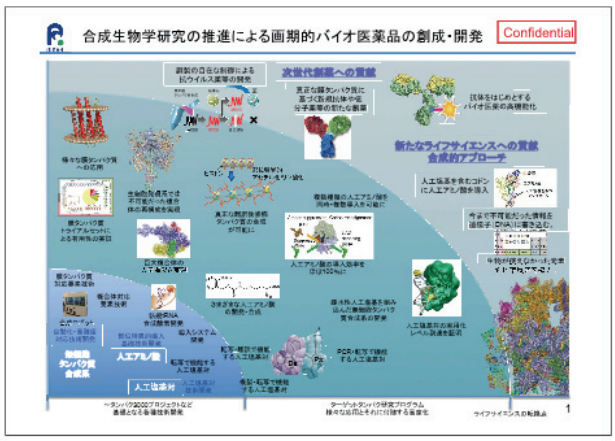


図 3-3-3-1

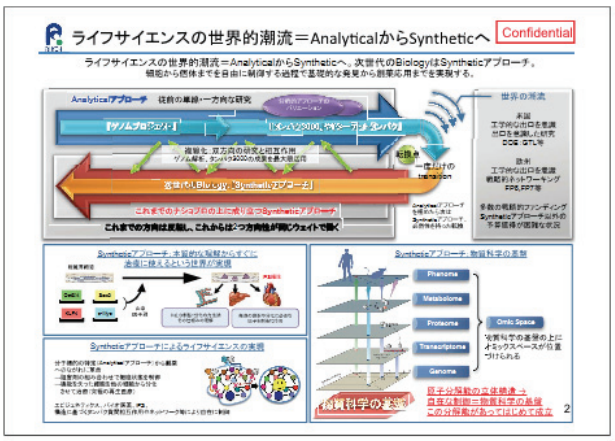


図 3-3-3-2

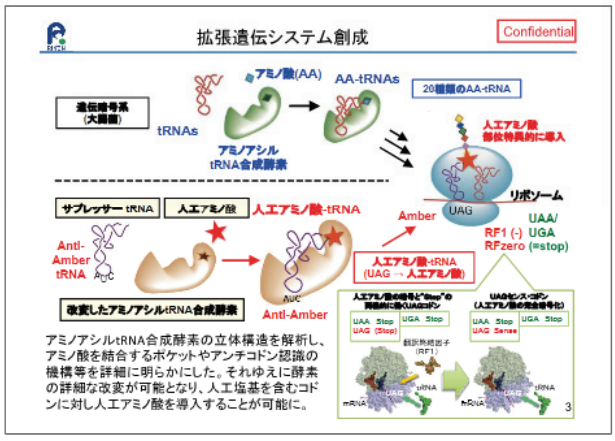


図 3-3-3-3

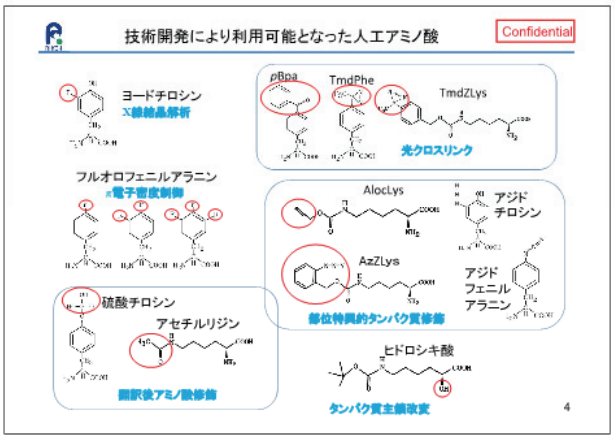


図 3-3-3-4

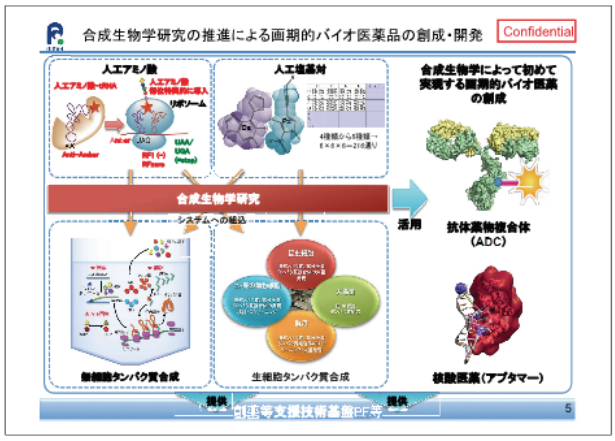


図 3-3-3-5

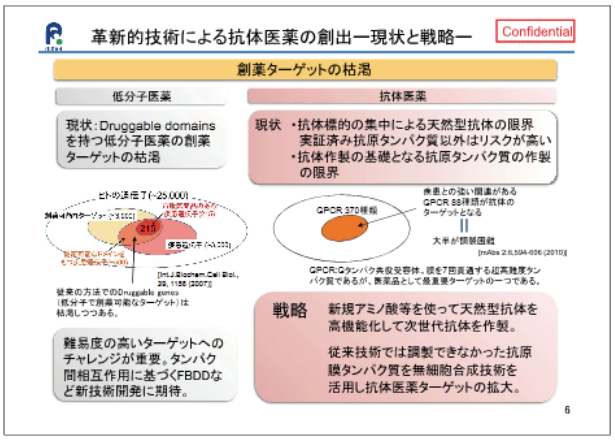


図 3-3-3-6

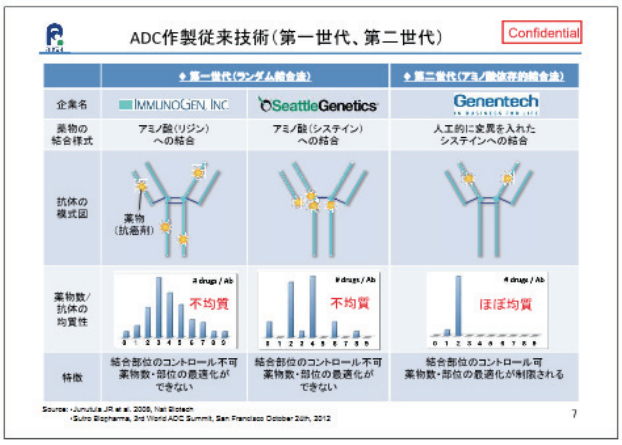


図 3-3-3-7

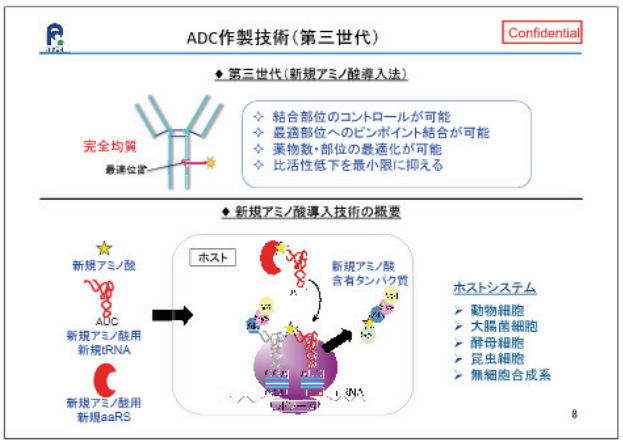


図 3-3-3-8

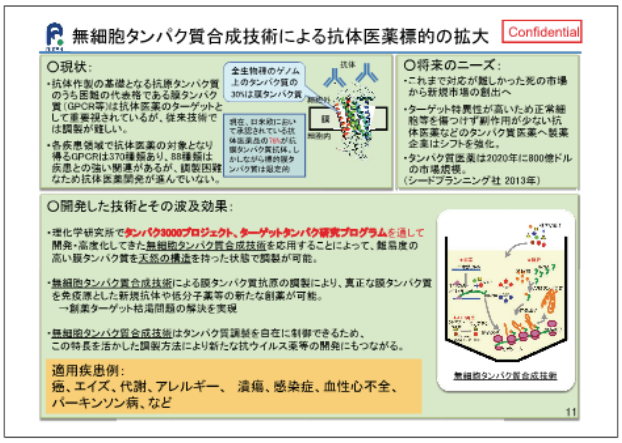


図 3-3-3-9

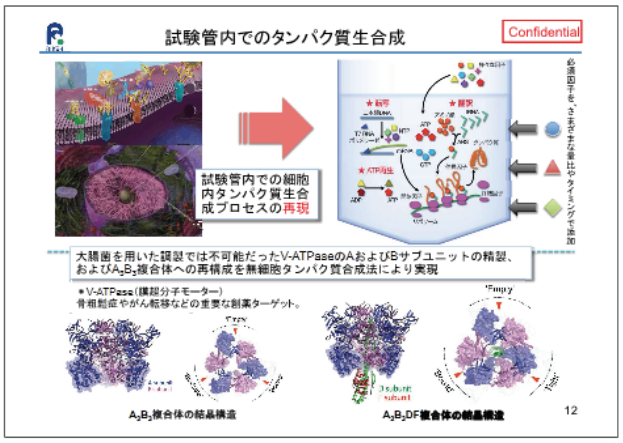


図 3-3-3-10

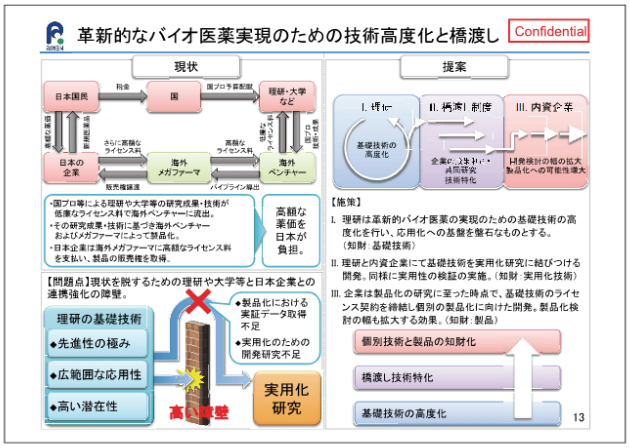


図 3-3-3-11

（質疑応答）

（**上田先生**）：糖鎖の修飾は入れられるのか。
（**横山先生**）：糖鎖は限られたものであるが、入れられる。細胞外のドメインでたった 1 個の糖鎖が非常にクリティカルにきくというケースを見つけてそれについては入れている。
（**上田先生**）：その ADCC とかにもっていけるような糖鎖修飾とかそういう方向性では。
（**横山先生**）：ADCC は今はやっていなくて、今は Fab レベルでのものになっている。
（**津本先生**）：ADC に強い興味を持っているのだが、現実にどれぐらいのコストでできるのか。例えば 1 ㎎。
（**横山先生**）：先ほどのアンブレックスも SUTRO もリッターグラムはできると言って投資を得ている。計算したところ、我々もできるレベル。
（**津本先生**）：先生の ADC の技術だと他の方法よりきちんと作成可能であり、とても有望な技術であると感じた。
（**横山先生**）：はい。1 カ所だけ 100%入るというのは非常に完璧に達成できている。2 カ所に違ったものを入れるということもできているがそこはまだ 100%ではないのですが、そういう意味ではこれからのニーズに非常に合った技術になるのかなと思う。

３－３－４．高機能化技術/ PURE Ribosome Display 技術
＜上田卓也　教授：東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカルゲノム専攻＞

先ほど横山先生が述べられたように、私は再構築型のタンパク質合成というものを構築して、それに基づいてタンパク合成の研究をやっている。基礎的な研究をやっていたが、7～8 年前に当時イギリスで最も大きなベンチャーの Cambridge Antibody Technology がラボにきて、再構築型のタンパク質合成系を使わせてくれと言われた。当時、こういうのが役に立つのだなと思い非常にびっくりしたが、私も日本人なので日本でやろうと思い、こういうタンパク質合成系を用いて抗体をつくることを考えている。そういう意味で医薬に関して私は素人であるが、素人から今の状況、医薬品について思っていることをちょっと述べたい。旧来はディジーズがありそれに対してドラッグを開発していくということであったのですが、実はディジーズの原因となるターゲットタンパク質は極めて多数存在することが明確になって来ています。多種類のターゲットタンパク質が病気の疾患の原因となっていとなると、個々のターゲットのタンパク質に対して個別に医薬品を用意しないといけない状況に、これからなってくると思う。そういう意味では、今の製薬メーカーは非常に巨大な市場を持つ少数の薬で儲けるという時代ではなくなっていると思う。要するに、非常に多様な医薬品をディジーズにあわせてセットとして持っていくことが非常に大事になってくる。これが今後の医薬開発のキーポイントになるのではないか。要するに薬を持っていることが大事ではなくて、多様な薬を作り出せるようなパイプラインまたは技術を持つことが今後の医療の面での一番大事になってくる。そういう点では多様な医薬品を安く迅速に作り出せることが一番大事なポイントになってくる。そういう点ではペプチドをベースにして抗体などのペプチドで多様性

をつくり出していくと、抗体をすぐに非常にローコストで開発できる、これが一番今後の大事な点になってくると思われます（図 3-3-4-1）。

抗体医薬品に関しては抗原を細胞で発現をさせて、それに対してモノクローナルという工程が主流ですが、これは非常に時間もかかるしコストも非常に高くなる。特に問題なのは非常に時間がかかるということ。1 つのものを出していくのに時間がかかっていくということがあると思う。横山先生が述べられたような無細胞のタンパク質合成系、これで抗原もつくってかつ抗体もとっていくと。こういうことができれば、試験管の中で全てできるので、数週間とかそういう時間でどんどんつくっていくことができると思う(図 3-3-4-2)。

私達はタンパク質合成系を再構築していますが、それを用いて抗原タンパク質をつくっていくことも可能です。それから用いた抗原をつくって、それを固定しておいてそこでリボソームディスプレイという技術があるが、それを用いて抗体をとっていきますが、これは非常に迅速な技術です。そのリボソームディスプレイはどういう手法かと言うと、これはリボソームの上にペプチド、例えば抗体をディスプレイしておく。ペプチドや抗体が抗原に対して結合すると、これは翻訳複合体であるがそのコンプレックスは抗原と結合した形でとれていくということになる。これからメッセンジャーを回収すると抗原に結合する抗体の mRNA を簡単にとることができるということになる。メッセンジャーにバリエーションをつくっておけばここで抗体を簡単にとることができるという技術である(図 3-3-4-3)。

実はこの技術はもう 23 年前にもうパテントになっており、コンセプトとしては大昔から出ているが、現実に実施することは難しかったということがある。なぜかというと、この翻訳複合体を調製することが非常に難しい。要するに細胞の抽出液を用いて翻訳をさせると 1 つはこの翻訳をこういう形で停止させることが非常に難しいということになる。もう 1 つは、抽出液だとヌクレアーゼがいっぱいあるし、メッセンジャーはすぐに分解してしまう。そういう点で非常に効率が悪いということになる。とれても偶然でとれることがあっても、確実にとることは非常に難しいということがあった(図 3-3-4-4)。

我々はタンパク質合成機を再構築したので、この中にヌクレアーゼは全くないし、RF という解離因子を除くと複合体をきちんととめることができます。実際リボソームディスプレイというのは実現できるようになってきた。この手法を用いてリボソームディスプレイで抗体をとることができることになる。こういうラインができたので、どんどん抗体を取得していこうということを今進めているところである（図 3-3-4-5）。

抗原の調製に関しては、アミノ酸を導入する方法で簡単に固定することは可能である。再構築型のタンパク質合成の PURE system でつくってアミノ酸を入れておいてそこで固定する。抗原に関しては、リボソームディスプレイでは数μgもあれば十分なので、これは試験管の中の系なので非常に少量でも済むということになる。非常に小さなスケールでできるということになる。それからここでは膜タンパク質に関しては津本先生が専門であるが、こういった Nanolipoprotein、ナノディスクであるが、こういったタンパクで束ねたようなリピートの中に膜タンパク質を PURE system でつくって固定をしていくということで膜タンパク質(抗原)を調製できるということになる（図 3-3-4-6）。

それからタンパク質の、フレームをどうしていくか、抗体をどうとっていくかという

ことであるが、今 IgG それから低分子化抗体それから人工抗体いろいろあるが、リボソームディスプレイではどのフレームでもできるということになる（図 3-3-4-7)。

どういうふうなフレームでも可能ということは scoffold とか Fab とかそういったものでフレームワークをつくっておいて、それでリボソームディスプレイを回していくということが可能になってきているということである。ただ、これは PURE なシステムなので、非常に大きな問題になるのはこういう抗体の構造をちゃんとつくるということが非常に大きな問題になる。PURE system の中にはシャペロンとかが入っていないので、フォールディングに非常に大きな問題が起きることがある。シャペロンを入れておくと scFV でもちゃんと構造をとってセレクションできていくということが明らかになってきた(図 3-3-4-8)。

それから Fab も PURE system でつくることができると。これはマチレーションプロセスとして PURE system のリボソームディスプレイで回したときであるが、ちゃんと Fab でセレクションができていくというふうな段階にきているということになる。これはファージディスプレイなんかに比べても非常に効率よく進んでいくということが明らかになりつつある。それから scaffold、抗体ではなくて人工的に設計したペプチドの中に抗原認識部を入れるそういったもの、これはどういった構造かというのは描けないが、こういうふうにセレクションでちゃんととれてくるということは明らかになっている。これは特に SS がないイントラボディという細胞内でも働くような scaffold であるが、そういったものもとれてくる。今リボソームディスプレイ、特に PURE system を用いたリボソームディスプレイというのはこういう状況になっている。こういうふうに安価に迅速に抗体もしくはペプチドの薬をつくっていきたい(図 3-3-4-9、図 3-3-4-10、図 3-3-4-11、図 3-3-4-12)。

これは素人が見ている今の医薬品の進展の状況を思いつきで描いたものであるが、多分これから創薬の中心、薬の中心はタンパク質、ペプチドの創薬が中心になってくる。問題なのはそのタンパク質の製剤をどういうふうにしてセレクションしてくるかということであるが、非常にバリエーションがあるものをとってこないといけないので、どうしても vitro の系に持ち込む。そうしないと 10 の 10 何乗とかそういったバリエーションの中からセレクションすることはできないだろうというふうに思っている。そういう点で今後、無細胞タンパク質合成は日本の非常に優位性のある技術であるで、これをベースにして創薬につなげていく、日本初の医薬品になっていくそういうプラットフォーム技術になればと思っている（図 3-3-4-13)。

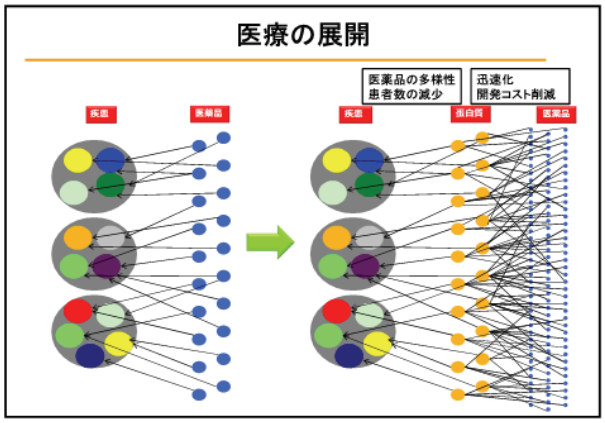


図 3-3-4-1

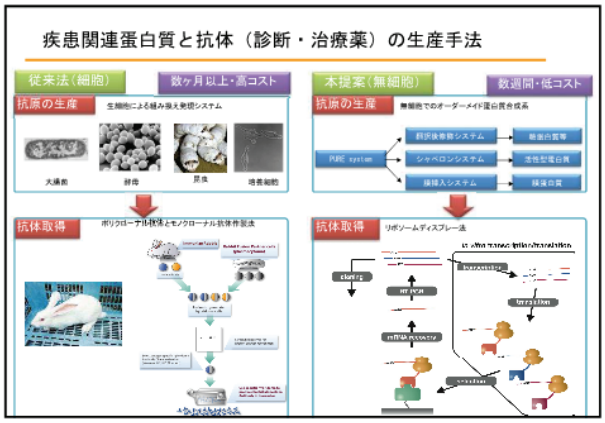


図 3-3-4-2

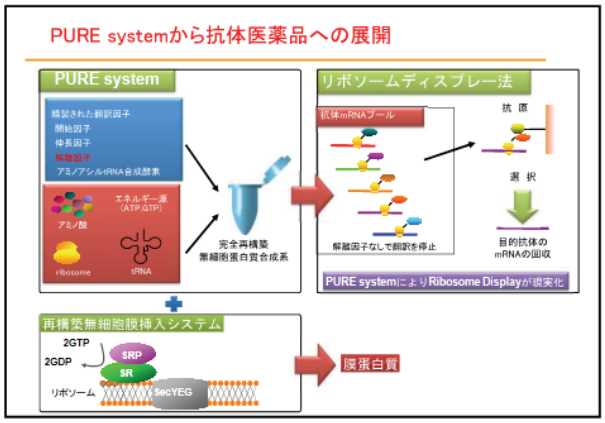


図 3-3-4-3

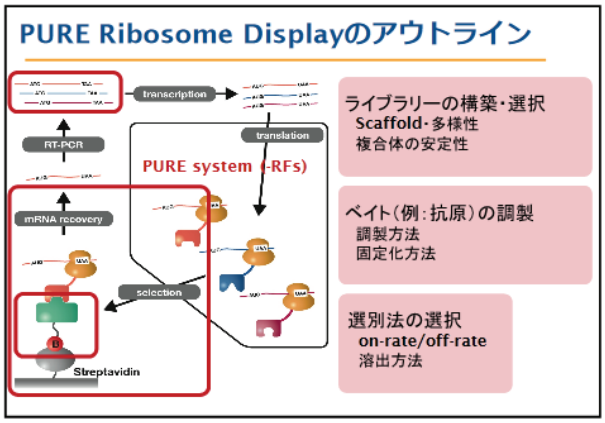


図 3-3-4-4

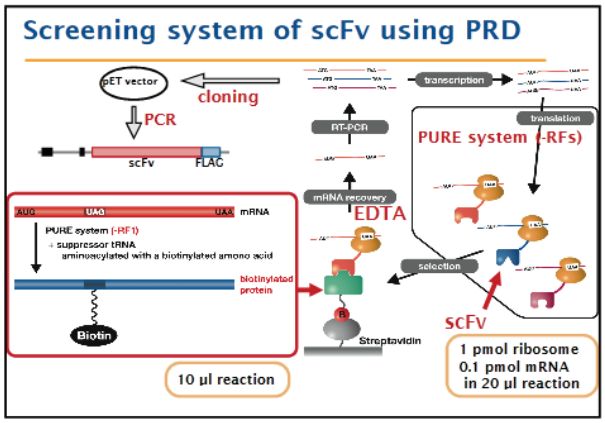


図 3-3-4-5

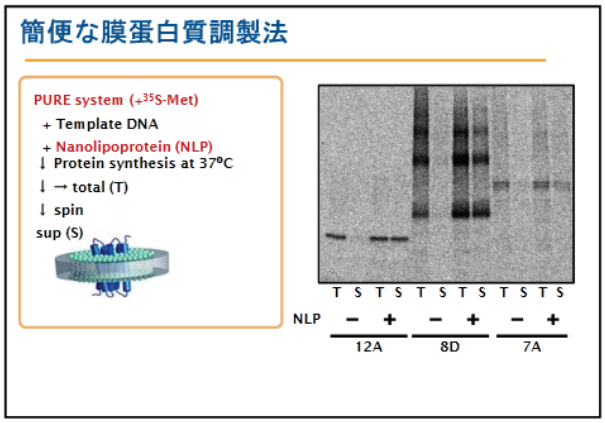


図 3-3-4-6

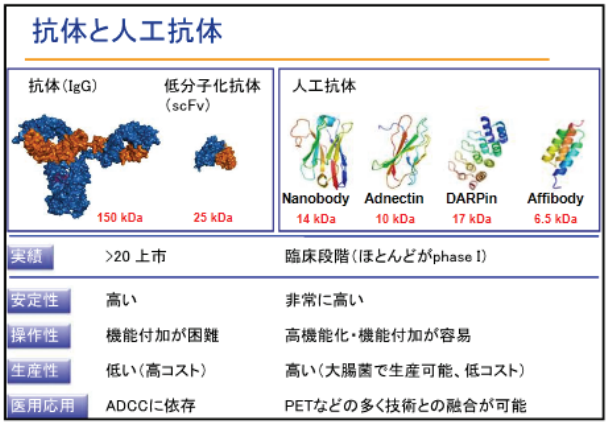


図 3-3-4-7

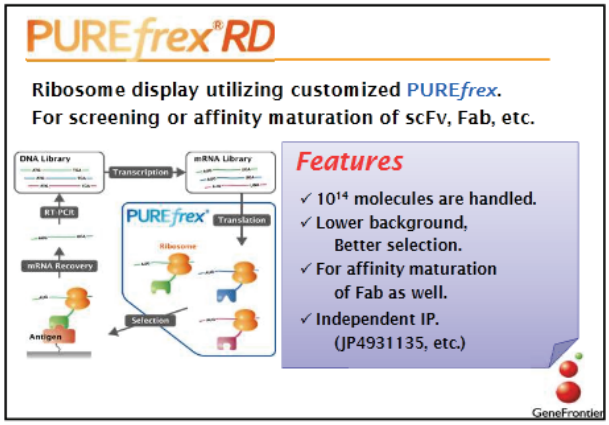


図 3-3-4-8

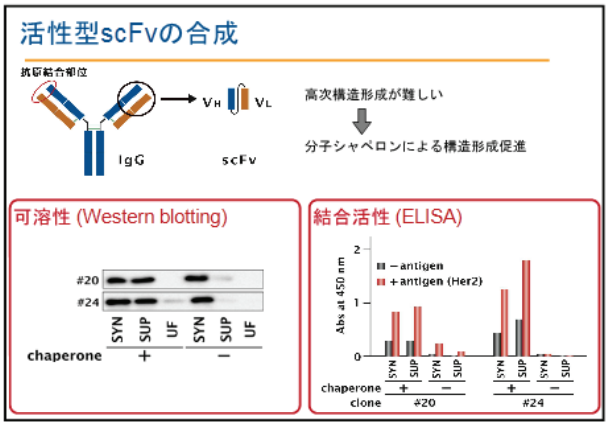


図 3-3-4-9

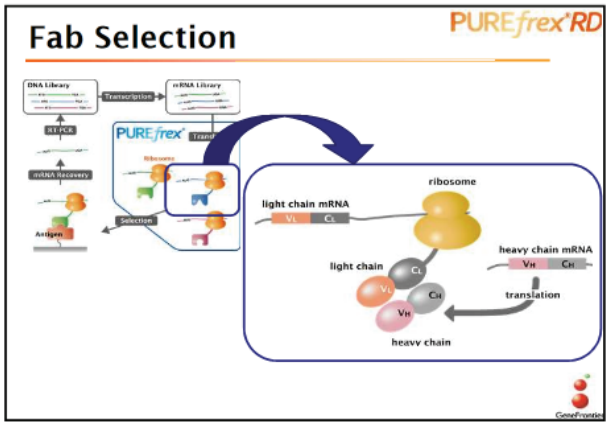


図 3-3-4-10

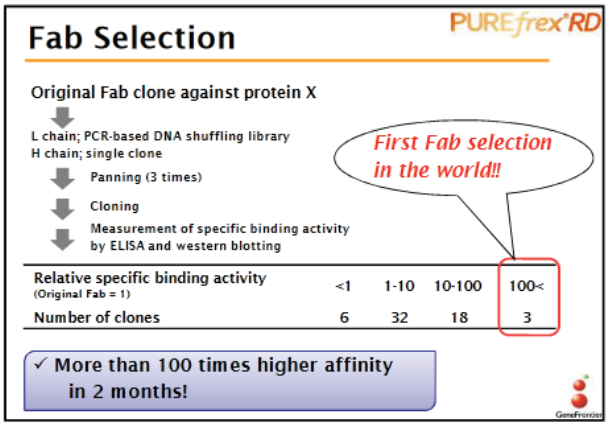


図 3-3-4-11

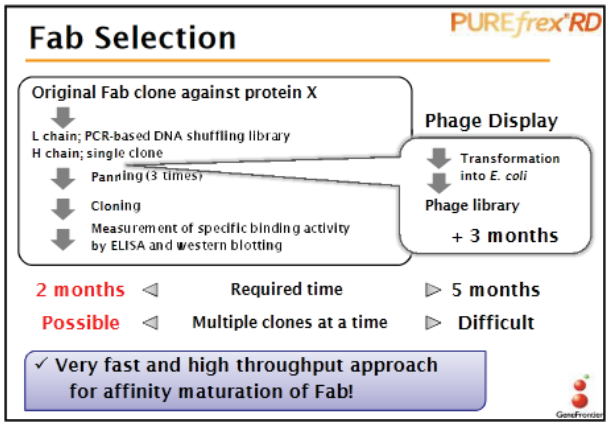


図 3-3-4-12

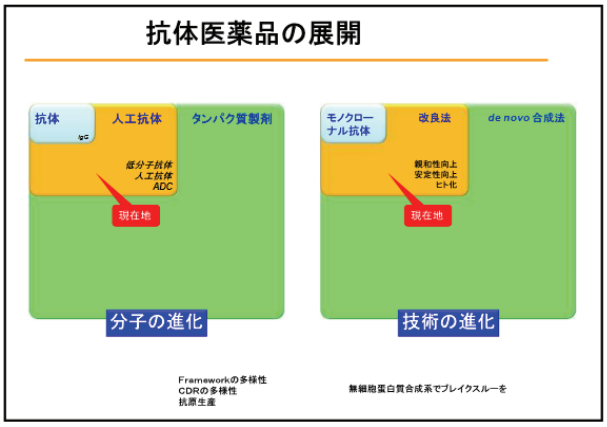


図 3-3-4-13

（質疑応答）

（**浅島先生**）:先生の方法というのはこの方法も含めてゆくゆくは将来的には現在を超える技術であって、先生のこういった考え方がメインとなっていくだろうという考えで良いか。

（**上田先生**）:希望としてはそうであるが。ペプチドの層というのは非常に多様な認識を創出することができるので、ペプチドを創薬で利用しないということはないと思う。なるべくそれを活用するのが今後大事になってくる。そうするとどうしても翻訳系を使わないといけない。生細胞を使っては無理なので、こういう形になるべきではないかなと思っている。

（**浅島先生**）:それをやっていただくために今一番ネックになるところと一番メリットになるところはどこか。

（**上田先生**）:一番のメリットは多様性である。ペプチドで、さっきの 20 の n 乗であるが、そういった非常にバリエーションのある薬をつくり出すことができるということ。それからネックになるところは、タンパク質の構造である。ちゃんと認識ができるような構造を設計できるかどうかだと思う。特に人に応用する場合は抗原性があってもいけないし、そうでない構造を持ったものをつくらないといけない。そこら辺をどううまく調整していくかが一番大事だと思う。

（**横山先生**）:実際やってこられた免疫の先生から伺うと T-Cell で HLA を提示する時と、実際抗体が認識する時のその特異性とか相互作用は全然違うということで、そもそも免疫システムそのものが、ずばりこの立体構造をとった標的を認識する抗体をつくる、そういうような設計思想でできていなくて、外敵とかそういうものに対応するためのシステムとしてはうまくいっていると思うが、ここにこういう形をした抗原、ここの部分にこうくっつく抗体をつくりたいというときには上田先生のようなアプローチのほうがずっとすぐれている可能性があると思うのだが、そういうのは実感としてはいかがか。

（**上田先生**）:頭で考えないでやるということはできると思う。要するに非常にたくさんのプールをつくっておけば、その中から何とかセレクションしていく。スクリーニングと同じであるが考えなくていいと。デザインするところは多分これから津本先生からお

話があると思うが、そういうこともできると思うし、それが一番基盤になる技術になると考えている

（**大西先生**）：リボソームディスプレイの抗体をつくるというのは、実際今すごいいいものができるような状態になっている、難しかったところを何点かクリアされてなっているというふうな理解でよろしいか。

（**上田先生**）：いや、まだまだである。ちゃんとした高いアフィニティを持った、構造の安定なものをちゃんとつくる段階にはまだきていない。今ちゃんとした構造をとるものをいかにデザインするかが 1 つポイントになっていて、次はアフィニティをいかに高くしていくか。今の時点はアフィニティーマチュレーションが主な中心になっていると思うが、これを進めていって本当に de novo でつくれるような技術に進化するようになる前の段階だと思う。

（**伴先生**）：ライブラリの多様性はどういう形で進められるのか。

（**上田先生**）：今やっているのは scaffold の場合はデザインしたところで幾つかループが出るようになっていて、そこをある程度限られたアミノ酸に関してランダマイズしたものとかをやっている。なかなかそれがうまくいかなくて、既存のものを埋め込んでそれをマチュレーションするのはうまくいくが、そこを何とか de novo でできるように乗り越えようとしているところである。

（**横山先生**）：スプライシングなんかも組み込んでやるようなことはできるのか。抗体の多様性スプライシングとかそういうようなところでも起こってくるのだが、in vitro だったら組み合わせるというのは簡単な気もするが。

（**上田先生**）：そこら辺のデザインは結構ノウハウ的なところがあって苦労しているところである。

３－４．セッションⅢ　応用技術の研究開発動向

３－４－１．分子設計技術/抗体における親和性向上のための合理的設計技術
＜津本浩平　教授：東京大学医科学研究所疾患プロテオミクスラボラトリー＞

私の課題は抗体における親和性向上のための合理的設計技術ということで、相互作用のお話をさせて頂く。抗体医薬品というのはもちろん IgG でもつくられるわけだが、遺伝子を拾うことができる。遺伝子を拾えばいろいろな機能性分子の構築が原理的には可能である。いろいろなコンセプトが出ていろいろな分子がコンジュゲーションできたり、あるいはヒト化したり云々、いろいろなことができる。この時にいかに高機能化できるかということが鍵を握っている（図 3-4-1-1)。

想定されるボトルネックのうち、1 つは、先ほど木村先生のお話にもあったように、要素技術は実は日本は非常にすぐれたものを持っているが、実はそれを戦略的に結合するというところに問題があるのかなということで、特に医薬品の開発という意味においては物性と機能がいかにクロストークできるかというところにあろうかと思う。2 つ目として、デザインという観点で多面的なアプローチが不十分というのは、日本では、相互作用を解析するという各々のアプローチは非常に進んできているが、どういうふうにデザインするのかということでアプローチするのはなかなか十分ではないということが言われている。3 つ目はタンパク質を研究する者にとっていつも問われることだが、抗体分子種に強く依存する各論なので、ある分子をというよりはプラットフォームそのものをつくるということが重要ではないかというふうに考えられている（図 3-4-1-2)。

もう 1 つは人材育成そのものが問題ではないかということがある。大学で学生の教育を担当していると、in vitro と in cell と in silico ということを自分の中でうまく回せるような学生さんがある程度できると確かに改変抗体の開発が進むということも経験しているので、そのような仕組みがあると良いと特に人材育成の観点で強く感じている(図 3-4-1-3)。

このテーマに関して強みがあるかという事について、実は動的構造解析、計算科学、あと発現系といった「つくる」技術ということに関して，全て、各論的には世界を凌駕するあるいは世界を先導する技術を本邦は持っている。抗原抗体相互作用という観点で今回は限定しているが、それに限らず新しい相互作用をつくるという観点では、多角的精密解析を推進する礎は築かれているということと、もう 1 つは化学修飾とかあるいは高機能化材料との融合ということについても、匠の技術が要請されるという次世代医薬品の開発の要素技術として確実に蓄積されていると感じている。これらはまさに本邦の持つ強みではないかと感じている(図 3-4-1-4)。

どういったシーズがあるかということで、1 つは計算科学と実験のクロストークが挙げられる。今私自身が FIRST プロジェクトに、先ほどお話があったが、実験屋として参画していてわかることであるが、親和性向上の合理的な設計というところに関しては確実に方向性が出てきていると思われる。いかに計算と実験を戦略的に融合するか，というところに来ている。抗体工学にとっては多重特異性抗体の構築，ということがある。大事なところは、計算科学をいかに私たちが取り入れるかというところが、その機能だ

けではなくて安定性向上という観点が重要で、具体的なシーズを実は日本はたくさん持っているので、そういう意味では，確実に機は熟しつつあると感じている（図 3-4-1-5）。

私自身の研究の事であるが、抗原抗体相互作用はどうやって高い特異性を出して親和性を出すかについて説明する。抗体に限らないことだが、タンパク質の相互作用は抗体界面にたくさんの非共有結合が協同的にできていて、しかも水分子も交じっている。抗原抗体相互作用の特徴の 1 つ目はホットスポットが協同的に結合することでできるということである。2 つ目は実はそれ以外の部位はトレランスがある。ミューテーションをかけてもかけなくても親和性は変わらない，あるいは親和性を上げるために有効な部位になり得る。3 つ目は、抗体に関してはドメイン間の相互作用が分子設計通りではない効果を示してしまうので、そこを何とかしないといけないということがある。あと、特に計算科学の力強さが必要になるが、水分子が常に存在するのでこの役割を何とか議論しなければならないというところに我々が到達していくということになる。まとめると，ホットスポットの重要性、それから熱力学的な記述はできるようになっているという事と、水を何とかしたいということである（図 3-4-1-6）。

結論になるが、ホットスポットはかえないでそれ以外の部位をいかにデザインするかというところに我々到達しているということになるので、先ほどのどういうふうに認識するか、どういうふうなところをつかまえるかということと関連するが、どうやって抗体抗原の相互作用の鍵になるホットスポットを同定できるかということと、先ほど低分子の話があったが、低分子の場合は基本的に形状相互性で形があってそこに入ればいいというのがベースで、そこから optimization すればいいのだが、抗体と抗原の場合は面なので、その面と面の相互作用をどういうふうに理解してデザインできるかということである。その鍵を握るのは Encounter Complex、「過渡的複合体」と呼ばれるものの理解にあるという段階に私たちは現在達してしているところである（図 3-4-1-7）。

これは一例として、どうやって親和性を上げられるかという戦略で、結局面そのものをかえるというのは難しいので、その周辺を変える。変異を導入しても問題のないところにあえてチャージを入れて等電点を変化させて kon の上昇をねらうというものがある。これで大体 1 桁は親和性が上昇する（図 3-4-1-8）。

これは私自身が研究してきたのをまとめたものだが、ホットスポットと言われるようなところの立体配座がとにかく大事で、その構造をかえてしまうと親和性は落ちてしまう。だから、界面に存在するほかの残基はホットスポットの立体配座を維持できればどのような構造でも良い。逆に言えば維持できる部位以外のところをうまく使えばいいということになるので、親和性向上のための合理的設計という観点においては、パラトープ構造を変えないまま親和性を向上させるには、赤い△のところの立体構造をいかに維持しておいて、この周辺の部位に上手に変異を導入できるかということが重要である（図 3-4-1-9）。

計算の難しさ、簡単さというのがあると思う。ここの部位にいかに大きな構造変化をさせないようなミューテーションをかけて親和性を上げられるか。実際それで 1 桁上がるということになると、「エッジを狙う」とよく言っているが、ということが特に重要で、実際 1 桁は上がるということを見出している。結合しない状態から結合する過渡的な複合体のところで結合をつくれるようなデザインというのが、現実に親和性を大きく上げ

ていたので、この動的な構造をいかに理解するかが今私たちが解決すべき課題である（図3-4-1-10）。

我が国が推進すべきと考える研究開発の方向性についてしめしたものが最後のスライドである。多角的な精密解析をするということを記載したが、これは物理化学ということに留まらず、in cell のアッセイ、in silico のアッセイ全てが含まれる。横糸は計算科学そのもの、特にこの技術開発が非常に重要で、我々にとっては溶媒とか添加剤を最大限に考慮したコンピューティングケミストリーができるというのは非常に大事で、その両方が有機的に結びつければ非常にいい戦略の拠点ができる。これは本日の場合は親和性の向上，という戦略になるが、安定性についても同様な戦略があるのではないかと思われる。実際に計算科学を駆使した分析系を相互作用解析など実験との関連で積極的に議論していて、NMR、我々は R2 緩和という方法論を取り入れている。動的構造解析のクロストークも非常に重要であろう。抗体工学という観点では、今、多重特異性抗体の設計が非常に注目されているところで、我々のグループも展開しているところである。あとは先ほど DDS のお話があったが、核酸医薬のことを考えると、現実的には核酸とタンパクあるいは核酸とドメイン抗体のようなものをコンジュゲーションしてドラッグデザインするという方向が社会要請も強く、サイエンス的にも非常に重要な段階にあるということだと思う。generalist、specialist の人材育成を強く意識したという点について、今、あるものが非常に得意な人という人材育成と、ぐるぐる回せるということを得意にする人という人材育成，この両方の人材がバイオ医薬品研究開発の方向で必要であると感じているところである。

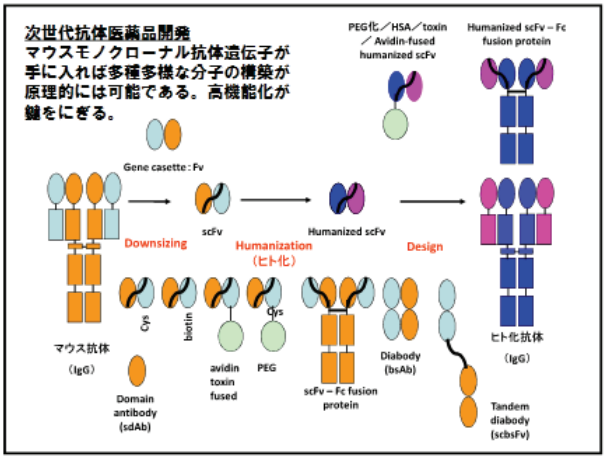


図 3-4-1-1

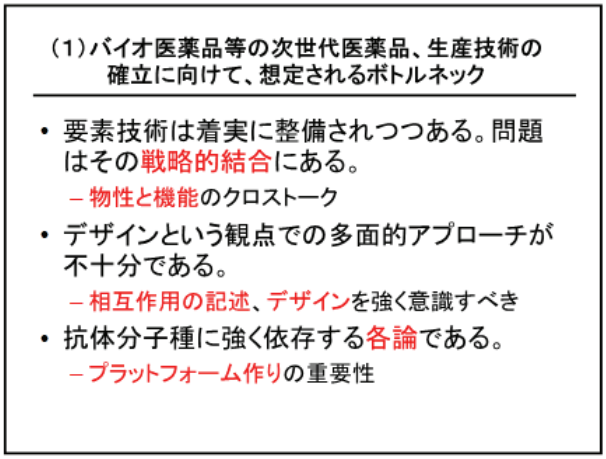


図 3-4-1-2

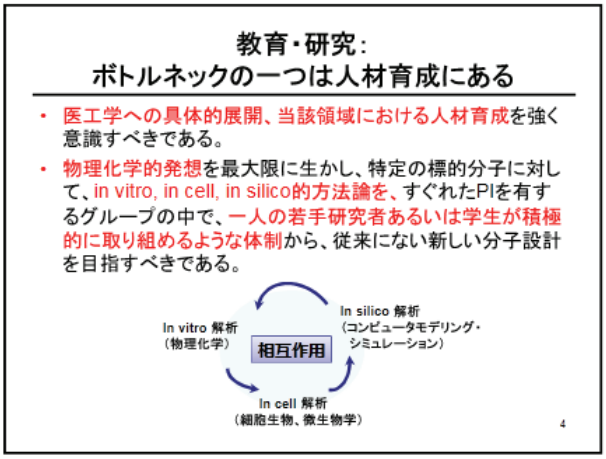


図 3-4-1-3

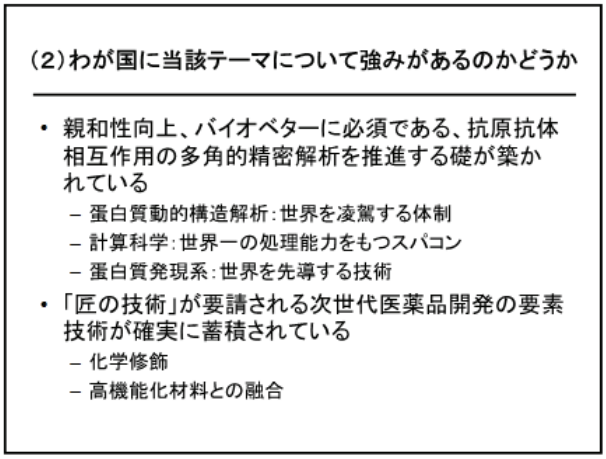


図 3-4-1-4

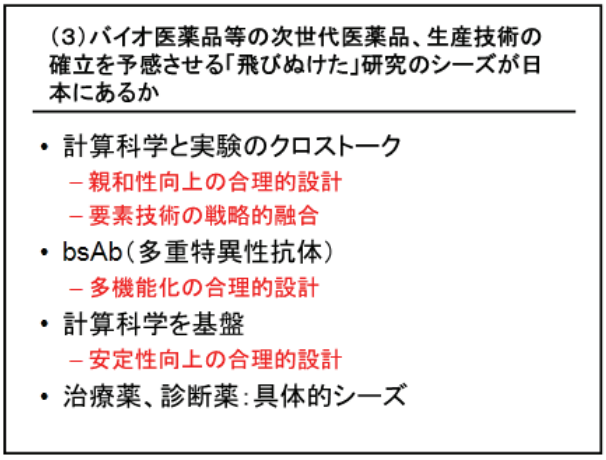


図 3-4-1-5

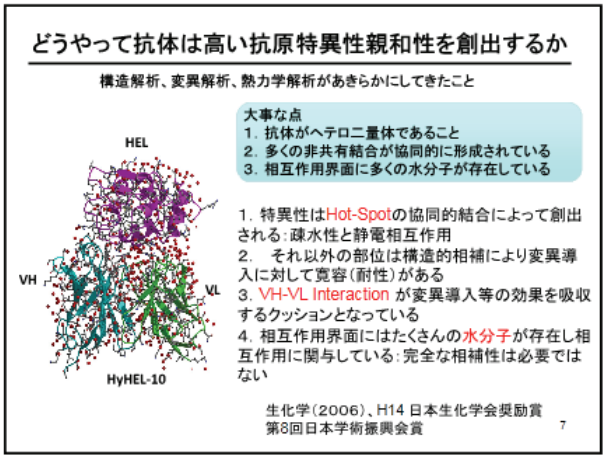


図 3-4-1-6

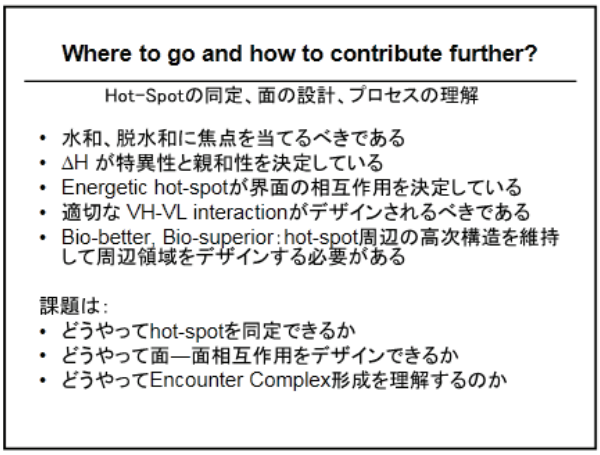


図 3-4-1-7

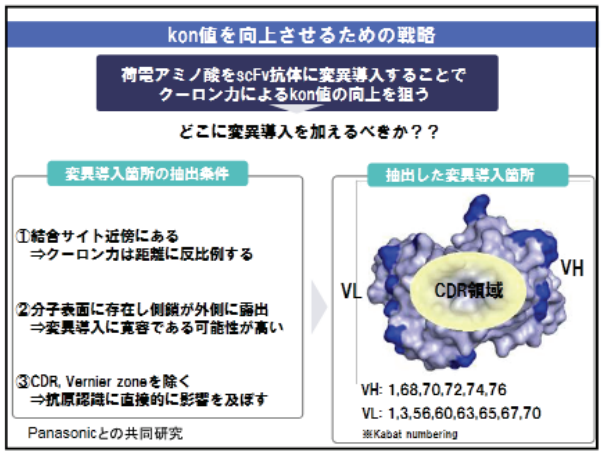


図 3-4-1-8

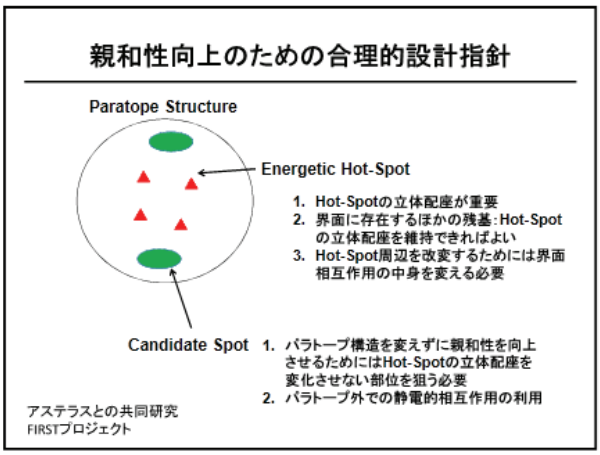


図 3-4-1-9

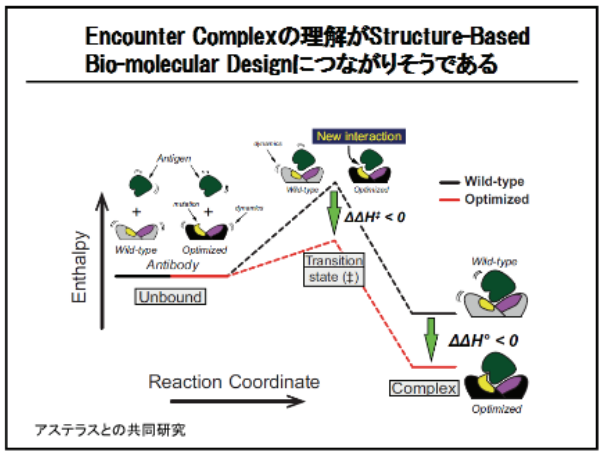


図 3-4-1-10

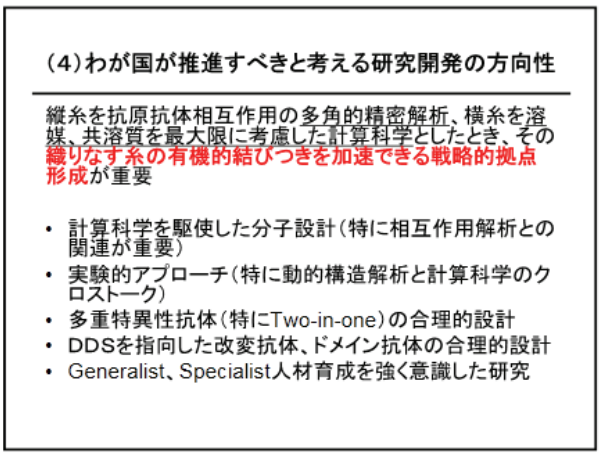


図 3-4-1-11

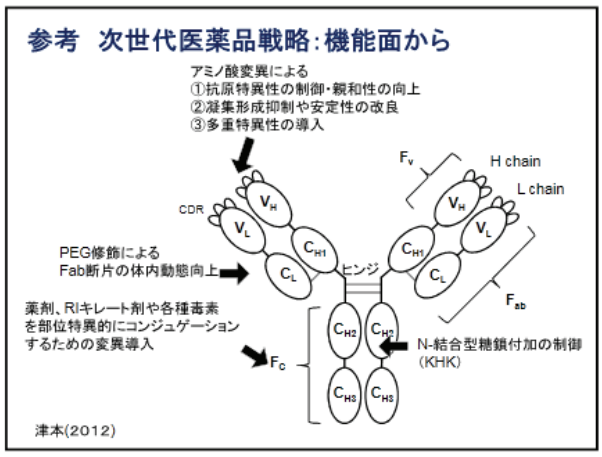


図 3-4-1-12

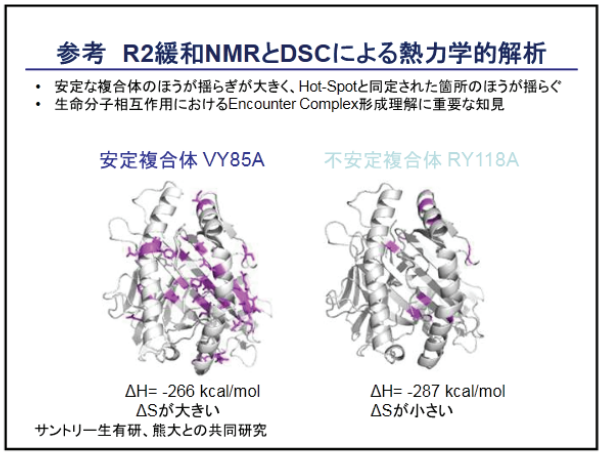


図 3-4-1-13

（質疑応答）

（**浅島先生**）：今人材育成ということがよく言われるが、一朝一夕にはいかない。その辺で先ほど先生が考える課題はなにか。
（**津本先生**）：組織のつくり方だと思う。
（**浅島先生**）：組織のつくり方だとすればどこが一番ネックなのか。
（**津本先生**）：ある学生がある 1 つの解析だけに興味を持っている人もいれば、何とかものをつくりたいという研究者もいる。その両面を考えないといけないことだと思う。その両方のタイプの若手を鍛え得るような組織づくりが大事なのかなと思っている。
（浅島先生）：先生はどこに一番責任があると考えているか。大学なのか、企業なのか、あるいは教育システムなのか。つまり、我々どの分野でも議論すると必ず最後は人材育成と出てくる。先生の言われる人材育成のところで、ボトルネックのこの分野というのは人がいない、例えばバイオインフォマティシャンが居ないとか色んな事を言われるが、その時の考え方として、いないのか、そういう人がいるが使えないのか、あるいは教育、ほかの外国はいるが日本はなぜいないのかということもしもならば教えて頂きたい。
（**津本先生**）：各々の分野に関して世界トップレベルの研究者がいる。その人たちのこの研究の方向性に関しては、その解析の全てがわかった人でないとなかなかできないというところがあり、こういうことをぐるぐる回せる組織があると加速できるという意味である。なので、もともとの組織が悪いわけではなくて、上のいわゆるとんがった最先端という方がいらっしゃるのは事実で、そこは組織上問題がなくて、融合させるような組織づくりが新たにあるとこの分野も加速できるのではないかなというのが私の強く思っているところである。
（浅島先生）：そういうときに学生のほうに問題があるのか、あるいはそれをまとめ上げる人がトップに立つ人が問題なのか。
（**津本先生**）：私はこのような組織ができていなかったことだけが問題だと思う。
（**浅島先生**）：プラットフォームが無いことが原因か。

（**津本先生**）：そういうことだと思う。
（**横山先生**）：1 人の学生さんに複数のスーパーバイザーが違う分野の人がつくような体制が必要では。何かスーパーバイザーのラボをまとめて何かインターディスプリナリに研究開発をするような態勢さえあれば、学生さんはどこか 1 カ所に属しているのでも大丈夫。
（**津本先生**）：その両方を保証することが大事かなと今現場にいて思う。コアファシリティという考え方は重要で、それを充実させながらもそこにリサーチャーとしてトップクラスの人がちゃんといて、そこで機能しながらやるとすごく回る。これは何故こういうことを述べるかというと、何社かの製薬企業の方とお話しさせていただいている時に、グループが小さい方が早く上がってくる。グループが大きいと管理者のもとにいってなかなか回らなくて、気がついたらあっという間に 1 年。ある会社の場合 5 人ぐらいでチームをやっていると半年でリードが出てきたとか、実際に私のすぐそばでもあったので、それを意識しての提案である。
（**上田先生**）：6 割くらい PI が悪いのでは。要するにボスのほうがアウトプットを早く求めてしまって、育てるということを考えずに、すぐに結果を求めているというのが非常に悪いのではないかと反省も込めて思っている。
（**津本先生**）：そういう面について否定はできないが、それだけではないと思うので、いい仕組みは現実にできると強く思っている。
（**泰地先生**）：ちょっと細かい話だが、参考のところでこの ΔS が結構安定性にきいている話があったが、ΔH で認識が決まっていて ΔS で安定性が決まっている、そういう感じか。
（**津本先生**）：そうだと思う。なので、両方を意識してものをつくらないといけなくて、私が今感じているのは構造をできるだけ変えさせない部位に絞って計算すると親和性が上がるというのが、藤谷先生と一緒に仕事をやっていて感じている。先ほどの先生のお話どおりで構造を動かすような分にはいろいろなファクターがあるということだと思う。
（**泰地先生**）：ΔS というのはタンパク単体、それとも複合体の相互のところにくるか。
（**津本先生**）：私自身は複合体のというふうに書いている。この場合エチレンだが、エチレンのことだけではないと思う。
（**横山先生**）：NMR とか動的な部分が非常に重要だというお話ではあるのだが、その一方で結合の部位をきちんと見ようとしたりすると高分解能の結晶構造解析が必要な気もする。そのあたりは先ほど 10 倍のアフィニティを上げるプロセスでどのぐらいの頻度で結晶構造解析というのは必要になってくるのか、あるいは全然要らないのか。
（**津本先生**）：まさに先ほどのお話しのとおりで、結晶構造で高分解能のものがあれば明らかに加速されると思う。それは各々のタンパク質側の主鎖、側鎖の動き、水分子の動きに関してかなり正確に解析できるので、結晶構造レベルでの高分解能があったほうがベターである。私自身が強く感じているのは、そのことの次に面のデザインをするときには、エンカウンター、出会うところの結合のつくり方ということが大きな鍵を握っていると考えている。

３－４－２．生産・制御技術/人工抗体生産技術、巻き戻し技術
＜江島大輔　主席研究員：味の素株式会社　先端医療研究グループ＞

技術的には、大腸菌でつくった不溶性顆粒から巻き戻し、in vitro のリフォールディングをやるということであるが、それができてどうするかという話が私の主題である。技術は相当レベルが上がってきている。泰地先生の話と少しかかわってくるが、例えば 100 残基、200 残基の分子で水に溶けるものであればほぼフォールディングがあやつれるようになってきている。ちょっと修飾をかけるとフォールディングの速度が変わって大変な目に遭うことがあるが、しかし結局はできる。ただ、それを使ってどうするのということである。それから私の話は大腸菌を使って大量にものをつくるという話であり、無細胞系でつくってフォールドさせてその活性を見る話とはまたちょっと違う。大腸菌でつくるとフォールドしない、可溶化するのは 10%程度といった話は、そういう工夫を全く考慮していない話なので、最初言いわけしておく。それで何でフォールディングが重要かというとこれはよく見る話で、実際つくられているバイオ医薬品の製造システムの中の今だ 3 割が大腸菌である。動物細胞がすごく進歩してきていることはもちろん言うまでもないが重要である。ソリュブルに簡単になるのはこの中の 10%程度なので、フォールディング技術が重要なことはまだ疑いもないことだと思う（図 3-4-2-1）。

フォールディングというのは例えば大腸菌でつくった不溶性のタンパク質を水の中で溶ける活性のタンパク質まで持ち込むというテクニックである。大変古いテクニックであるし日本は伝統的に物すごく強い。一般的に言われているのは中間状態、天然と変性状態の間の凝集性をとめればいいということである。この事実は多分間違いないと思う（図 3-4-2-2）。

これは津本先生の本から拝借して来た絵であるが、今フォールディングがもう一度見直されようとしているのかであるが、例えば抗体を大腸菌でつくるのは大変である。ほとんどできない。できると言っている人もいるがほとんどできない。ところがこれのビルディングブロックとしてこれを使ってやろうと思うと、こういうふうにばらばらにしていくのだがこれはほとんど大腸菌で、簡単とはではないができてしまう。可溶性にもなる。しかしぱっぱっとつくると不溶性になるから、それを試験管内でフォールディングするというテクニックはとにかく楽である（図 3-4-2-3）。

ではどういった方法があるかというと、津本先生が大変お得意にされているダイアリシス、これステップを使うダイアリシスもあるし色々な方法がある。それから希釈法、それからクロマトグラフィーでやるという方法、この辺が我々が実際使える方法、それから高圧をかける方法もある。とにかく技術はかなり出尽くしてきたかなという感じはある。だけど汎用的な方法はない。だから複数の方法を用意してケース・バイ・ケース、プロテイン・バイ・プロテインにあてていってヒットしたらそれでいいという程度である。

それからもう 1 つは網羅性の高い人たちは汎用性の高いほうを持ちたいと言うがが、ほとんど成功しない。我々も試してはいるが中々上手くいかない。ただちょっとだけうまくいったことを少しお話する（図 3-4-2-4）。

1985 年ぐらいから味の素はフォールディング技術をつくってきたが、大体 5 世代ぐ

らいにわたってできてきている。津本先生と一緒にやらせていただいたのが、このアミソフトとアルギニンを使うこれの拡張版である。またほとんど報告はしていない（図 3-4-2-5）。それでこれはアクチビンというタンパク質であり、再生医療で少し今見直されつつあるテーマではある。その前には浅島先生のお仕事でも一時的にタンパク質供給側からすると大変注目された分子である。116 のアミノ酸でホモダイマーをつくるのだが、ジスルイド結合を鎖内に 4 個、鎖間に 1 個大変難しいタンパク質である。成長細胞でつくることはできるが、大腸菌ではつくれないと言われたのが 1992 年。我々はこれを 1995 年につくり報告をしてひっくり返したつもりだが、いまだこれはつくれないと認識されている（図 3-4-2-5）。

こういうテクニックもサンプルも中間状態を凝集性でとめるようなスクリーニングをやるというちょっと手間のかかる方法をとれば、可能である。スクリーニングをやればややこしいタンパク質でもフォールドできるような状態にはなる。実際にこういうピュアなものがとれている。このとったアクチビンは天然のアクチビンと活性は全く同じ、安定性も変わらない(図 3-4-2-6、図 3-4-2-7、図 3-4-2-8)。

ただ、イムノグロビンフォールドをビルディングブロックにしたような新しい創薬をやりたいと、そういう支援技術を我々はつくりたいと思ったので、もう少し汎用性の高い方法をつくれないかといことを考えてきた。味の素はアミノ酸の供給会社で、L-アルギニン、これは 1980 年代中盤からタンパク質の凝集性をとめるという研究がある。今もデータが出続けているが有名な分子である。それからこれと対を成すようなグルタミン酸、これは味の素の主力商品であるが、そのグルタミン酸にアシル鎖をつけたような、これは石けんの材料であるが「アミソフト」という商品名で、この 2 つをベースにした試験管内のフォールディング技術をつくった（図 3-4-2-9、図 3-4-2-10）。

これは津本先生の力をかりてつくったシステムであるが、ちょっと変わった性質を持つアミソフトというグルタミン酸の誘導体で溶解させた後それを薄めるだけ。ただし、アルギニンを途中に介在させて必要に応じて加温をするという方法でフォールドさせるということができるようになった。Fab とか scFv はこの方法は得意である。それから scFv に別のタンパク質をフュージョンさせた分子にもこの方法が使えるということがわかってきた。現在はこの方法をちょっと拡張したシステムでフォールディング実験を続けている（図 3-4-2-10）。

何故この方法がいいかというと、このアミソフトというグルタミン酸の誘導体は 2%ぐらい入っているタンパク質を変性させるが、0.5%ぐらいまで薄めるとタンパク質からはじけ飛んで水のほうに逃げていく。そういう性質がある。横軸は濃度で縦軸はモデルタンパク質はインタルギン 6 のランダマックスである。モデルとして良いのは、非常にリボルディングが速くて、構造形成するとランダマックスが上がるので、それでこのアミソフトというアミノ酸系の界面活動の場合は薄めるだけで構造を回復する。一方でサルコシルもフォールディングにはよく使われるが、このサルコシルですらこの範囲で薄めるだけではフォールディングは回復しない。これはタンパク質から外れるか外れないかだけの特徴である。このシステムで何でも上手くいくわけではないが、結構汎用性があるので機会があったらぜひお試しください（図 3-4-2-13）。

問題意識であるが、では何をするかということである。分子量が 2 万から 5 万ぐらい、

アミゾナル基数でいうと百数十個から500個ぐらいまでは試験管内で構造をあやつれることになったが、やるべきだと思っているのはこれである。例えば抗原認識とドメインをそういうドメインを2つつなげて抗体みたいな分子をつくろうとすると、このリンカーの性質を考慮しないと抗原が結合すると巨大な分子をつくる。これはSEC-MALSという方法で分子量の増加を見ているが、こういう巨大なコンプレックスをつくる。これはこの辺に抗原を挟んで大きくなっているということ。こういう性質はいい場合もあるが、副作用がでたり、コンパクトのままで複合体を利用したいというときには余りいいことではない。

ところが同じような抗原認識部位をフレキシブルなリンカーでつないでやると、できたコンプレックスはほとんどサイズは変わらない。それよりかむしろコンプレックスをつくると粒体粒径の半径が小さくなったように見える。こういうふうに全く違った性質をリンカーの設計だけで制御することができる。こっちは見かけの親和性がこちらより随分高くなる。だから、ドメインの親和性自体を上げるというきょうもお話があったが、そういう仕事と独立してこういうドメイン、リンカーを設計するということでまた別の視界が開けるということである。どういうことかというと、こういうふうな基本構造があったとすると、それを自在にある意図でもってくみ上げることによって、いろいろな違った性質の分子を提案できて、これは目的に応じて選べばよい。どういう分子がいいのかということ。我々の技術はこの1つ1つのエレメントを簡単につくる方法を最近可能にできたので、是非こういう技術を利用して分子のライブラリを利用して頂きたいと考えている（図3-4-2-14）。

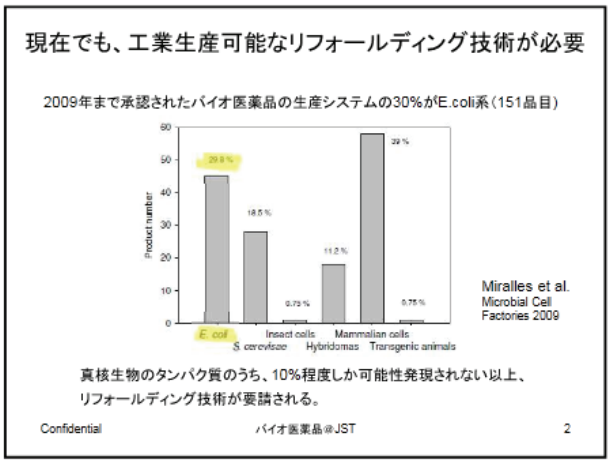


図 3-4-2-1

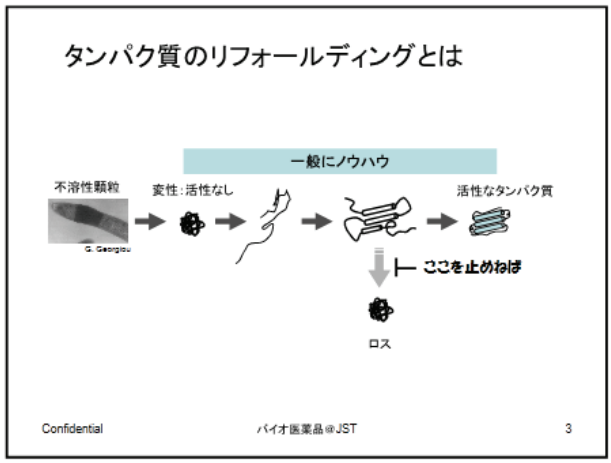


図 3-4-2-2

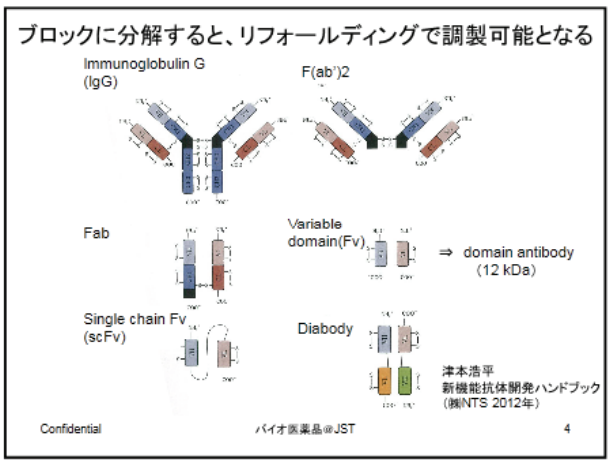


図 3-4-2-3

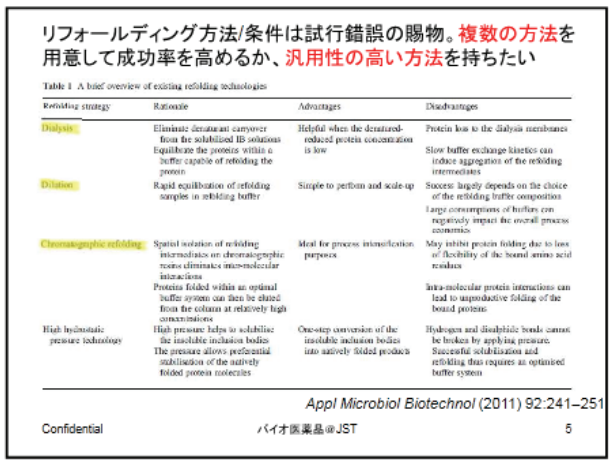


図 3-4-2-4

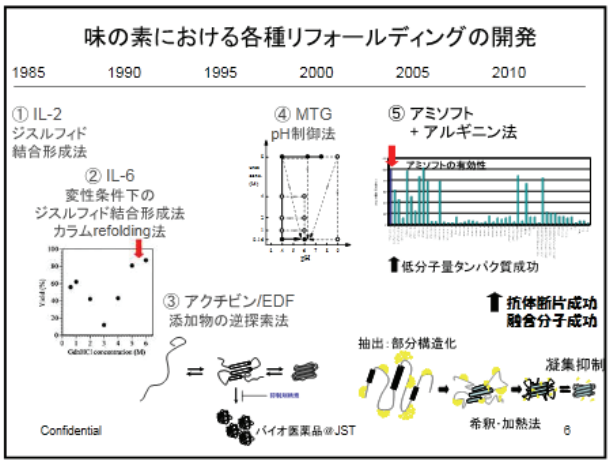


図 3-4-2-5

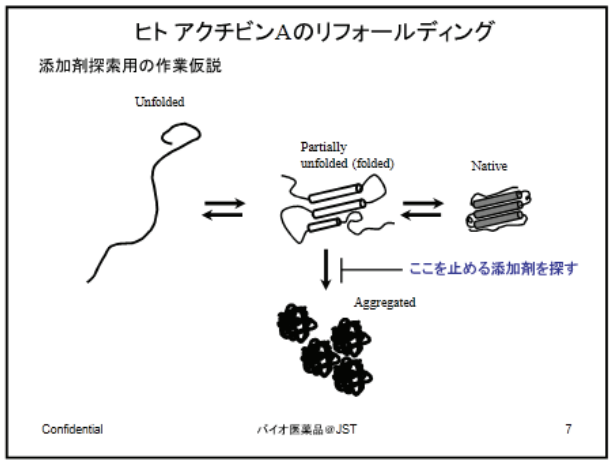


図 3-4-2-6

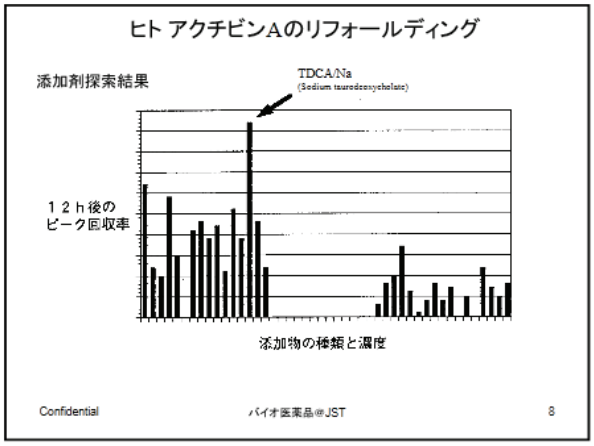


図 3-4-2-7

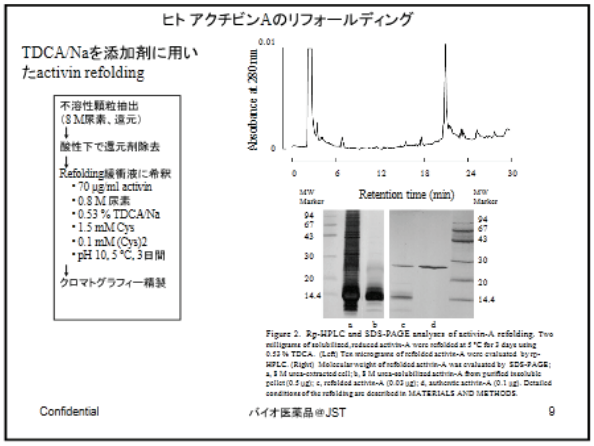


図 3-4-2-8

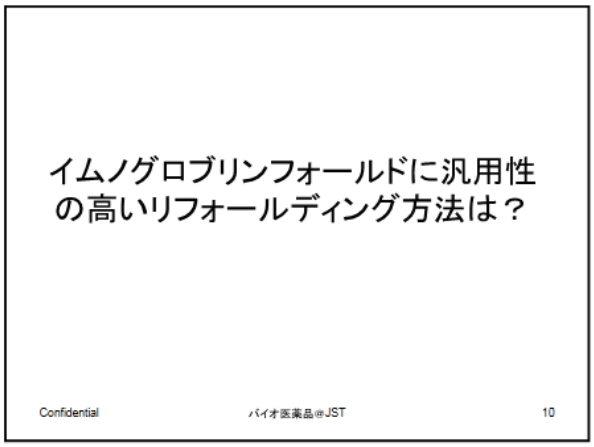


図 3-4-2-9

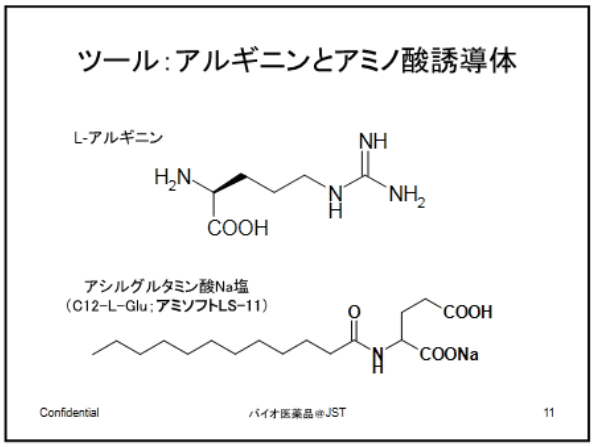


図 3-4-2-10

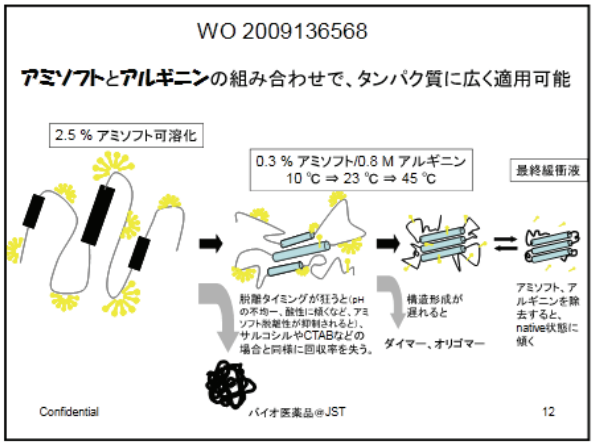


図 3-4-2-11

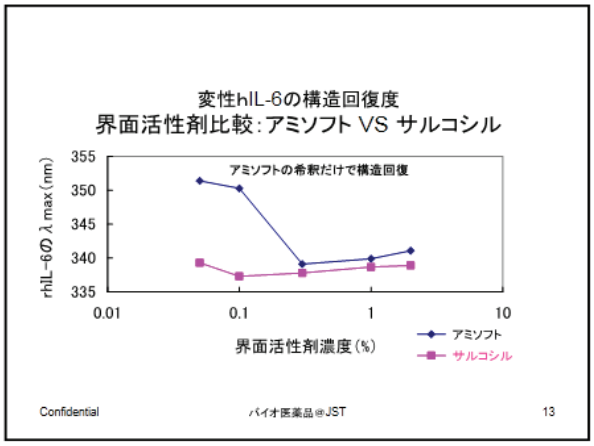


図 3-4-2-12

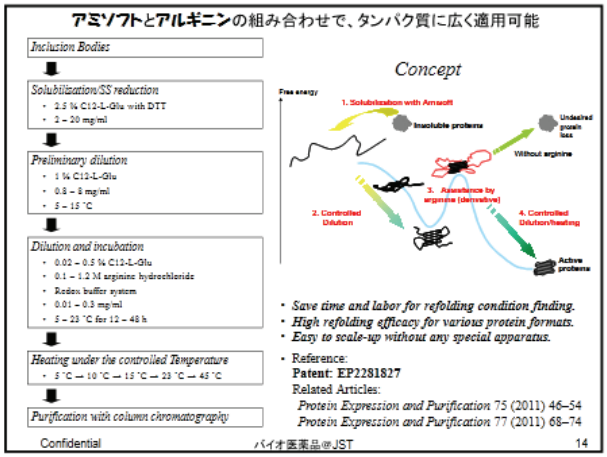


図 3-4-2-13

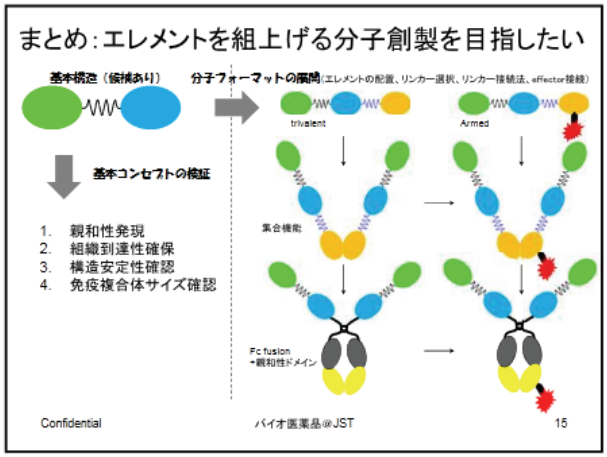


図 3-4-2-14

（質疑応答）

（浅島先生）：例えばそういうエレメントをうまく使って、例えば、アクチビンの場合 A はできるが中々 B はできない。その辺は可能か。

（江島先生）：それはもちろんキメラにするとかそういう方法もあるし、それから AB 複合体、アクチビンの場合はちょっと難しいかもしれない。

（浅島先生）：もしもアクチビン B ができると活性はすごく高い。ただし purification していくとベタベタして精製ができない。もしもこういう方法でできるとこの分野はもっと進むと思う。

（江島先生）：スクリプスクリニックの D という方たちがちょっとそれに近いようなことを言われていて、我々もただリンカーでつなぐのではなくてちょっと分子そのものに、エレメントに手を加える必要はあると思うのだが、そういうことは可能ではないかと考えた。しかし、ちょっとアクチビンは相手としては厳しいなという気がする。ただ、考え方自体は私は正しいと思う。

（浅島先生）：興味深いのでまたいつか相談させて頂きたい。

（横山先生）：大腸菌で発現しても沈殿してしまうというようなネガティブな言い方をされたが、実際インクルージョンボディに入ると量がすごく増えるというかたくさん発現しなければならないと思うし purity がすごく高くなってむしろインクルージョンボディにならないものをそちらに持っていく技術も重要であると思うが。

（江島先生）：それはおっしゃるとおりだと思う。ただそういう言い方をするとそこからまたリフォールディングするというのが大変な作業になるので避けたいという研究者の方がほとんどであった。インクルージョンボディの一面のよさは認めるものの、しかしその後苦労するならば、少量でもクルードでもソリュブルなものをとったほうがいいという意見がやはり今でも強いと思う。

（横山先生）：それはやはり正しい。研究者が少量をとるのであれば必ずしもインクルージョンボディにする必要はない。それはソリュブルで活性な状態でとったほうがいいということがあって、それは全くそのとおりだと思う。ただ、工業的にやろうとすると、

あるいは物すごくたくさんの種類のタンパク質、エレメントをいっぱいつくってそれを組み上げていこうなんていうことになると、いちいちソリュブルにすることはできないし、だから簡単にフォールディングできるという方法は僕は価値があると思っている。

（上田先生）：インクルージョンボディというのは大腸菌だけなのか、バクテリアだけなのか。真核で発現させた場合も起こるのか。

（江島先生）：それは私よりも津本先生のほうが適任だと思う。

（津本先生）：いろいろな理由があると言われている。特に高等生物ほど品質管理のミスマッチということが言われている。

（上田先生）：そうすると高等生物のシャペロンを入れてやったり、トランスレーションの速度を遅くしてやったりそういう真核的な環境にしてやれば済むのか、それがポイントかもしれません。

（江島先生）：それは先生の研究されている無細胞系と同じで、微生物のシステムでも十分可能性はあると思う。例えばわかりやすいのは抗体の場合はフォールディングがゆっくり、特に H 鎖の速度の不足というのが大変問題になるので、私もそういうものを使わないで試験管内でできるよと言ってはいるが、やはりついヘビーチェーンのバイニュープロテインを入れられたらいいなと思うことはある。だからそういうものを一緒に使うというのは当然これから必要になると思う。

（上田先生）：よく言われているのは真核だと 1 秒間に 4 アミノ酸でペプチドが伸びていて、大腸菌だと 20 アミノ酸伸びていくから早すぎて凝集すると話で、そうすると遅くすればいいと思っています。

（江島先生）：よく言われるのはホールディングポーズという考え方がある。翻訳の段階でブレーキをかけるような仕組みを入れてやればフォールディングを待ってやるということは十分可能である。それは in vitro のフォールディングでも十分僕は可能性があると思う。例えば L チェーンのライトチェーン、ヘビーチェーンのフォールディングの場合は、ライトチェーンのほうを遅くしてやろうというふうに一生懸命苦労したことがあるがうまくいかなかった。細胞あるいは無細胞系だとそういうことはもっと自在にできると思うのでそれは大いに可能性があると考えている。

３－５．総合討論

＜次世代バイオ医薬品開発の『基盤技術』の俯瞰、問題認識＞

（**飛田**）：最初に申したとおり、議論の視点は、日本が新しい領域を切り開くのに特筆すべき研究トピックと今後の展望ということで、我が国における研究開発推進上の課題と解決策について皆様にご議論いただきたいと思う。

（**木村先生**）：大変おもしろい話をお聞かせいただいたと思っている。人材の話もあったのでそこから少し話をしてみたいと思うが、専門性が高ければ高いほど組織は縦割りになる。これは不可避なことである。そのため、大学などは縦割りの元祖になってしまうと思う。ところが、社会ニーズというのは縦割りになっていないリアルワールドで、そこは融合的である。縦割りの社会と融合した社会との接点をどうつくっていくかということは非常に重要なことだと思う。世界の大学教育を見ていると、そこは専門性を担保しつつのりしろができるような人材が求められているので、例えばダブルディグリーだとかいうことが随分進んできている。それから医工連携などもすごく進んできている。大学によってはそこが今各省庁の助成のもと大分進んできたと思っているので、もう一歩だと思う。やはり日本の人のメンタリティというのはどうしても上下関係をつくっていく必要があるとか、ボスが２人いるとだめだとか、例えば大学でよく聞くのは「おまえおれと関係ないところで講義を聞いていて実験サボってるんだろう」とか、「早く論文書け」とか、そういう話が毎日聞こえてくるので、これはなかなかマインドとして両方やってということはなかなかまだチャレンジングな事だと思う。昨今例えば日本版 NIH をつくるという議論がある。これはいわゆる世の中のニーズを捉えて課題解決型の研究を国家戦略としてトップダウンで研究することを目的としている。これは今までなかなか日本ではアカデミアで得意としていなかった分野で期待できる分野だと思うが、これが機能するためにはやはり研究者主導の研究がそこにあって、そこと課題解決型の研究の両方がつながって初めて生きてくる。やはり日本の強みは基盤的な研究レベルが非常に高く、そこに課題解決型の研究テーマが降ってくるといった所で強いのだと思う。ただ、本日のテーマだと、製薬会社がどう反応するかということが大事だが、日本の製薬会社も含めてご存じのとおりオープンイノベーション、もう世界中からいいものを取ってくればいいということになってくるので、そういう製薬会社バイヤーの目にとまって、評価されるということが非常に大事かなと思っている。その点ではもともと日本がそのような発信力が比較的に弱いと言われているのでその克服と、それから付加価値をどうやってつけていくかということが非常に大事であると思っている。この分野はプリコンペティティブと言われている、本日発表していただく技術の多くは複数の製薬会社で活用して商品化に結びつくというテーマであるので、そういう非独占的なライセンス契約とかが非常に機能するので、日本のレベルの底上げをするようなものであり、非常に期待できると思う。今日答えを持っているわけではないが、本日発表していただいている研究成果にどうやって、もう１つ付加価値をつけていくかこの工夫が非常に大事で、多分こういうそれぞれのご専門の方が議論していく中で答えが見つかっていくと思う。今

後、ブレーンストーミング的な場を用意すると、そういうところで新しいものが出てくる。東大の場合、医工連携の研究が随分進んできて、その結果ヘテロジニアスな研究の人たちが集まると、やはり研究のアクティビティが高まる。やはりヘテロジニアスなところにイノベーションありということが言えると思う。アメリカなどは初めからヘテロジニアスなので魅力があるが、日本は意図的につくらないとそういうことに中々ならないだろうというのが今日の感想である。

（**伴先生**）: 横山先生の ADC 技術、またすぐ行ってお話しさせていただければと思っているが、日本が新しい領域を切り開くべき、要はエッジがきいたところをどこに持っていくかという話であるが､やはり何かと何かの要素技術を合わせてやる必要が私は思う。
そういう意味で、単純に 1 つの要素と技術だけだとどうしても追いかけられて、それからスピードという観点で言うと、やはり日本の弱点でもあるが、なかなかスピードが上がらない。特にこれは企業に問題があると思うが、やはり日本の企業の意思決定はどうしてもボトムアップ的なプロセスを経るので遅い。どうしてもなかなかスピードが上がらない。スピードが上がらないとなかなか勝てないというところである。だからそこはひと工夫、単純なプロセスではなくて遅くてもエッジがきくというのは、重ね合わせの要素技術を合わせた部分だろうなと思う。それと、何がいけるかというのは、実はわからない。プラットフォームの技術についてその技術を使いたがるようになるかどうかというのは、ちょっとした成功事例をいち早くほんの少しでいいのだが、企業の特にマネジメント層がイマジネーションできるような成功事例を 1 つつくっていただくと非常に話がしやすくなる。そこに「お金が儲かる」といった要素を入れると飛びつくと思う。実はそういうところもないとなかなか事業化のところでは資本が出てこない。

（**泰地先生**）: さっき計算の話はまだこれからみたいな話で、ちょっとネガティブに言い過ぎたかなと思って少し反省している。計算の方はかなり部品がそろってきたというのが正直なところである。しかしバイオ医薬というところになると部品をきちんと組み合わせないといけない。構造予測・構造緩和・親和性評価という 3 つの部品をきちんと組み合わせて、さらに実験経路のところの一定の評価と構造評価みたいなところも全部組み合わせていかないとものにならないだろうなというふうに思っている。そこを組み合わせる仕掛けというところが非常に重要と考えている。アメリカは割と小さいラボが対等に組んで 1 つの仕事をする文化があるが、日本は一番偉い先生の下で仕事する文化があると思うので、少し文化のほうも変えていく必要があるのかなという気がしている。
技術的にはアメリカに勝っているかと言われると、完全に勝っているとはやはり言えないが、対等なぐらいのものは持っていると思うので、十分戦えると思っている。

（**大西先生**）: 私は低分子の微生物で物づくりという話をさせて頂いたが、この分野だと昔結構すごい研究が沢山あったのに比べ、最近そういったすごい研究は余りないという印象もちょっと持っている。新しいバラエティのある化合物をつくるといっても、つくってもそのバラエティが実際役に立たなければ意味がないというのも常日ごろ考えている。原因の 1 つはやはり取り組む人が減って、世の中の流れかもしれないが、途中でお

話ししたように会社の方では低分子のスクリーニングというのはもうほとんどストップしてきているような状態である。ただ非常に大きな可能性がまだまだあると考えている。もちろん新しい抗体とか核酸とかも、ものすごく可能性があるのだが、一方で低分子を組み合わせたりなど、まだまだいろいろな可能性があって、実際海外でも化合物のライブラリにはものすごく力が入れられていて、アメリカ、ヨーロッパはものすごく進んでいるところもあるので、何とか日本の中でもそういうことがうまく続けばいいかなと思っている。あと１つ、やはり日本の中では発酵産業に関しては、非常に強いところがある。そういった中で、大学でやっている者としてはどのように新しいブレークスルーをつくるかという事を考えている。世界的な傾向としては、合成生物学はバイオリファイナリーの領域に向かっているものが多いといった中で、医薬の領域にも我々の研究がどのように貢献していけるのかというのは考えてやっていきたい。

（横山先生）：ADC については伴先生がおっしゃったとおりで成功事例をつくらなきゃということで日々頑張っている。手応えとしては非常にあって、ただそこでどうしてもどこかで大きなお金がかかるステップが出てきて、そこのところをどういうふうに基礎研究、基礎開発とは違う部分をどういうふうにやるかまたいろいろとご相談できるような機会がふえていけばいいなと思っている。ちょっと全く違う観点から述べると、抗体医薬のターゲットは枯渇しているのかどうかということで言ったら、本当は無限にあるはずである。細胞の中の部分までねらえるということになったら非常にあるはず。現実に基礎研究を例えば病気との関連で研究をやっている先生方がモノクローナル抗体を研究してターゲットについてとることはごく当たり前にあると思うが、それからどんどん抗体医薬に発展しているようになかなか見えない。そこの理由は、少なくとも自分の限られた経験でいえばやはり医薬品にするというところにはたくさんのハードルがあって、そこが大変で抗体をとっただけではどうしようもない。恐らく企業でやるためにはそういう抗体がとれた程度でいちいち構っていたのでは余りたくさんあり過ぎて多分しょうがないのかなと思うが、いいターゲットかどうかを選別しながら本当に医薬品としていろいろな条件を満たしていくような形にするためのジェネラルなサポートするようなシステムがあると、日本の基礎医学の高いレベルがもっと生かせるのではないかなと思う。その中で自分の専門で述べると立体構造をもっと活用するようなこと、あるいは泰地さんのような計算のところと連携をして構造を生かしていくような設計というのは、10 年前には多分できなかったことが今できるわけである。抗体医薬自体の歴史は 20 年とかもっとあるかもしれないが、世の中の状態は今随分変わっているので、新しいやり方がきっとあると思う。ここで議論されていることが形を持って見えるような新しい制度みたいな仕組みができて、そこで具体的に日本の基礎研究の強みを生かして、成功事例を幾つか出していくようなことにつながれば何か大きく動き出すのではないかという気がする。逆にいうと、ヒトという個体とか病気とかそういうものを研究している中で、先ほどのシンセティックなつまり病気を治すというところまでやって病気の原因の完全な理解を目指すようなことを、バイオ医薬を使えば今考えられるわけである。それでゲノムもわからない、タンパクの構造もわからない、計算も遅い、そういう時代ではなくなっていることを考えると、やはり今こういうようなバイオ医薬の開発、ヒトに与えてそ

の影響を見たりそういうことができるような状況というのを早くつくらないと、基礎研究自体が大きなダメージを受ける。アメリカではベンチャーをつくったらそういうことがどんどんできて、それが基礎研究に戻ってきて、恐らく基礎研究を進めるのだと思うが、日本にそういうシステムがないとしたらその部分で基礎研究が周回おくれになってしまうかもしれない。そういうことも一応心配になるし、そういう意味でここでの議論はとても重要なのではないかと思う。

（上田先生）：本日のディスカッションは非常に有益で、私も勉強になった。私はグローバリゼーションとかそれから人材育成とかで、去年も研究科長をやっていたのでいろいろ考えていたが、グローバリゼーションをやるということはアメリカ化することではない。グローバルの中で生き残るためにはやはり個性がないと生き残れない。独自技術がないといけないと思う。多分独自技術というのは“ぱっ”と出てくるものではないと思う。特に発酵産業では日本は非常に強かったが、あれは別にもともと強くしようと思ってやったわけではなくて、単に伝統を非常に守ってその上に積み上げていった蓄積というのが非常に大きいと思う。そういった基礎研究をきちんと継続していくことが一番大事じゃないか。それが結局は最終的には勝つのだと思う。

それからもう１つはさっきのアカデミアからこれがヒットになったみたいな発信をするべきかどうかという点も、ちょっとそこには私は疑問があって、今産業界にアカデミアが寄っていくような感じになっていって、ちょっと中途半端な感じになっているのではないかなと思う。むしろどんどん産業界からアカデミアに入っていく、逆の方向性、それが最近かえって弱くなっているような気が強くしている。私は昔、農学部におり、そのときだと絶えず会社から研究生の人が来て、そこで学生もいろいろな議論をしているような場面があったが、今最近そういうのも余りなくなってきているような気もしていて、むしろコミュニケーションが減っていると思っている。

だからそういう人たち、アカデミアと産業界をうまく結びつけるような人材の層をうまくつくることが一番大事じゃないかと思っている。

（津本先生）：本日は非常に刺激的な話題が多くて、色々な意味で新鮮な感じがした。この中で府省連携の可能性も含めた話が無かったので私がすると、ちょうど抗体の製造関係で経済産業省がされようとしている拠点の手前に本日議論にあったこういうところから出てくるようなものがあると良い。そこに人材育成がリンクするということを本日確信した。アカデミアも具体案を出し積極的に参加できるようになるということが本日分かったので、そこと出口のところをしっかり繋ぐとより優れたものになると感じた。

（江島先生）：民間企業は視野が余り広くなくて、こういう分子をつくったらきっと役に立つだろうと一生懸命調査をかけて、ねらいを定めたつもりになっている。ただ、そこでとても重要となる基本的な科学的な裏づけというか事実については、余りそれを独自に知ることはできない。本日泰地先生のお話で、私は計算の力がかなり我々にもあやつれるような分子のレベルに近づいてきているなという気がした。デルトレーカーの話とか海外に行くとよく聞くが、遠い遠いというふうに思っていた。それからアントンの話

を聞いてもちょっと違うかなと思っていたが、本日のお話を聞くと我々のエレメントをもっとよくすることは近い将来できるのではないかという気がする。それが可能になるためには多分踏み込まないといけない。お互い連絡をとれるかというと、そうなると今度は企業の活動の限界みたいなものが見えてきて大変難しくなってくる。そこが問題である。それから実は 2 年ぐらいエレメントをどうやって組み上げるかということを考えてはいた。ただ技術的な難しさについては、余りそれを直接言ってくれる人を近くに持っていなかった。それで理研の鶴見の坂本先生、きょう横山先生が少しお話しされていたが、とお話ししているときに、それはとても難しいと、志があってもちょっと無理なんじゃないと言われて、そういうやり方の限界みたいなものにやっと気がついた。そういうことをやっていたのでは絶対勝てない。横山先生の本日のお話は大変すばらしく、みんなが追いかけている技術だと思う。それは私個人的にアンブリックスとかそういうところより断然良いと思う。ただ、まだタンパク質同士をライゲーションさせるような技術については、ちょっとまだ正直実現されてはいないなという気がする。そういう希望を民間企業は皆持っていて、それをどうやってアカデミックとかベーシックなことをやっている方に伝えればいいのかというのはまだ分からない。こういう場が伝える場になればすごく良いと思う。

３－６．要点整理

＜次世代バイオ医薬品開発における『基盤技術』の俯瞰、問題認識、方向性＞

【概要】

今回の WS で議論した結果、我が国には、次世代バイオ医薬品の開発に結びつくと考えられる、すぐれた基礎研究が存在することが分かった。しかしながら、製品化に関して、一貫した取り組みはなされていない。

我が国における次世代バイオ医薬品の開発を推進するために、目的を明確にした基礎研究、要素技術の高度化、またそれらを繋ぐ具体的な仕組みが重要であることが示唆された。

次世代バイオ医薬品に必要な研究領域における要素技術、全体をまとめる仕組み（拠点化）については、更に深堀を行う予定である。

◆問題認識

（産官学の連帯）

- 我が国は基礎的な研究レベルが非常に高い一方で発信力が比較的弱い。基礎研究に如何に付加価値をつけていくかが非常に重要な課題。
- 基礎研究を製品レベルでの生産まで一貫した体制が無い。
- ドライな実験（計算科学）を行う研究者とウェットな実験（構造決定、アフィニティ評価）を行う研究者との交流が出来ていない。

（研究課題）

- 現状の計算機による分子設計技術では抗体、ペプチド、核酸等に対する立体構造予測は困難。海外の技術が先行している状況。

◆我が国における強み

- 基礎研究のうち特に多角的精密解析技術（分子間相互作用解析技術）、合成生物学、化学修飾技術（高機能化材料との融合技術）等の領域において強みを持つ。

◆方向性

（全体をまとめる仕組み）

- ヘテロジニアスな人材が集まることで研究は確実に活性化し、イノベーションが生まれる。このような仕組みを、積極的に組み込む必要がある。
- 経済産業省が進めている製造拠点の手前にアカデミアも積極的に参加できるような拠点が必要。人材育成も含め、探索～出口までしっかり繋ぐ仕組みが必要。
- アカデミアにおいて基礎研究を継続して蓄積することは重要。アカデミアと産業界を結びつける場所、人材の層を作る事が必要。

（研究開発推進）

- 計算科学を駆使した分子設計、特に動的構造解析と計算科学のクロストークが必要。
- 次世代バイオ医薬品の開発では要素技術と要素技術の融合が重要。
- 核酸医薬品の研究開発では、合成化学の研究者と疾患治療研究の研究者が連携する必要。
- 次世代バイオ医薬品開発では、レギュラトリーサイエンス研究が充実することが極めて重要。

（人材育成）

- Generalist、Specialist 両方の人材育成が必要。

第４章　次世代バイオ医薬品の俯瞰に関するワークショップでの議論

４－１．趣旨説明

JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニットでは、ライフサイエンス・臨床医学分野に関する網羅的な情報収集を目的とし、ライフイノベーション、及びグリーンイノベーションと強く関連する研究開発分野について、“俯瞰”調査活動を行っている。平成 24 年度の俯瞰活動において、バイオ医薬品領域での「新たな治療技術の創出」、「バイオ医薬品の開発の効率化」といった戦略検討の必要性が支持された。

俯瞰調査から抽出された重要テーマの 1 つである「バイオ医薬品」について更なる検討が必要と考え、更なる深堀調査の一環として、「バイオ医薬品製造技術などに関する戦略検討会（平成 25 年 2 月 13 日）」「バイオ医薬品等の次世代医薬品、生産技術の俯瞰に関するワークショップ（平成 25 年 7 月 18 日）」を開催した結果、次世代バイオ医薬品の開発を推進するために、目的を明確にした基礎研究、要素技術の高度化、またそれらを繋ぐ具体的な仕組み（拠点）が重要であることが示唆された。

そこで、本 WS では、次世代バイオ医薬品開発を推進するため必要な研究開発領域（新規創薬探索技術、分子設計・解析技術、高機能化技術、DDS 技術、生産技術、安全性評価技術等）領域における『基盤技術』の俯瞰、そして『拠点』創りを目指した議論を行なうことを目的とした。更に今後の進むべき方向性についても、議論を通じて見出すことを目指す。

４－２．セッションⅠ　プラットフォーム構想

４－２－１．革新的創薬を支える技術基盤プラットフォームの構築
＜津本浩平　教授：東京大学医科学研究所疾患プロテオミクスラボラトリー＞

私がまずここでまとめさせていただくことは､「革新的創薬を支える技術基盤プラットフォームの構築」ということで、今飛田さんがお話しされたことを恐らく補強する形になると思うが、お話をさせて頂く。これは今、皆さんがお持ちの資料であるが、実は今日の目的はここに集約されていると思う。次世代バイオ医薬品に関する研究開発で、特に創薬の探索、それから分子設計・解析、高機能化、DDS、生産、安全性評価、これらの技術に関して現状、ボトルネックを把握して、我が国の強みと弱み、動向の把握を目指すことになると思う。それらを踏まえた今後の進むべき方向性についても、議論を通じて目指したいと思う(図 4-2-1-1)。

ここでは、バイオ医薬品の周辺技術について説明する。まず、バイオ医薬品とはもともと生物を使ってつくる薬品ということになると思うが、広い意味でのバイオ医薬品とは当然核酸・ペプチドを入れるべきであるし、これからはこの二つにバイオ医薬品が融合していく，ということでまとめてある。いろいろ展開されているたくさんの要素技術の塊、バイオ医薬品の開発自体は要素技術の塊になって、要素技術そのものを大事にしていかないとバイオ医薬品の開発は非常に難しいということを痛切に感じるところである。特に私どもが大事だと思っているのは、化学である。ある技術に対してはニッチ領域だったりするが、実はそれがブレークスルーになり、いい薬品ができるということが実際に起こってくる。一方、今申し上げた核酸やペプチドは合成でつくるもので、今日もたくさんの有力な合成の先生方が来ていらっしゃるが、もともとどういうものをつくるかというときに、医科学的な基礎研究から医科学的な治験を経て、ではこういうものを合成しましょう、こういういいものをつくりましょうということになって、ここも生物化学的な研究から医薬品を出すというところまで流れをしっかりつくりたいといわれている。医療イノベーションということであるが、箱の中身を見るのか、それとも箱自身を見るのかという考え方に分かれると思う。私どもは医療の装置などを見ていても、中身、部品はメード・イン・ジャパンがすごく多い、でもその外側はアメリカ製だということがよくある。なので、実は本邦は技術そのものは強い。ならば技術を束ねて、しかも箱もメード・イン・ジャパンにすればまさに素晴らしいことになるのではないかとずっと考えてきた。もう一つは、もちろん先発品がこれからますます重要になってくるし、バイオシミラーも後発の生産技術を中心に非常に重要なものになっていることに加えて､世の要請でもあり､やはり次世代バイオ医薬のほうにも行っているということで、私自身もしばしば議論をすることがある。もう一つは、とかく薬というと治療薬であるが、実は診断薬の方が、特にコンパニオン診断から個別医療というところで、診断薬のところにバイオ関連のものを導入して、虎視眈々と成果を狙っているということもよく聞く（図 4-2-1-2)。

では、ボトルネックはどこか。実は日本は，要素技術は着実に整備されているが、問題はそれをうまく戦略的に結合させて、日の丸できちんと薬を出すことができるか，ということにある。実際に日の丸の製品が非常に少ないということの一つは、一気通貫、

一気に許認可まで行くという流れが日本の中に整っていないということが一番大きな理由かと思う。次に、機能としていいものは取れても、その後の製品化する物性と関連した開発が不十分だということがある。特に核酸は、非常に優れた技術が日本にあって、それをうまく融合、クロストークが起これば、より次世代医薬品の開発が加速するのではないかと考えている。もう一つは、これもよく言われることだが、分子種に非常に強く依存する各論なので、プラットフォームづくり、あるプラットフォームをつくって、その中にあるターゲットを乗せて、そこで一気に進めるということが非常に重要なのではないかということを考えるに至った(図 4-2-1-3)。

ここでは、俯瞰ということで内容をまとめたものを示す。新規標的探索技術を赤くしているのは、必ずしもとりわけ重要という意味ではなくて、ここがスタートということでここだけ赤くしている。設計、高機能化、DDS 化、それのタンパク・ペプチド側、核酸側というようにまとめている。あと何においても安全性評価に関して議論することは重要であるし、アカデミアに対して企業がどのような革新的基盤技術を求めているかということに関しても、やはり今日俯瞰すべきではないかと考えている（図 4-2-1-4)。

今申し上げたとおりだが､実際に革新的なタンパク医薬品を開発することを考えると、今述べた要素技術の開発は、幾つかの要素技術は非常に優れているので、それを一気に束ねて革新的なタンパク医薬品に直結させよう、その有機的な結び付きを加速できるような戦略的拠点が必要なのではないかと考えている。具体的な技術をまとめている。先ほど飛田さんのまとめられた図を日本語で、言葉で書き出してみた。設計、相互作用の評価、それを具体的に低分子化、対応する設計と、ドメインを変えたりする改変、糖鎖制御も重要になるし、今年 Genentech/Roche が ADC で認可されたので、やはり drug conjugate、ADC のようなところもどのようにしていけばいいかということも含めて議論になると思う。DDS、送達技術に関しても技術としては非常に優れたものを本邦は持っているので、それを有機的につなげられればということである。何に置いても、これができたときにどうつくるか、ここは抗体へと。抗体なので抗体のところに限定しているが、既にご存じだと思うが、経済産業省で今年度から製造技術に関する非常に充実したプロジェクトが走っている。今日はその代表の大政先生にも来ていただいているが、そこで規模を大きく生産するということもですが、それ以外も細胞、微生物も含めてというところもやはり整備しなければいけないということ、あと幾つかの製造技術そのものをさらに整備する必要があると考えられるし、我々がつくるような次世代抗体が製造に直結するようなものも重要になると思う。安全性評価、抗体に関しては、今、会合凝集対体、免疫原性の予測というところが非常に大きな課題になっているし、今後、考えていただければならない要素技術になると思う（図 4-2-1-5)。

核酸・ペプチド医薬品まとめたものがこのスライドになる。核酸だと，当然生物学的な解釈ではあるが､発見があった後にそれを医薬品にしようということになると思うが、その分子設計をするところと、核酸修飾すること、いずれも極めて重要で、日本はかなり有力な技術を持っている。もし DDS、送達技術がさらに技術的に発展すると、核酸医薬は非常に大きな方向性を持っていると誰もが期待しているので、この技術に関しても注目すべきだと感じられる。ペプチド設計については、世界的な研究をされている菅先生をはじめとして、二木先生のアルギニンペプチドのような方向性が世界のある大きな

位置付けになっていて、そこをさらに強化することも必要なのではないかと感じられる。アミノ酸の導入はもちろん ADC との関連で非常に重要な技術になるし、DDS ももちろんであるし、安全性評価は先ほど申し上げたとおりだと思う(図 4-2-1-6)。

今日お越しいただいている先生方の役割をこちらに示す。本日はこのような技術に関してお話しいただく。先生方は飛び抜けた技術を既にお持ちで、それらについてまとめていただこうと思っている。核酸に関してもこのような話題にお話しいただければと思っている(図 4-2-1-7)。

これらの技術を束ねて私たちが目指したいところは、確実に強みを増す技術を束ねた支援体制を持って、ある人がシーズを創薬に導きたいというときに拠点を形成する。そのときに支援部隊をこのように束ねている。先ほど飛田さんがまさに縦と横と言ったと思うが、このような探索支援、デザイン支援、高機能化支援、DDS 支援、製造支援、安全性評価支援、そして臨床試験支援という領域を設置し、シーズを創薬に導く拠点が形成できると感じている。実際に色々な方にお話を伺っており、こういう拠点があるといいし、アカデミアの役割なのではないかと言われることが私自身非常に多いということもあり、今回の方向性は非常に力強いと感じている。

次世代バイオ医薬品の俯瞰に関する
ワークショップ

次世代バイオ医薬品に関する研究開発(新規創薬探索技術、分子設計・解析技術、高機能化技術、DDS技術、生産技術、安全性評価技術等)の現状、ボトルネック、わが国の強みと弱み、新たな動向等の把握

それらを踏まえた今後の進むべき方向性についても、議論を通じて見出すことを目指す

図 4-2-1-1

バイオ医薬:実は周辺技術が重要

- バイオ医薬開発はたくさんの要素技術の塊
- あらゆるステップに必要な化学:ニッチ領域
- 核酸・ペプチド医薬:医科学的知見から
- 医療イノベーション:箱を見るか、中身を見るか、という考え方
- 先発か後発か次世代か
- 治療薬か診断薬か

図 4-2-1-2

ボトルネックと展望

- 要素技術は着実に整備されつつある。問題はその戦略的結合にある。
- 日の丸製品が少ない理由
- 物性と機能のクロストーク、優れた技術間のクロストーク
- 分子種に強く依存する各論であること:プラットフォーム作りの重要性

図 4-2-1-3

次世代バイオ医薬品の俯瞰:本日の内容

- 次世代バイオ医薬品における新規標的探索技術
- 分子設計技術/低分子化抗体、タンパク、ペプチドデザイン技術
- 高機能化技術/人工アミノ酸を用いた抗体、タンパク薬物複合体の生産技術
- DDS化技術/ペプチド付与による細胞膜透過技術
- 分子設計技術/人工核酸デザイン技術
- 生産制御技術/次世代抗体、タンパク質生産技術
- 高機能化技術/核酸修飾技術
- DDS化技術/薬物輸送システムの開発
- 次世代バイオ医薬品における安全性評価技術
- 企業がアカデミアに求める革新的基盤技術

図 4-2-1-4

我が国が推進すべき研究開発の方向性

横軸を革新的タンパク医薬品の開発研究、縦軸を要素技術開発研究としたとき、その有機的結びつきを加速できる戦略的拠点形成が重要

- 分子動力学を駆使した分子設計
- 特異性・親和性解析(物理化学)
- 抗体設計技術(ファージディスプレイ, 低分子化)
- 抗体改変技術(改変, 改良, 多重特異性)
- 糖鎖制御技術(vivoとvitro)
- 化学修飾法(toxin-conjugation, 部位特異的技術等)
- 細胞内・部位特異的送達技術(ペプチド付与, 高分子ミセル)
- 抗体製造技術(生産技術, 巻き戻し, 製剤開発, 精製リガンドの開発とプロセス設計等)
- 先端技術安全性評価技術(会合凝集体, 免疫原性予測等)

図 4-2-1-5

我が国が推進すべき研究開発の方向性

横軸を核酸・ペプチド医薬品の開発研究、縦軸を要素技術開発研究としたとき、その有機的結びつきを加速できる戦略的拠点形成が重要

- 核酸分子設計(特に主鎖, 人工塩基対など)
- 核酸修飾技術(塩基部, 糖部)
- 核酸の部位特異的送達技術(高分子ミセル, mRNAデリバリー, リポソーム)
- ペプチド設計(環状, 非天然アミノ酸)
- 非天然アミノ酸導入(合成生物学的アプローチ)
- 細胞内送達技術(ペプチド付与, 高分子ミセル)
- 先端技術安全性評価技術(会合凝集体, 免疫原性予測等)

図 4-2-1-6

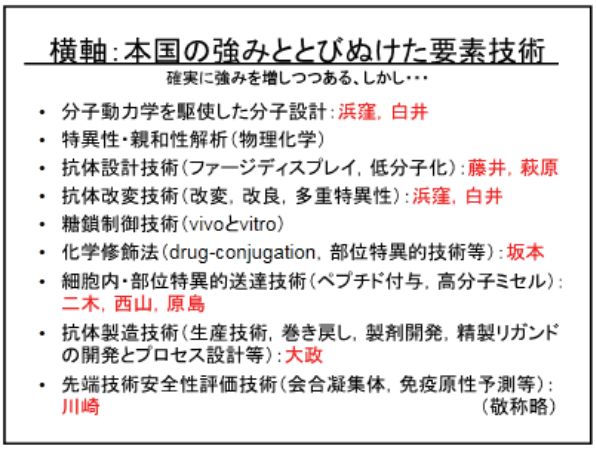


図 4-2-1-7

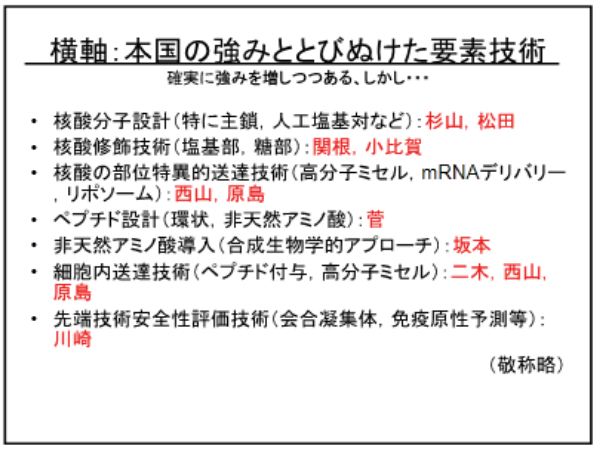


図 4-2-1-8

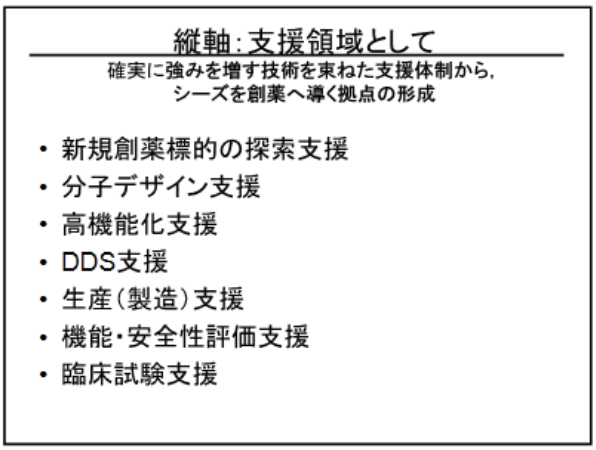


図 4-2-1-9

（質疑応答）

（**浅島先生**）： CRDS の中でよく言われるが、日本の要素技術は非常にいい。だけど先ほど先生がおっしゃったように、例えばダヴィンチ（da Vinci）の中には日本の製品がたくさんあるけれども、製品としてまとまったものをつくるのが弱い。そのほかに横串を刺す仕組みは拠点ができればできるものなのか、何かもうちょっと別の仕掛けが必要なのか、その辺についてもし何かあれば教えていただきたい。

（**津本先生**）：拠点を支援する、サポートするヘッドオフィスがあり、そこと緻密な連絡を取って技術を議論しながらいく体制が重要である。その体制のもと、あるシーズに対して拠点の推進が強力に進められるのではないかと考えている。

（**浅島先生**）：例えば横串を刺すときに、アンダーアンブレラというか、一つのところに皆さん拠点としてあるのがいいのか、あるいはネットワーク上でつくるのがいいのか、その辺について、どのようにお考えか。

（**津本先生**）：現時点では、今日お越しいただいた先生方の技術は各大学なので、拠点、組織としてはバーチャルにならざるを得ないが、いずれはあるところに、そこに行けば大丈夫というような個人的にも行けるようなところができることが最終目標だと思う。現時点ではバーチャルに拠点をつくることになると思う。

（**浅島先生**）：時々我々の議論の中で、例えば産官学の人たちが一緒になって、ものづくりから売るところまでを視野に入れた製造設計を最初からしておくべきではないかという議論もあって、それについてどのように考えていけばいいか、もし先生のご意見があれば教えていただきたい。

（**津本先生**）：非常に重要な観点で、当然知財等々に関してはしっかり考える、それからそれを踏まえて拠点をつくることが大事だと思う。ただ、各々の要素技術そのものの成熟がどんどん伸びるということもあると思うので、そことのコンビネーションで、先生が今おっしゃっている方向に関しては解決していくのではないかと。最初に枠組みをつくっておくことはもちろん大事だが、平行して走らせるということが大事かなと感じている。

４－３．セッションⅡ　新規創薬標的の探索技術

４－３－１．企業がアカデミアに求める革新的基盤技術
＜白井宏樹　専任理事：アステラス製薬株式会社　分子医学研究所＞

毎年 12 月に米国西海岸で開催される IBC antibody engineering/therapeutics に代表される定例的な抗体工学・抗体創薬国際会議はバイオロジクスの動向の情報収集や戦略が決められる一つの重要な機会である。参加した日本人同士がここで国内外の情報共有・分析を行なう貴重な場としても知られる。ヨーロッパでも増加中だが、日本は今のところ定例的な国際会議は存在しておらず、単発的なシンポジウムや、薬学会・蛋白質科学会・生化学会など各種学会年会に一つのトピックとして取り上げられるにとどまっている。提案として、一つは定例的な国際会議が必要だと非常に感じている（図 4-3-1-1）。

私達の会社は欧米の製薬メーカーとの間でコンソーシアムを形成している。European Bioinformatics Institute (EBI)が主催する EBI-industry programme (IP)というものだが、イギリスのケンブリッジ郊外に EBI という institute があり、ここを中心に AstraZeneca、GSK、Pfizer、Novartis 等々、ビッグ・ファーマーの会社と、アステラスが入りクローズドな会議を年間 12 回開催している。2 日間かけてみっちりいろいろなトピックに対して議論をする。難化を続ける創薬研究において、一社での新たな試みを続けるのは困難であり非効率でもある。このため様々な課題での pre-competitive research（産学及び企業間連携）が欧州内で行われている。様々なテクノロジーが勃興しバイオ情報がビッグデータ化する中、EBI-IP においても、バイオインフォマテイクスにおける pre-competitive research が模索・実施されている。年に 4 回の定例会議とは別に約 8 回のトピックス別のワークショップが開催される。上述したように、あいにく国内には抗体工学や抗体創薬の国際会議がないために、EBI-IP の枠組みを利用して、情報収集を行っている。事実、アステラスは MedImmune とともに EBI-IP において抗体インフォマティクスに関するクローズド会議を主催している（図 4-3-1-2）。

このクローズド会議は、産業における国際標準の視点から今後国内でどのような分野に力を入れることが Biologics 研究の推進に役立つか、理解できる場となっている。重要なことに、日本のアカデミアの科学力は高く、それを有効活用するだけで国際競争力が十分にある Biologics 基盤が整うと考えられる点である。アステラスでは医薬基盤研究所との共同研究で抗原分析技術を開発、東海大学との共同研究でエピトープ解析技術を開発、また大阪大との共同で抗体モデリング（抗体構造予測）技術を開発したが、いずれも国内のアカデミアの先生方の力を存分に活用させて頂き、大変ユニークな手法である（図 4-3-1-4）。

それを証明するよい例として、抗体工学を行なう上で、その立体構造情報は重要であるが、X 線結晶構造解析には時間とコストがかかり、また必ずしも成功が保障されていないため、精度は落ちるがコンピュータによる構造予測の技術が重要である。予測精度の高さが各種抗体工学の成功確度に直結するため、国際的なコンペティションも存在し、同分野の盛り上がりを見せている。2013 年 12 月に IBC antibody engineering/therapeutics 会議のサテライト会議として Pfizer 主催で開催されたコンペを紹介す

る。主催者は正解（実験的に調べられた真の構造）を知っているが、クイズとして配列情報だけを提供し、参加者に 11 個のクイズを出し、参加者チームは答えを返した。参加者は Accerlys,CCG,Schrodinger,Macromoltec という抗体モデリングツールの販売会社 4 チームと、米国で同分野のデファクト標準的に用いられているジョンスホプキンス大の Rosetta チーム、大阪大・医薬基盤研とアステラス製薬との混成チーム（チーム Japan）で、また欧州において同分野を古くからけん引しているローマ大チームからは全自動モデリングのみの参加が行われた。コンテストは 2 種類行われ、第一段階では、まず抗体可変領域の配列のみを与えられて構造全体を予測するゲーム、第二段階では、CDR-H3 を除く正解構造が与えられて、CDR-H3 の構造をより高精度に予測するゲームである。これら七つのチームが参加したが、第 1 段階、第 2 段階ともに我々のチームでの予測精度が最も高かった。これらは大阪大・医薬基盤研など国内アカデミアで培われている蛋白質インフォマティクス技術及び分子シミュレーション技術の高さを証明した。（図 4-3-1-5）。

東京大学・大阪大学とアステラスとの 3 者共同研究においては、抗体抗原複合体の構造が得られる場合、それを元にインシリコ設計することで数倍程度の親和性向上が見られた。11 個中で 5 個が成功という高確率であった。今後は、より親和性を向上させていくのが目標である。（図 4-3-1-6、図 4-3-1-7）。

このようなインシリコ技術に加え、日本には小規模ながら非げっ歯類動物免疫に関するユニークな試みがある。ニワトリ抗体やアルパカ抗体がそれに相当する。2013 年 9 月に『Nature Medicine』に掲載されたが、Abbott Laboratories 社の子会社 AbbVie 社が、VHH ラクダ由来、ラクダがつくる小さい分子の抗体をやっている Ablynx というベルギーのベンチャーの抗 IL6 の小分子抗体をライセンスしてフェーズⅢ入りした。既に 700 億円ぐらいのライセンス費用を払っている。日本製薬企業もわれ先にまた Ablynx と組もうという話に行くかもしれないが、実はラクダと同じようなものをアルパカがつくってくれて、日本にはアークリソース社（熊本）やホクドー（北海道）でこのような大動物の免疫サービスが行われている。鹿児島大や、今日お見えの萩原先生（産総研）もこれらとの連携をされていて、日本におけるユニークな試みであろう。創薬現場から見れば、このようなユニークな試みに国からの巨大投資をされれば、国の新たな基盤づくりとして有効であろう(図 4-3-1-8)。

図 4-3-1-1

図 4-3-1-2

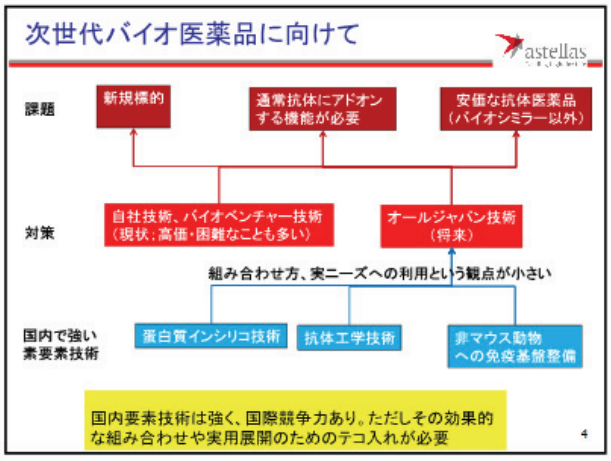


図 4-3-1-3

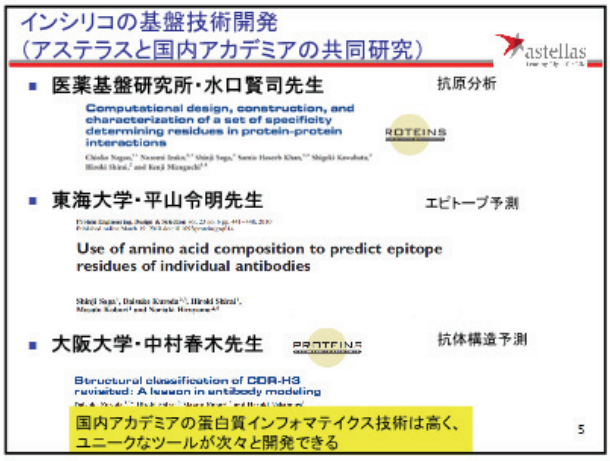


図 4-3-1-4

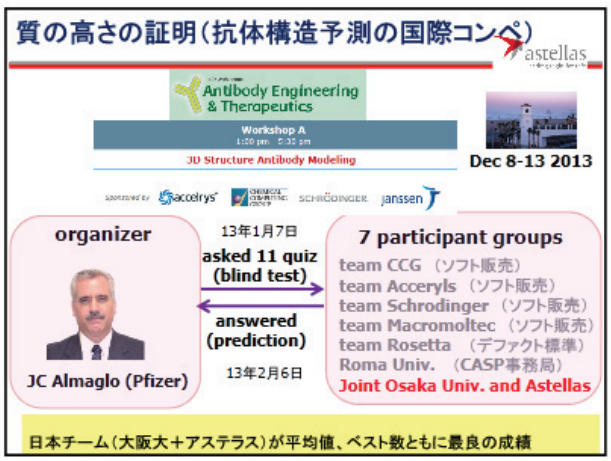


図 4-3-1-5

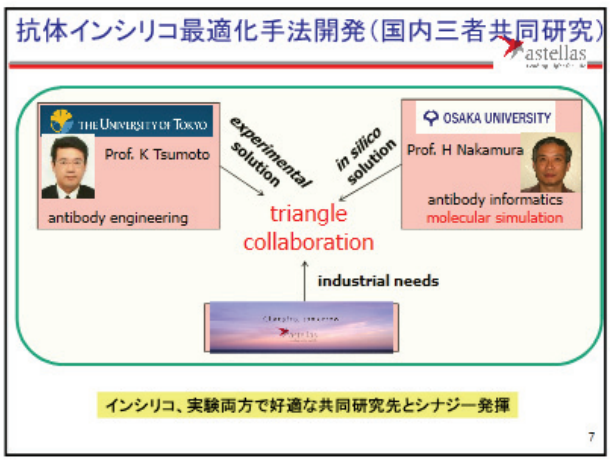


図 4-3-1-6

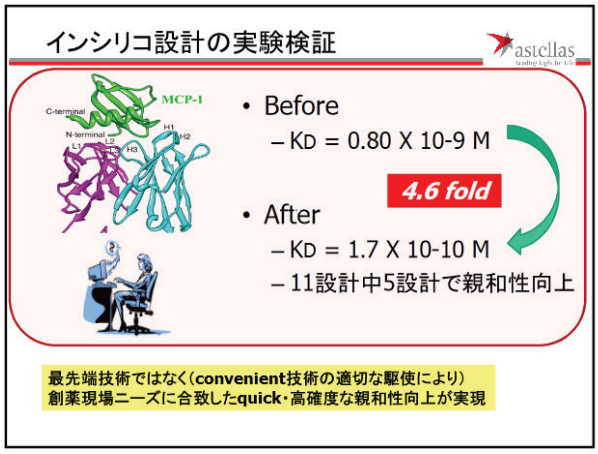


図 4-3-1-7

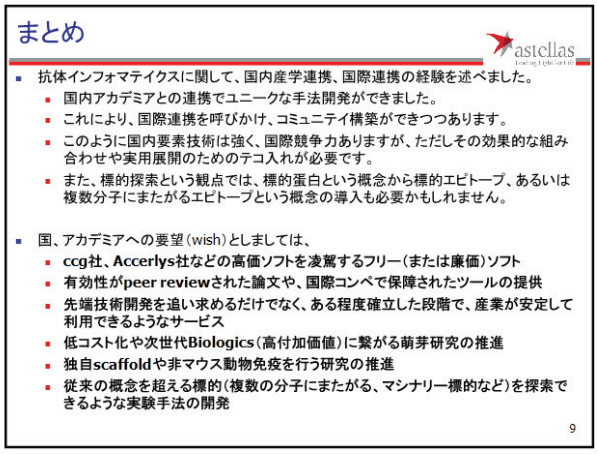


図 4-3-1-8

（質疑応答）

（**菅先生**）：アステラスでは、アカデミックの人たちの技術をどのように評価して、それを取り込んでいくという戦略は具体的に何か持っているか。例えば抗体なり何か、一つ例を挙げてください。
（**白井先生**）：会社戦略に関わることなので公にはできません。
（**菅先生**）：それはよく分かるが、これはバイオベンチャーがその前に 100 億円くらい掛けていろいろなことをやってきていた上で、それの売り上げがトータルで 700 億円になる。その価格は、契約の長い中での 700 億円であって、一遍に 700 億円を出すわけではないはずなので、要は例えば大学の先生が開発した技術をそういう形に持っていこうと思えば、製薬会社が最初から Win-Win の関係を保つということを頭に入れながら選択的にやっていただかないと、多分何も起きないと思う。
（**白井先生**）：重要なご意見として拝聴した。

４－３－２．次世代バイオ医薬品における新規標的探索技術
＜浜窪隆雄　教授：東京大学先端科学技術研究センター＞

これは昨年本をまとめたときに、昨年度のフェーズⅢ以上になる抗体医薬を表にしたものである。現在もう少し増えている。右側にある青いく反転したものががん・悪性腫瘍、左側にまとめてあるのが炎症系疾患である。特に関節リウマチが一番上だが、そのほかにも黄斑変性症は完全に医薬として定着しているといえると思う。炎症系疾患に関してはたくさん開発が進んでいる状況である（図 4-3-2-1）。
ターゲット疾患それぞれについて見ていきたいと思う。先ほどの間接節リウマチ、自己免疫疾患はかなり成功を収めていて、今後はバイオベター、バイオシミラーの関係、それから同じ抗体でも SLE とかクローン病など対象疾患を拡大していくというやり方が考えられる。抗体医薬のターゲットが枯渇しているという話もあるが、たとえば新規ケモカイン抗体が現在注目されている。IL-17 で、これは IL-17 のそのもの、あるいは

レセプターをターゲットとする抗体医薬である。これは乾癬が対象疾患で日本では患者数が少ないが、欧米では非常に重要な病気である。また、私たちは慶應大の安井先生と東北大の藤原先生と一緒にアクアポリン 4 に対する抗体にとりくんでいる。視神経脊髄炎という自己免疫疾患では、アクアポリン 4 というタンパクに対する攻撃抗体ができている。アクアポリン 4 に対する抗体を作製すると、患者血清中にある攻撃抗体 NMO-IgG をブロックする抗体ができた。このような抗体はアクアポリン 4 の機能を阻害しないので保護抗体として使えるのではないかという考え方である。つまり、暴走しているターゲットを阻害するのではなく、ターゲットタンパク質を保護するという見方に変えることによって抗体医薬ターゲットの選択支が増える。それから変性症においても、抗βアミロイド抗体が脳に移行し、アルツハイマー症に効果があることが知られている。私たちはγセクレターゼの方の阻害抗体を作成したが、残念ながら抗体に限らずγセクレターゼ阻害剤は副作用もありアルツハイマー症にはあまり有効でない。しかし、scFv にして、細胞内に入れてイントラボディとして遺伝子治療に使うといった可能性もある。それから今、そのほかにもパーキンソン病の診断用抗体として酸化 DJ-1 認識抗体を同志社大と開発しており、今後は抗シヌクレイン抗体などパーキンソンに対するものも抗体医薬としてかなり可能性がある。また新生血管に対する抗体として抗 ROBO1 抗体を開発しており、黄斑変性症などに対する新規抗体医薬候補と考えている。

抗体は本来脳への移行が困難であるということもがあるが、実際に最近報告されているのは、乳癌の脳転移では TNF のレセプターがあって、TNF を入れると転移の部分の BBB が開き抗体が移行できるようになる。このような機構を使えば、抗体に限らず低分子薬でもリポソームでも良いが入れるというような方法も考えられる。を対象疾患をよく検討して新たなターゲットを開拓していくべきだと思う（図 4-3-2-2）。

最近の『Nature Biotech』に、CDC の人たちが次なる抗体医薬のターゲットとして感染症を期待していると書いてある。今までの抗生剤は広範囲の抗菌スペクトラムを持っているものを主に使っていた。ところが、これは耐性菌が出てくるので、開発してもどんどん駄目になる。この現状に対して CDC は非常に危機感を持っていて、もっとナローな抗菌スペクトラムで、低分子薬耐性菌に対する抗体医薬の開発、たとえば Staphylococcus aureus、Pseudomonousaeruginosa 等が行われている。これはなぜかというとアメリカではやけどや cysticfibrosis の患者さんなど年間 200 万人の発症があるからである。だから結局採算性の問題も考えにいれないといけないので、ターゲットはこれということはできないけれども、たとえば世界的に問題になっている HIV、インフルエンザなどは抗体医薬の候補に入りやすい。しかし患者数が少ないけれども非常に危ない感染症を国家的にやっていくことが重要である。私たちは HIV に関して CCR5 をターゲットとしてやっている。抗 CCR5 抗体をつくり、エイズウイルスの感染に使われる gp120 たんぱく質との結合を阻害する抗体の作製に成功している。しかし抗体分子は大きいので、感染時に起きる gp120 が CCR5 と CD4 に結合し、コンフォメーション変化を起こして細胞融合していく過程で、この分子間に入り込むような小さい抗体をつくっていく必要がある。ここで先ほどと同様に低分子化が重要である。先ほどの BBB を通過するということも重要だと思う。アレルギーに関しても抗体医薬のターゲット化が可能でありを、私たちも GPCR などに対して何種類もの抗体をつくっていて、これは

構造解析には使われた例であるが、その後の治療用抗体につなげることが現在できないでいるので、その後眠っている。こういうものを低分子化などの抗体改変技術により抗体医薬のターゲットとして再利用したいと私は思っている（図 4-3-2-3）。

あとは悪性腫瘍が、一番問題である。現在のところ、血液がんでは有効性が結構高いが、固形がんでは必ずしもそうではない。それをどうするかということで、抗体の Fc 部位とＴ細胞による ADCC だけではがん細胞殺傷力が足りないので、サイトトキシックでＴ細胞の表面抗原とがん細胞の表面抗原を同時に認識できるバイスペシフィック抗体の効果が非常に高いことが最近知られている。こういう免疫チェックポイントをターゲットとして、免疫の細胞を活性化する、抑制することを目的としたバイオスペシフィック抗体への改変も、これからのバイオ医薬の可能性だと考えている（図 4-3-2-4）。

私たちは、抗体にラジオアイソトープを付けたβ線でがん細胞をやっつけるという放射線治療法の開発をやっていて、当初は確かに効いてほとんど腫瘍が消えたようにみえて、また 1 カ月ぐらいしてから突然再発する。私たちが経験しているのは肺小細胞がん担癌マウスの例であるが、実際に臨床の先生方が経験していることと同じことが起こる。このようなことがどうして起こるかということをやはり追求していかないと、抗体に限らずどのような医薬でも開発が駄目になると私は思っている。担癌マウスにアイソトープβ線を付加した抗体を投与して治療するとがん細胞を非常によく殺すが、7 日目くらいから腫瘍周囲にひどい繊維化が起こってくる。この繊維化の中にまだ殺し切れていないがん細胞が埋もれている。これは放射線による繊維化だが、がんそのものも繊維化を起こす。だから、やはりがんのバイオロジーをよく知ったうえで攻めていかないとがんはなかなかやっつけられないと思っている。がんのバイオロジーとして最近認識されてきたのは、微小環境である。がんは heterogeneity がすごく高いので、がん細胞の分子ターゲットをしらみつぶしにすることは不可能だ。だからがん幹細胞や周りの正常細胞をターゲットにするという戦略が考えられる。抗体医薬だけでなく、低分子医薬でも同様のストラテジーが成り立つ（図 4-3-2-5）。

ほかにはコンパニオン診断が重要である。分子ターゲット治療薬と同時に診断をまた一緒に開発していかないと、効いたか効かなかったか分からない。抗体の場合、これも一緒に開発できる。高感度 ELISA、血中ターゲット分子の解析、高感度 MS などが重要である。標的たんぱく質濃度の評価により、患者の層別化や治療効果判定ができる。あとはイメージング、抗体による免疫 PET イメージングが開発されてきており、で FDG、FLT―PET イメージングなどを組み合わせてどれだけがんがやっつけられたかという評価をしていくべきだ（図 4-3-2-6）。

高親和性抗体の分子設計というのもだんだんできるようになってきている。でも、まだ完全ではない。膜タンパクのシミュレーションは取り組むべきである。しかし、脂質二重膜構造に埋もれた膜たんぱく質と抗体分子との相互作用の正確なシミュレーションはまだ研究段階である。ただ部分的なエピトープと抗体との相互作用をシミュレーションし、高親和性の抗体を設計するというのはかなり可能になってきたという状況である（図 4-3-2-7）。

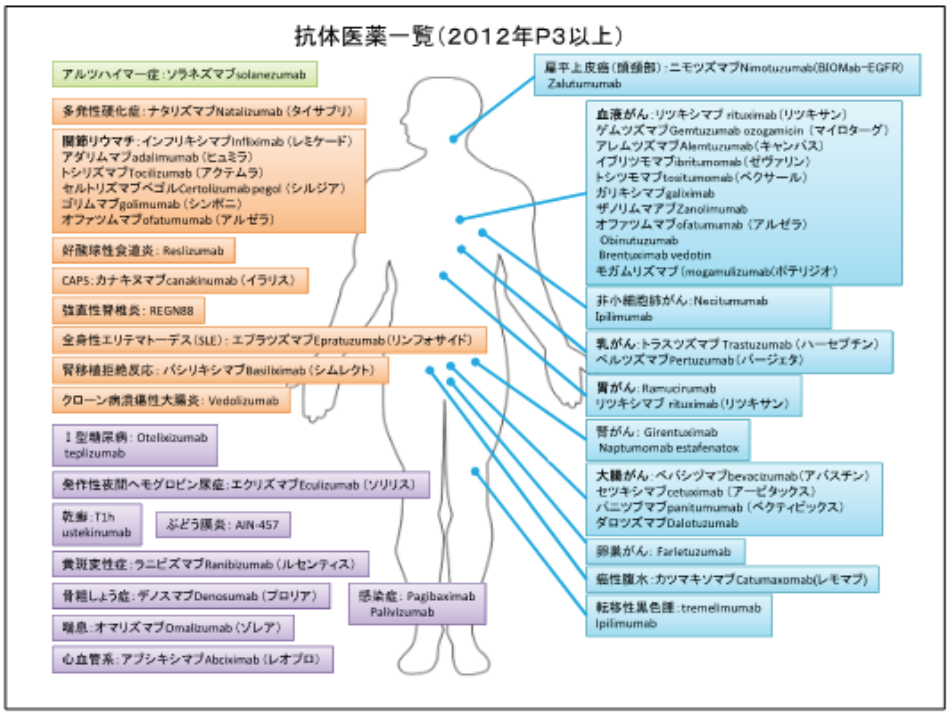

抗体医薬一覧（2012年P3以上）
アルツハイマー症：ソラネズマブsolanezumab
多発性硬化症：ナタリズマブNatalizumab（タイサブリ）
関節リウマチ：インフリキシマブInfliximab（レミケード）
アダリムマブadalimumab（ヒュミラ）
トシリズマブTocilizumab（アクテムラ）
セルトリズマブペゴルCertolizumab pegol（シムジア）
ゴリムマブgolimumab（シンポニ）
オファツムマブofatumumab（アルゼラ）
好酸球性食道炎：Reslizumab
CAPS：カナキヌマブcanakinumab（イラリス）
強直性脊椎炎：REGN88
全身性エリテマトーデス（SLE）：エプラツズマブEpratuzumab（リンフォサイド）
腎移植拒絶反応：バシリキシマブBasiliximab（シムレクト）
クローン病潰瘍性大腸炎：Vedolizumab
1型糖尿病：Otelixizumab
teplizumab
発作性夜間ヘモグロビン尿症：エクリズマブEculizumab（ソリリス）
乾癬：T1h
ustekinumab
ぶどう膜炎：AIN-457
黄斑変性症：ラニビズマブRanibizumab（ルセンティス）
骨粗しょう症：デノスマブDenosumab（プロリア）
喘息：オマリズマブOmalizumab（ゾレア）
心血管系：アブシキシマブAbciximab（レオプロ）
感染症：Pagibaximab
Palivizumab
扁平上皮癌（頭頸部）：ニモツズマブNimotuzumab(BIOMab-EGFR)
Zalutumumab
血液がん：リツキシマブ rituximab（リツキサン）
ゲムツズマブGemtuzumab ozogamicin（マイロターグ）
アレムツズマブAlemtuzumab（キャンパス）
イブリツモマブbritumomab（ゼヴァリン）
トシツモマブtositumomab（ベクサール）
ガリキシマブgaliximab
ザノリムマブZanolimumab
オファツムマブofatumumab（アルゼラ）
Obinutuzumab
Brentuximab vedotin
モガムリズマブ（mogamulizumab(ポテリジオ）
非小細胞肺がん：Necitumumab
Ipilimumab
乳がん：トラスツズマブ Trastuzumab（ハーセプチン）
ペルツズマブPertuzumab（パージェタ）
胃がん：Ramucirumab
リツキシマブ rituximab（リツキサン）
腎がん：Girentuximab
Naptumomab estafenatox
大腸がん：ベバシズマブbevacizumab（アバスチン）
セツキシマブcetuximab（アービタックス）
パニツブマブpanitumumab（ベクティビックス）
ダロツズマブDalotuzumab
卵巣がん：Farletuzumab
癌性腹水：カツマキソマブCatumaxomab(レモマブ）
転移性黒色腫：tremelimumab
Ipilimumab

図 4-3-2-1

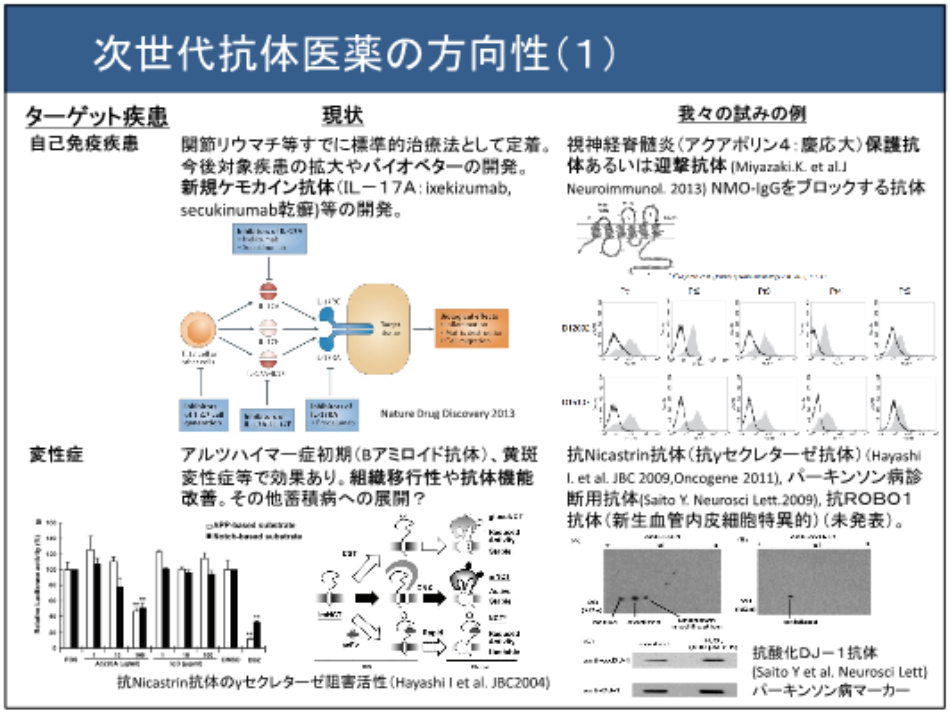

次世代抗体医薬の方向性（1）
ターゲット疾患
現状
我々の試みの例
自己免疫疾患
関節リウマチ等すでに標準的治療法として定着。今後対象疾患の拡大やバイオベターの開発。新規ケモカイン抗体（IL－17A：ixekizumab, secukinumab乾癬）等の開発。
視神経脊髄炎（アクアポリン4：慶応大）保護抗体あるいは迎撃抗体（Miyazaki.K. et al.J Neuroimmunol. 2013）NMO-IgGをブロックする抗体
Nature Drug Discovery 2013
変性症
アルツハイマー症初期（Bアミロイド抗体）、黄斑変性症等で効果あり。組織移行性や抗体機能改善。その他蓄積病への展開？
抗Nicastrin抗体（抗γセクレターゼ抗体）（Hayashi I. et al. JBC 2009,Oncogene 2011）, パーキンソン病診断用抗体（Saito Y. Neurosci Lett.2009）, 抗ROBO1抗体（新生血管内皮細胞特異的）（未発表）。
抗Nicastrin抗体のγセクレターゼ阻害活性（Hayashi I et al. JBC2004）
抗酸化DJ－1抗体
（Saito Y et al. Neurosci Lett）
パーキンソン病マーカー

図 4-3-2-2

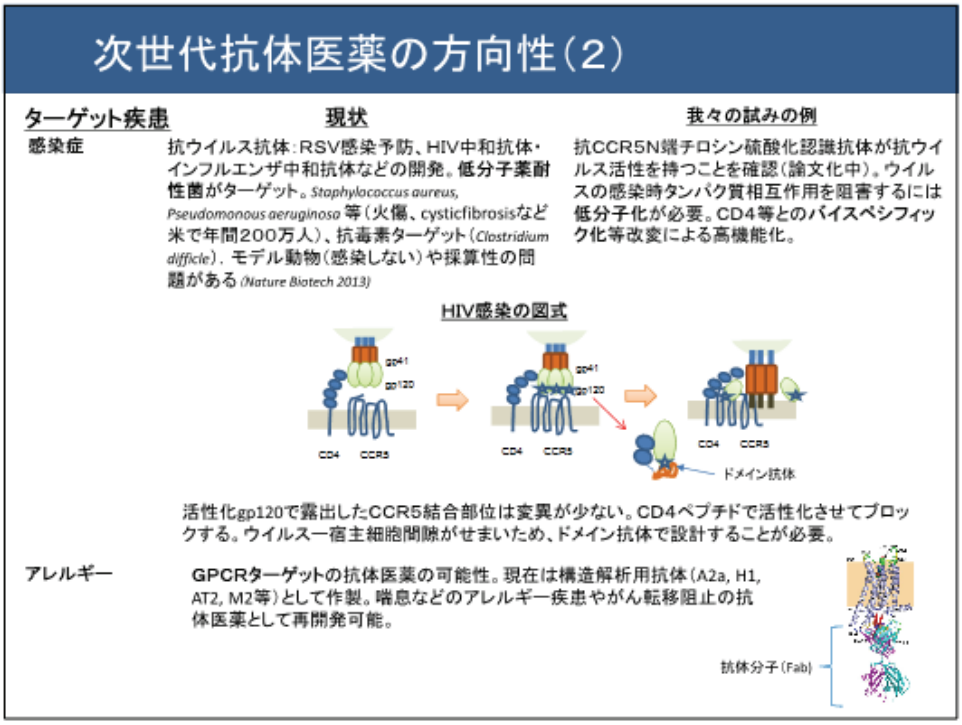

次世代抗体医薬の方向性（2）
ターゲット疾患
現状
我々の試みの例
感染症
抗ウイルス抗体：RSV感染予防、HIV中和抗体・インフルエンザ中和抗体などの開発。低分子薬耐性菌がターゲット。Staphylococcus aureus, Pseudomonous aeruginosa 等（火傷、cysticfibrosisなど米で年間200万人）、抗毒素ターゲット（Clostridium difficile）、モデル動物（感染しない）や採算性の問題がある (Nature Biotech 2013)
抗CCR5N端チロシン硫酸化認識抗体が抗ウイルス活性を持つことを確認（論文化中）。ウイルスの感染時タンパク質相互作用を阻害するには低分子化が必要。CD4等とのバイスペシフィック化等改変による高機能化。
HIV感染の図式
gp41
gp120
CD4
CCR5
ドメイン抗体
活性化gp120で露出したCCR5結合部位は変異が少ない。CD4ペプチドで活性化させてブロックする。ウイルス一宿主細胞間隙がせまいため、ドメイン抗体で設計することが必要。
アレルギー
GPCRターゲットの抗体医薬の可能性。現在は構造解析用抗体（A2a, H1, AT2, M2等）として作製。喘息などのアレルギー疾患やがん転移阻止の抗体医薬として再開発可能。
抗体分子（Fab）

図 4-3-2-3

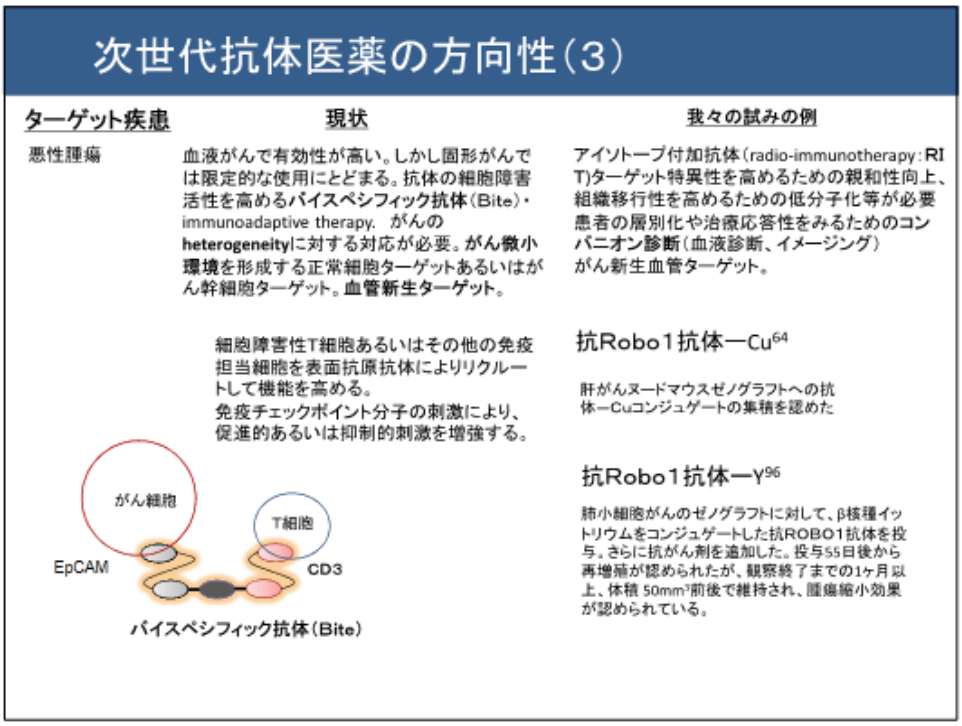

次世代抗体医薬の方向性（3）
ターゲット疾患
現状
我々の試みの例
悪性腫瘍
血液がんで有効性が高い。しかし固形がんでは限定的な使用にとどまる。抗体の細胞障害活性を高めるバイスペシフィック抗体（Bite）・immunoadaptive therapy. がんのheterogeneityに対する対応が必要。がん微小環境を形成する正常細胞ターゲットあるいはがん幹細胞ターゲット。血管新生ターゲット。
アイソトープ付加抗体（radio-immunotherapy：RIT）ターゲット特異性を高めるための親和性向上、組織移行性を高めるための低分子化等が必要
患者の層別化や治療応答性をみるためのコンパニオン診断（血液診断、イメージング）
がん新生血管ターゲット。
細胞障害性T細胞あるいはその他の免疫担当細胞を表面抗原抗体によりリクルートして機能を高める。
免疫チェックポイント分子の刺激により、促進的あるいは抑制的刺激を増強する。
抗Robo1抗体—Cu64
肝がんヌードマウスゼノグラフトへの抗体—Cuコンジュゲートの集積を認めた
抗Robo1抗体—Y96
肺小細胞がんのゼノグラフトに対して、β核種イットリウムをコンジュゲートした抗ROBO1抗体を投与。さらに抗がん剤を追加した。投与55日後から再増殖が認められたが、観察終了までの1ヶ月以上、体積 50mm3前後で維持され、腫瘍縮小効果が認められている。
がん細胞
T細胞
EpCAM
CD3
バイスペシフィック抗体（Bite）

図 4-3-2-4

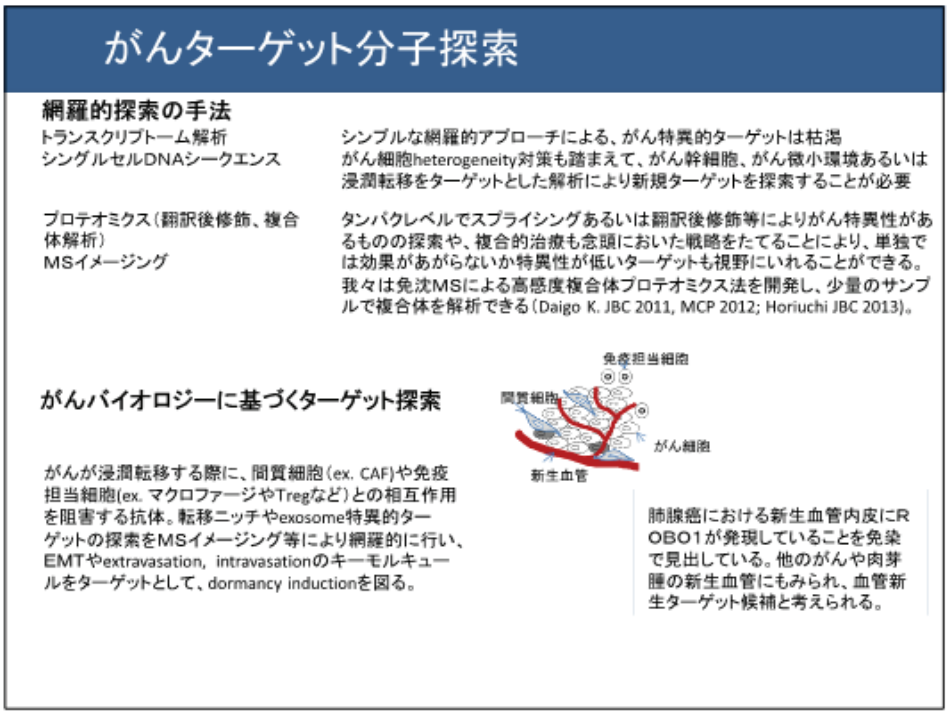

がんターゲット分子探索
網羅的探索の手法
トランスクリプトーム解析
シングルセルDNAシークエンス
シンプルな網羅的アプローチによる、がん特異的ターゲットは枯渇
がん細胞heterogeneity対策も踏まえて、がん幹細胞、がん微小環境あるいは
浸潤転移をターゲットとした解析により新規ターゲットを探索することが必要
プロテオミクス（翻訳後修飾、複合体解析）
MSイメージング
タンパクレベルでスプライシングあるいは翻訳後修飾等によりがん特異性があるものの探索や、複合的治療も念頭においた戦略をたてることにより、単独では効果があがらないか特異性が低いターゲットも視野にいれることができる。
我々は免疫MSによる高感度複合体プロテオミクス法を開発し、少量のサンプルで複合体を解析できる（Daigo K. JBC 2011, MCP 2012; Horiuchi JBC 2013）。
がんバイオロジーに基づくターゲット探索
免疫担当細胞
間質細胞
がん細胞
新生血管
がんが浸潤転移する際に、間質細胞（ex. CAF）や免疫担当細胞(ex. マクロファージやTregなど）との相互作用を阻害する抗体。転移ニッチやexosome特異的ターゲットの探索をMSイメージング等により網羅的に行い、EMTやextravasation, intravasationのキーモルキュールをターゲットとして、dormancy inductionを図る。
肺腺癌における新生血管内皮にROBO1が発現していることを免染で見出している。他のがんや肉芽腫の新生血管にもみられ、血管新生ターゲット候補と考えられる。

図 4-3-2-5

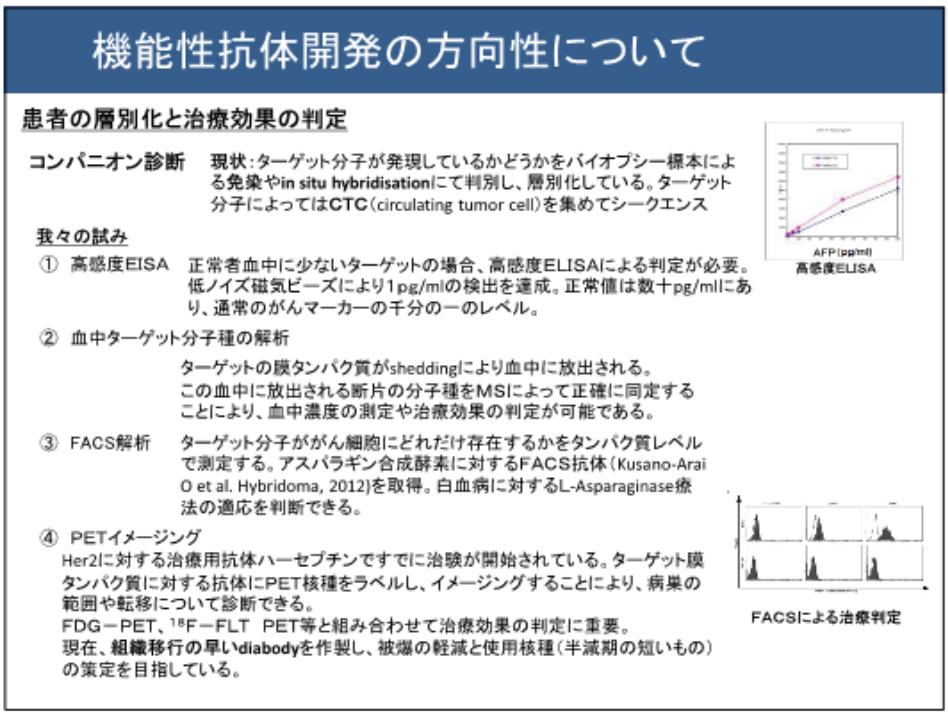

機能性抗体開発の方向性について
患者の層別化と治療効果の判定
コンパニオン診断
現状：ターゲット分子が発現しているかどうかをバイオプシー標本による免染やin situ hybridisationにて判別し、層別化している。ターゲット分子によってはCTC（circulating tumor cell）を集めてシークエンス
AFP (pg/ml)
高感度ELISA
我々の試み
① 高感度EISA
正常者血中に少ないターゲットの場合、高感度ELISAによる判定が必要。低ノイズ磁気ビーズにより1pg/mlの検出を達成。正常値は数十pg/mlにあり、通常のがんマーカーの千分の一のレベル。
② 血中ターゲット分子種の解析
ターゲットの膜タンパク質がsheddingにより血中に放出される。
この血中に放出される断片の分子種をMSによって正確に同定することにより、血中濃度の測定や治療効果の判定が可能である。
③ FACS解析
ターゲット分子ががん細胞にどれだけ存在するかをタンパク質レベルで測定する。アスパラギン合成酵素に対するFACS抗体（Kusano-Arai O et al. Hybridoma, 2012）を取得。白血病に対するL-Asparaginase療法の適応を判断できる。
④ PETイメージング
Her2に対する治療用抗体ハーセプチンですでに治験が開始されている。ターゲット膜タンパク質に対する抗体にPET核種をラベルし、イメージングすることにより、病巣の範囲や転移について診断できる。
FDG－PET、18F－FLT PET等と組み合わせて治療効果の判定に重要。
現在、組織移行の早いdiabodyを作製し、被爆の軽減と使用核種（半減期の短いもの）の策定を目指している。
FACSによる治療判定

図 4-3-2-6

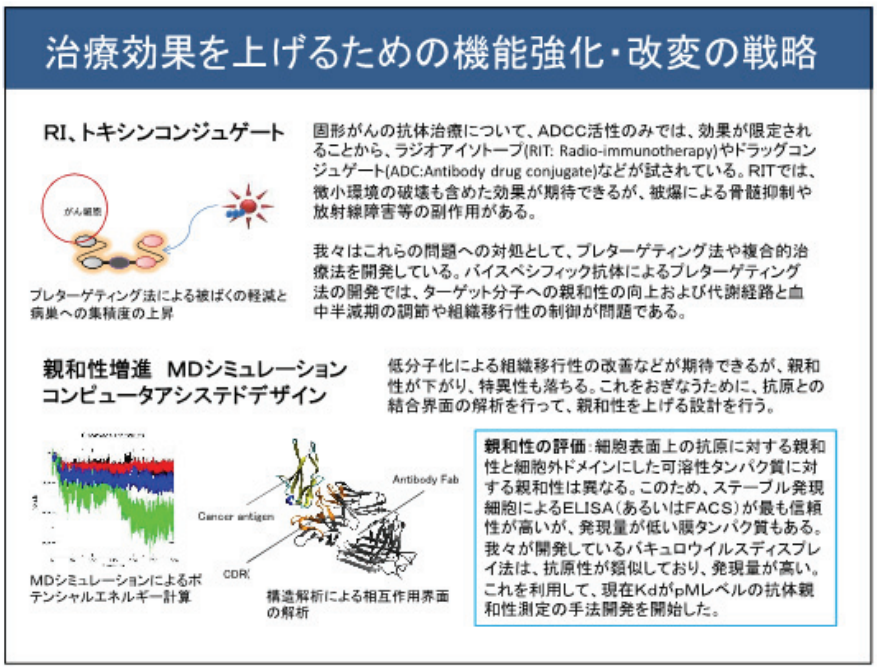


図 4-3-2-7

（質疑応答）

（**菅先生**）:浜窪先生の本当に世界で一番素晴らしい抗体を取ってくる技術というのはよく存じ上げているが、結局製薬会社では標的はほとんど枯渇していて、現状の標的は全部競争率が 5 倍といわれている。いわゆる 5 社が同じ標的を狙っている。現状以上の標的は今後出てくるのか。

（**浜窪先生**）:同じターゲットで同じような抗体の開発をやっているとなかなか勝てないと思う。やはりがんのバイオロジーを見ながらやるべきである。微少環境でどのようなタンパクが出ているか、あるいはエクソソームでも EMT でもいいでのすが、どういったタンパクがキーなのか、それを解明しなくてはいけない。幹細胞に何が出ているのか、あるいはニッチの細胞でもよいが、そういうものを捕まえるところに新規の抗原を見つけないと真の意味では勝てない。それは世界に勝てないのではなくて、がんに勝てないと思う。そこは重要な点である。

（**菅先生**）:ということは、やはり新しい標的をベーシックな基盤の研究で見つけていくと。

（**浜窪先生**）それは日本にもすでにある。たとえば PD-1 は本庶先生の発見なのに、日本で抗体医薬が開発されずになぜアメリカでその抗体医薬が出てくるのか。日本でせっかく生まれているシーズを見逃すことなく我々がどのように薬まで作っていくかを考えることも重要である。

４－４　セッションⅢ　次世代医薬拠点（低分子抗体、タンパク、ペプチド医薬）

４－４－１　分子設計技術/マイクロ抗体
＜藤井郁雄　教授：大阪府立大学大学院理学系研究科生物化学専攻生体分子科学分野＞

私の担当はペプチド医薬ということで、世界的にもいろいろな研究トライアルがあるが、自分の研究を紹介しながら、ペプチド医薬の問題点、現状をお話ししたいと思う。講演のタイトルは「次世代抗体医薬：抗体から分子標的ペプチドへ」である。私たちの開発している分子標的ペプチドは，抗体と同等の結合活性と特異性を持ち，抗体と同等の安定性を示す。しかし，抗体の分子量が 150,000 であるのに対し，このペプチドの分子量は 4000 程度である。抗体と同じ機能を持ちながらも，小さな分子であることから，「マイクロ抗体」と名付けた。

ペプチド医薬というのは以前からあったが，その多くのものはホルモンなどのペプチドである。これは，すばやく効いて、すばやく壊れていくほうが良い。しかし、今，求められているのは,抗体の代わりになるペプチド医薬であり、しっかりと体内に滞留し，標的タンパク質同士の相互作用をしっかりと阻害するものが求められている。抗体医薬は，なくてはならない医薬品であるが、抗体は分子量が 15 万の大きなタンパク質で、標的とする疾患関連タンパク質の分子量が 3 万ぐらいであるのに対し，医薬品の方が分子量 15 万では大き過ぎる。化学の領域でよく使われる「原子効率」的にも経済的にも問題があると思っている。これをどうにか分子量の小さなペプチドで解決したい。抗体医薬は，分子が大きいということで良いこともあるが、不利な点も多い。細胞に入らない、ヒト化が必要、製造コストが高いなどである。疾患関連タンパク質の多くは細胞内にあるので，抗体が細胞内に入らないのは致命的である。小さなペプチドになると細胞導入も可能になる。また，免疫システムは分子量の小さなペプチドを抗原と認識できないので，ペプチドには抗原性がなく，ヒト化する必要がない。さらに，ペプチドは，従来の固相合成でつくれるので製造コストが安い。今回は次世代バイオ医薬として分子標的ペプチドの創出についてお話しするが，最終的には，この分子標的ペプチドの立体構造をもとにして，低分子医薬品を設計することも考えている（図 4-4-1-1）。これは，新しい低分子創薬手法としても注目されている。

私たちだけでなく、世界中どこでも，大体同じような手法で，ペプチド・ライブラリーが利用されている。ペプチド・ライブラリーをファージディスプレイ法で細胞表層上に提示させ、疾患関連タンパク質に対してスクリーニングし、結合するペプチドをスクリーニングする。私どもの独創性と利点は、立体構造をしっかり持ったペプチドのライブラリということ。しっかりした立体構造を持っているということが，分子標的ペプチドの結合活性や特異性,また体内安定性にとって非常に重要になってくる(図 4-4-1-2)。

多くの研究者が，ペプチド・ライブラリーがリード化合物を検索するために有用なツールであると認識している。しかし，残念ながら通常のペプチド・ライブラリーから医薬品候補を取得したという成功例はあまり聞かない。これはなぜかというと、通常，ペプチドはランダムコイル構造なので、標的タンパク質とは融合適合により結合し，それにともなうエントリピーのロスが大きくなり，高い結合活性が得られない。さらに，取得したペプチドをリード化合物にしたいが、ペプチドは結晶化しないし、NMR でも構

造を決定できないので，分子設計に関する 3 次元情報を得ることができない。また，先ほど述べたように、ランダムコイル構造のペプチドは体内の酵素によってすぐに分解されてしまう。このようなもの問題は，立体構造を持ったペプチド・ライブラリーを利用することで解決することができる(図 4-4-1-3)。

私たちは，ヘリックス・ループ・ヘリックス構造のペプチドを土台分子としてライブラリを構築している。これは 35 個のアミノ酸から構成されるペプチドで、内側に 8 つロイシンを入れると、このロイシンが疎水コアをつくる。ペプチドがヘリックスを巻いたときが，疎水相互作用が最も強い。この疎水相互作用が，このペプチドの立体構造を持つための駆動力である。さらに，側面にグルタミン酸とリジンを導入し，水素結合を形成させることにより，立体構造をより安定にしている。一方、外側のアミノ酸は全く立体構造にかかわっていないので，外側アミノ酸はいろいろなアミノ酸に変えても立体構造を保つことができる。そこで,外側アミノ酸にランダム変異を導入することにより，立体構造をもつペプチド・ライブラリーを構築することができる(図 4-4-1-4)。

実際に，1 つの例をご紹介する。顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）受容体に結合する分子標的ペプチドをヘリックス・ループ・ヘリックスの立体構造規制ペプチド・ライブラリーから取得することに成功した。このペプチドの結合を表面プラズモン共鳴法（SPR）で観測したところ，しっかりした特異性を示した。たとえば，ヒト IgG など，G-CSF 受容体以外のタンパク質には全く結合しない。非常に特異性の高いものが得られてくる(図 4-4-1-5)。

ペプチド合成の最終段階で，ペプチドのカルボン酸末端とアミノ末端をジスルフィド結合やチオエーテル結合で連結し環状ペプチドにすると、立体構造がさらに安定化されると同時に、結合活性（Kd:解離常数）が 3nM、4nM となり，ほぼ抗体と同じぐらいの結合活性を達成することができる(図 4-4-1-6)。

皆さんが気になっているのは、このようなペプチドが本当に医薬品として使えるかということでしょう。そこで，この分子標的ペプチドに，体内において十分な安定性があるのか，抗原性がないのか、細胞膜透過性があるのかということを少しご紹介する(図 4-4-1-6)。

バイオアッセイの結果をここに示す。これは G-CSF による細胞増殖の阻害を見たものである。環状ペプチドにすると，阻害活性が 700 倍ぐらい良くなる（図 4-4-1-7)。

環状ペプチドにすると血清中での安定性も良くなる。血清中にいろいろな酵素が入っていて，血清中の酵素で分解されてしまうと医薬品として使えない。通常のペプチドはランダムコイルなので，血清中で容易に分解される。たとえば，ヘリックス・ループ・ヘリックスを半分にしたペプチドはランダムコイル構造になり，この場合は，血清中での半減期が 30 分である。半減期 30 分は普通のペプチドである。一方，ヘリックス・ループ・ヘリックスにして立体構造を持つと、半減期が 6 時間、さらに環状ペプチドにして立体構造を安定化させると、血清中でも全く壊れなくなり、ジスルフィド結合で環状化したペプチドの半減期は 5 日、またチオエーテル結合で環状化したペプチドの半減期は 2 週間以上なり、ほぼ抗体と同じだけの酵素に対する安定性を獲得できる(図 4-4-1-9)。

抗原性があるかどうかは非常に難しい問題である。私たちの研究室は，この 20 年間，抗体工学の研究を行っており、日常的にモノクローナル抗体の作製している。そこで，

同じ方法で抗原性を確認してみることにした。ペプチドとペプチド−KLH 複合体の 2 種類を定法に従いマウスに免役した。1 カ月後、血中の抗体価を測ってみると、ペプチド-KLH 複合体を免疫したマウスの抗体価は大きく上昇していたが、ペプチドのみの免疫では抗体価の上昇は全く観測できなかった。このことより，現時点では、このペプチドには抗原性がないという判断をしている（図 4-4-1-10)。

次に，ペプチドの細胞膜透過性について調べた。これはここにおられる二木先生（京大）に細胞膜透過性について HeLa 細胞を使って測定して頂いた。その結果，ペプチドが膜透過して細胞内に入ることが観測された。さらに，膜透過性ペプチドであるポリアルギニンを G-CSF 結合ペプチドに導入すると，薄い濃度でも，効率よく細胞の中に入るようになることが判った。すなわち，このペプチドを使えば，細胞内の疾患関連タンパク質を分子標的とした医薬品開発の可能性がある（図 4-4-1-11)。

これまで述べたのは、ヘリックス・ループ・ヘリックスのヘリックス部分のライブラリである。ヘリックス・ループ・ヘリックスは非常に単純な構造だが、ループ部分のライブラリ、あるいはループ部分とヘリックス部分の両方のライブラリなど多様なライブラリを作製することができる。生体内のタンパク−タンパク相互作用には，いろいろなトポロジーがあるが，ヘリックス・ループ・ヘリックスのライブラリはさまざまなトポロジーに大体対応できるのではないかと思っている。すでに，ここに示した標的タンパク質に結合する分子標的ペプチドの獲得に成功している。また，Mdm2 を標的タンパク質とする P-53 様ペプチドの創出に成功しており，このペプチドがアポトーシスを起こすことを確認している。すなわち，この分子標的ペプチドは，細胞内に入り，標的タンパク質と作用することができる。(図 4-4-1-12)。

最後に、ファージ・ライブラリー法の技術的な問題点を提案し，その解決策について述べる。非常にシンプルなファージ・ライブラリーの技術であるが、実はライブラリの中身は不均一で，このことを考慮してスクリーニングしなければならない。スクリーニングにはダイナミック・レンジがあり、解離常数（Kd）が 10^{-8}M 以下の結合活性を示すペプチドでは，スクリーニング効率に差がない。すなわち，10-8M Kd のペプチドも 10^{-12}M Kd のペプチドもスクリーニングでは差がつかない。したがって，スクリーニングでは，10-8M 以下の結合活性を示すペプチドすべてを回収することになる。しかも，ライブラリの中身は､弱い結合のペプチドが多く､強く結合するペプチドの数が少ない。したがって，10^{-8}M Kd の結合活性を示すペプチドの集団の中から 10^{-12}M Kd の高結合活性を示すペプチドを捜し出すのは難しい。(図 4-4-1-13)。

最近，酵母表層提示法が注目されてきている。これは，ファージの代わりに酵母を使って，その細胞表層にタンパク質やペプチドのライブラリを提示する手法である。酵母表層提示法の利点は，1 細胞ごとに解析できることである。ファージの場合，小さすぎて 1 細胞ごとの解析は不可能であるが，酵母の大きさは,10μm あるので 1 細胞ずつ見ることが出来る。そこで，私たちは，インクジェットで培われた微細加工の技術をもつ東大阪地域のナノテク企業との共同研究で，酵母 1 細胞を収納できるマイクロチャンバーが 20 万個集積したマイクロチップを開発した。また，古河電工との共同で， 20 万のマイクロチャンバーに酵母 1 細胞を入れ，蛍光を指標として 1 細胞ずつピックアップできる 1 細胞 1 分子アッセイロボットを作製した。この機械を使用すると、1 回のスクリ

ーニングで　10^{-12}M Kd の結合活性をもつペプチドの獲得が可能になる。この機械は今年の第 5 回「ものづくり日本大賞」を受賞した。今後は，こういう方法を使いながら、目的とした分子標的ペプチドが効率よくスクリーニングできると思っている（図 4-4-1-14）。

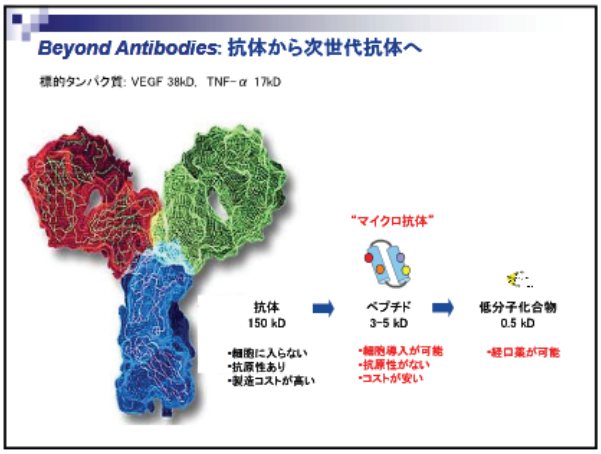


図 4-4-1-1

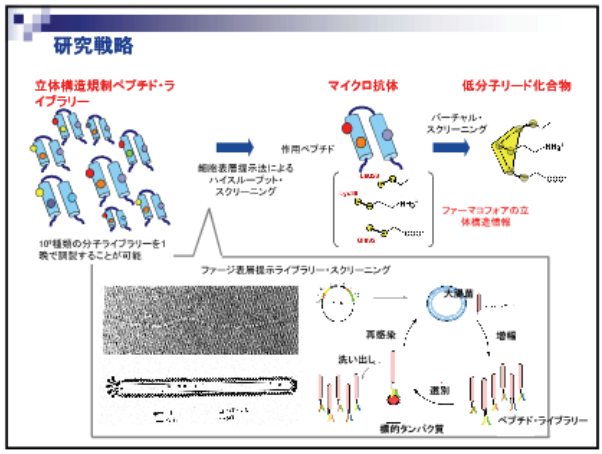


図 4-4-1-2

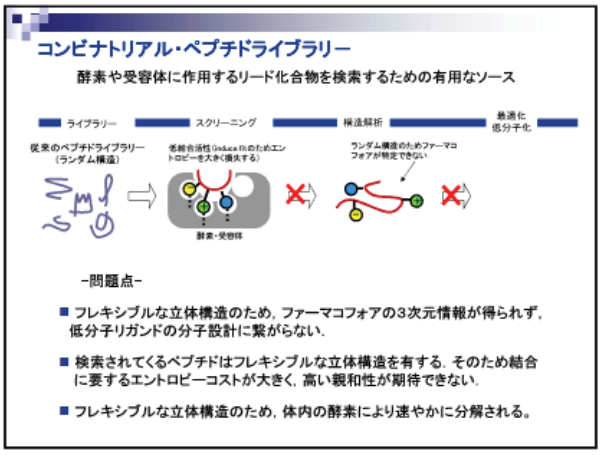


図 4-4-1-3

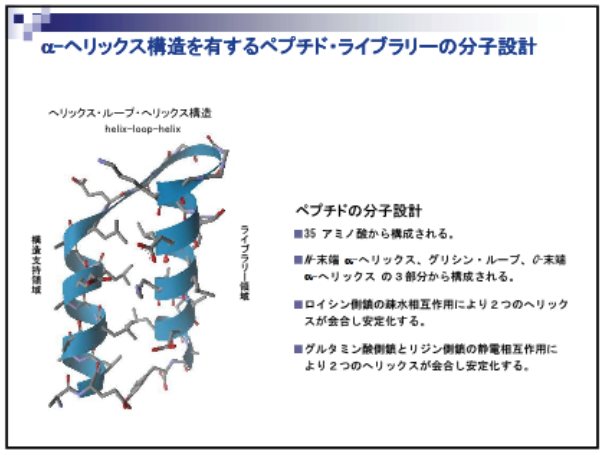


図 4-4-1-4

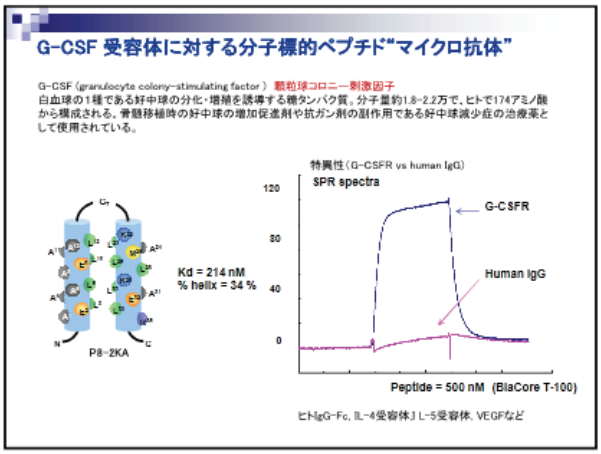


図 4-4-1-5

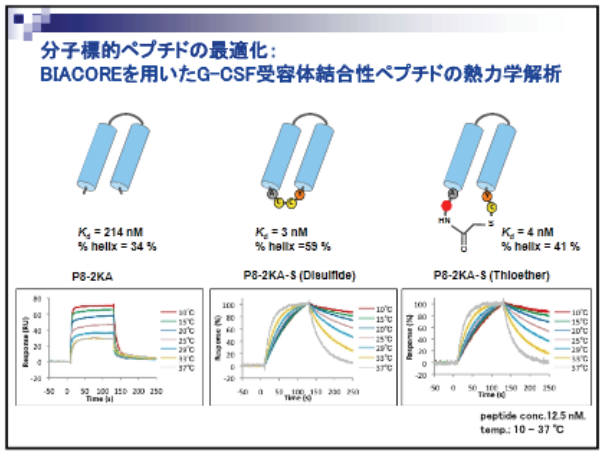


図 4-4-1-6

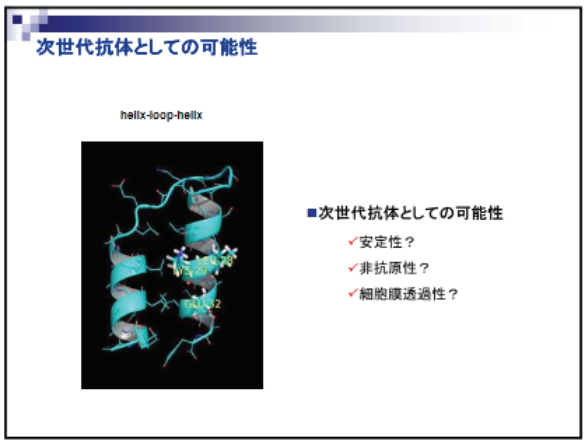


図 4-4-1-7

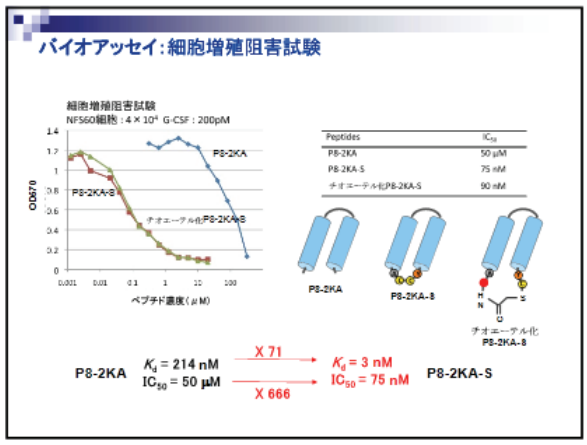


図 4-4-1-8

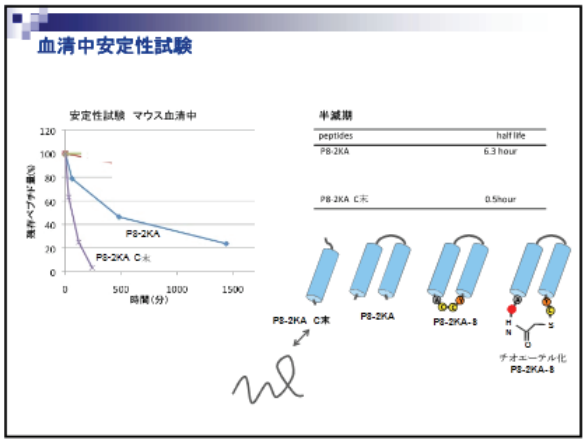


図 4-4-1-9

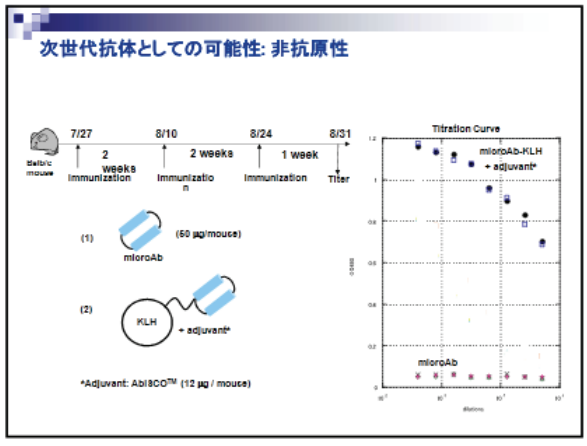


図 4-4-1-10

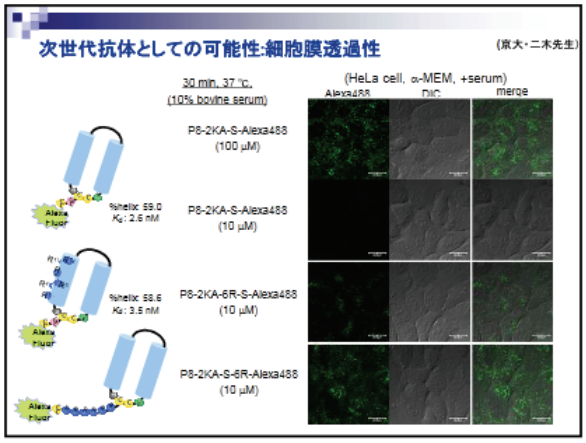


図 4-4-1-11

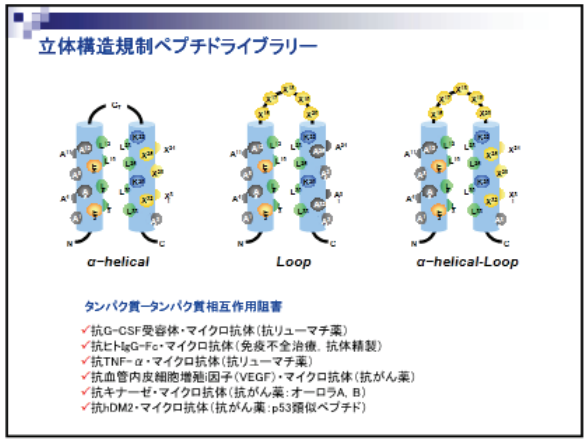


図 4-4-1-12

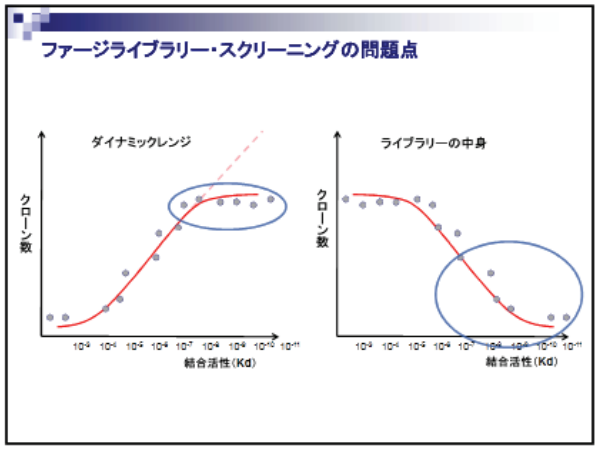


図 4-4-1-13

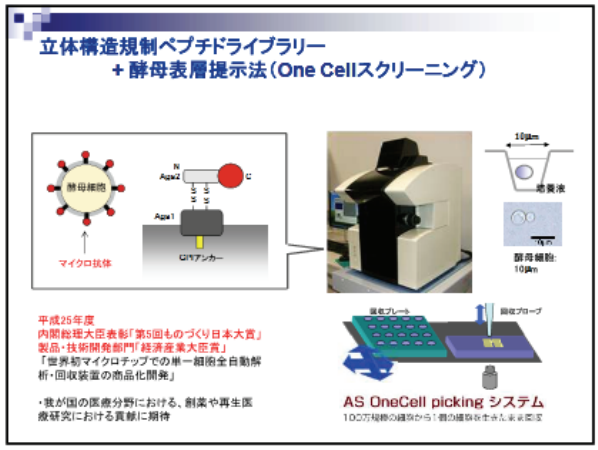


図 4-4-1-14

（質疑応答）

（**坂本先生**）：マイクロ抗体を用い、タンパク質の相互作用の阻害という観点に非常に興味があるが、医薬品として考えた場合にあるタンパク質の相互作用を阻害する。そうすると、タンパク質は細胞の中に存在し続けるわけで、阻害し続けなければいけないことになり、その薬をずっと飲み続けなければいけないということになると思いますが、そういう理解でよいか。
（**藤井先生**）：抗体医薬と同じ使い方で結構である。抗体医薬と同じ作用メカニズムでタンパクータンパク相互作用を阻害する。
（**坂本先生**）：抗体の医薬品は主に細胞の表面のターゲットだと思うが、細胞内、細胞の中はどうか。
（**藤井先生**）：細胞外でも細胞内でも同じである。普通の医薬品と同じ考え方でいいと思う。
（**松田先生**）：そのペプチドの抗原認識部位はどこにあるのか。
（**藤井先生**）：ヘリックス・ループ・ヘリックスの 1 本のヘリックス側面のライブラリにした部分である。
（**松田先生**）：その 2 本の棒で示した部分ですか。
（**藤井先生**）：はい。ここにアミノ酸を示しているが、XXXXX で示した部分のアミノ酸の組み合わせが抗原認識部位を形成する。
（**松田先生**）：二木先生の R8 をくっつけたものが一番うまく透過するとなっているが、これはエンドサイトーシスで入るのか。
（**藤井先生**）：エンドサイトーシスである。
（**松田先生**）：その後、エンドソームから脱出できるのか。それとも、リソソームに行ってしまうのか。
（**藤井先生**）：エンドソームから抜ける。今日ご紹介したのは G-CSF 受容体結合ペプチドなので、これは細胞の中に入っても効果はないが、最後に述べた HDM2 を標的タンパク質とした P-53 様ペプチドは、細胞の中に入ってアポトーシスを起こす。このことから考えて,エンドゾームから抜けてサイドゾールに移行し作用していると思っている。
（**松田先生**）：それは結果論では。
（**藤井先生**）：はい。
（**松田先生**）：リソソームに行ってなくて､エンドソームから脱出すという仕組みは何か。
（**藤井先生**）：それは二木さんに聞いたほうが良い。
（**二木先生**）：結論を言うと、たぶんエンドソームに入ったうちの数パーセント程度しかサイトゾルに抜けてないと思う。抜ける機序は端的に言うとよく分からない。いろいろな人がいろいろなことを言っている。それを理解して効率を一層上げたいというのが次の課題になると思う。

４－４－２．分子設計技術/特殊ペプチド
＜菅裕明　教授：東京大学大学院理学系研究科化学専攻生物有機化学教室＞

私の話は「次世代擬天然物創薬について」とちょっと変わった名前を付けている。私が開発した「特殊ペプチド探索技術」は既にベンチャー「ペプチドリーム」に技術移転して、国内外の企業と一緒に共同研究やっている。まずはその技術を説明して、その後、アカデミアとして「次世代」の技術開発を進めているのかということを話したいと思う。

製薬企業が今欲しがっている薬とは、細胞内でタンパク・タンパク相互作用を阻害することのできる薬剤候補である。その候補化合物として、1,000 ダルトンをちょっと切るあたりから 2,000 ダルトンぐらいのところあたりの分子量をもった、いわゆる天然物のような分子であり、また結合力や特異性が抗体並み能力をもった分子である。このサイズの薬剤候補物質は細胞内でも蛋白質・蛋白質相互作用（PPI：protein-protein interaction）を阻害できる分子である可能性を秘め、世界の製薬企業が現在非常に欲しがっている分子だと思う（図 4-4-2-1）。

私はかれこれ 15 年ぐらいかけて特殊ペプチド探索プラットフォーム技術をつくり上げきた。その技術とは、Genetic code reprogramming、すなわち遺伝暗号を自在にリプログラムする方法である。まずは、左の開始コドンだけをリプログラムするという、非常にシンプルな技術例から説明する。例えばメチオニンを入れない再構成無細胞翻訳系をつくる。詳細は省くが、クロロアセチル D チロシン、あるいは D トリプトファンをフレキシザイムによって開始 tRNA にチャージしたアミノアシル tRNA を加えることで、空になった開始コドンにアサインが可能になる。右の伸張アミノ酸をコードした遺伝暗号表には手を加えなくとも、NNK というコドン配列をもった mRNA も合成すれば、ランダムペプチドライブラリーを合成することができる（図 4-4-2-2）。

また、伸張アミノ酸をコードした遺伝暗号表には、特定のアミノ酸を抜いて N-メチルアミノ酸を入れて、ライブラリ化することもできる。これによって大環状 N-メチルペプチドを合成することができる（図 4-4-2-3）。もう少し詳細に言及すると、例えば NNU というライブラリを使えば、およそ 4 残基に 1 つの確率で N-メチルアミノ酸が入ったペプチドがつながり、最終的に N 末端にクロロアセチルと C 末端側にシステインがあるので、これらが反応することで、チオエーテル結合でつながった大環状ペプチドが自発的に合成される（図 4-4-2-4）。

合成される分子の多様性はというと、1 兆種類になる。では、1 兆種類もの分子をどうやって探索していくかというと、mRNA ディスプレイ技術を用いる。これはインビトロディスプレイのひとつで、各 1 兆種類の大環状ペプチド分子の C 末端がそれぞれの配列をコードした RNA に、ピューロマイシンを介して結合する。つまり、1 兆種類の分子が 1 本のチューブ内で活性種の探索にあてることができる。実際には、標的のタンパク質に対して、ネガティブセレクション、ポジティブセレクションというプロセスを経て、結合活性の強く特異性の高い分子を回収して、最終的には DNA で活性種の増幅をすることで、この一連プロセスを繰り返すことができる。このプラットフォーム技術を RaPID システムと名付けている。例えば、1 兆種類のライブラリでスタートして 6 回の活性種セレクションを行なうと、10ー100 種類以下の分子に収束するので、濃縮された

活性種配列を読み取って、そのペプチド配列をもとに実際の大環状ペプチドを化学合成することになる。長さは最大でも 11 から 13 残基のペプチドにしているので、化学合成は非常に簡単で、その合成物質を様々なアッセイにあてていくことが可能である。化学合成なので、欲しい分子を大量に且つ非常にクオリティーの高い物質として扱えるという利点がある（図 4-4-2-5）。

その 1 例として、この 3 次元構造は東大の濡木先生と『Nature』に発表したものだが、MATE という drug transporter（薬剤輸送体）に結合し、輸送活性を阻害するペプチドである。小さい環状型ペプチドにテールが付いた構造をもっているが、この環状ペプチド部分がちょうどアクティブサイトの中にはまって、薬剤輸送活性を完全に抑える（図 4-4-2-6）。

次の例は京大の加藤先生との共同研究で、ABC transporter に結合する大環状ペプチドである。このペプチドの構造は非常に興味深く、これを見ていただくとわかるが、α ヘリックスの構造を一部とっており、その部分が蛋白質と相互作用している様子がわかる。我々の技術は、このような短鎖でありながら大環状になることでα ヘリックスを一部持ったようなユニークな分子ですら薬剤候補として発見できる（図 4-4-2-9）。

次の例は、大環状の中央部分にペプチド自身のアルギニン鎖が突き刺さっているかのように位置し、さらに水を取り込むことでユニークな大環状構造を維持している特殊ペプチドである。これは sirtuin 2 という酵素に非常に強く結合して、その阻害活性は IC50 にして 1nM を切る程の強い活性をもっている（図 4-4-2-8）。

最後の例は、JMJD2a という histone demethylase に結合する大環状ペプチドである。これは、β シート型 3 次元構造をもっており、これも数 nM から数十 nM の IC50 で阻害活性を示し、且つアイソフォーム特異性をももっている。

以上、紹介した大環状ペプチドは、我々の想像を遥かに超えた、複雑な 3 次元構造をもち、標的蛋白質と巧妙に相互作用することで、数 nM からサブ nM の結合能力あるいは阻害能力を発揮します。これは、1 兆種類という天文学的な数字とも言える数の分子群の中から見つけてくるからであり、それこそがこの技術の強みである（図 4-4-2-9）。

さらにコストパフォーマンスも非常によく、また 2 週間で初期結果が出るスピード感もある。さらに標的の蛋白質さえきっちりとし生理活性型として発現されさえしていれば、強力な結合ペプチドの獲得成功率も極めて高い。取れてきたものはほとんど抗体並みの数 nM からサブ nM の活性を持っている。取れたものはすべて新規化合物で、特許性があり、化学合成なので修飾も自由でもある（図 4-4-2-10）。

例えば先ほど構造を示したβ シート型の抗 JMJD2a 阻害剤の 3 種類がここに示してある。それらは若干異なる配列ではあるが、いずれも 20nM ぐらいの IC50 を持っている。重要なことは、JMJD2a－2c をアイソフォーム選択に阻害して、ほかのアイソフォームに対しては全く阻害しない。すなわち、副作用の極めて少ない薬剤開発の可能性がある（図 4-4-2-11）。X 線結晶構造解析で明らかとなった 3 次元構造をみると、このチオエーテル結合領域が若干揺らいでいるかもしれない。一方で、他の部分のアミノ酸のほとんどは、標的蛋白質に相互作用している。一方で、このチオエーテル結合周辺はそれほど固い構造をもってなさそうで、水が間ぶり着いている可能性が高い。事実、このペプチドは細胞にかけても、細胞内では全く機能を発現してくれない。

ところが、先ほどの揺らいでいるところに主鎖に N-メチルを入れて構造を固めると同時に水の配位を極力抑制してやると（図 4-4-2-12）、修飾した大環状 N メチルペプチドは細胞の中に入って、きちんと細胞の中で阻害活性を発揮することがわかった（図 4-4-2-13）。ただ、これでも 1μM の濃度が必要である。もともとの活性は数十 nM にもかかわらず、やはり入るのにμM要するというのではいけない。私が申し上げたいのは、我々の技術で創出できる薬剤候補は、非常に高い阻害活性をもち、標的特異性も高く、また化学合成もできるので、非常にクオリティーの高いものも大量に合成できて、修飾も可能である（図 4-4-2-14）。生体内安定性も担保されており、必要であれば生体安定性の高さもコントロールできる。例えば 1 週間がよければ 1 週間もできるし、数日がよければそのような安定性をもつ分子をつくることも可能だ（図 4-4-2-15）。

しかし、パッシブな細胞膜透過性はまだ満足できるレベルではない。さらに経口性（oral availability）や薬剤動態（pharmacokinetics）も、満足いくものであるとはいえない。そのひとつのアカデミアとしての解決策としては、より高い化学的な多様性を付加していくことだろうと考えている（図 4-4-2-16）。

例えばわれわれのモデルにしていたシクロスポリン A は、大環状ペプチドであり、主鎖には N-メチル化され、さらに D-アラニンが入っている。これらの特徴については、既に我々の技術で達成できている（図 4-4-2-17）。しかし、天然物の中にはチアゾール、オキサゾールなどの非アミノ酸的な構造をもったものがある。これを何とか入れ込んだディスプレイをつくれないかというのが、私の現在の大きな目標になっている。

最近、我々は、翻訳でペプチドをつくり、それに PatD という翻訳後修飾酵素を入れるとセリン、スレオニン、システイン残基の側鎖が主鎖と融合し、オキサゾールやチアゾールに変換できることに成功した（図 4-4-2-18）。この酵素と、我々の無細胞翻訳系を組み合わせることで、極めて簡便に PatD の基質認識能力の検証ができるようになった。

例えば、recognition sequence といわれたものは実は単なるスペーサーだったり、リーダー配列はかなり短くできるとかいうことも分かった。さらに、リーダー配列というのは PatD を activate するだけに必要なこともわかり、このリーダー配列を PatD に移植した人工酵素を作成すると非常に短い配列の基質であっても修飾することができることもわかった。また、既に開発している大環状化技術や N メチルアミノ酸導入技術を応用すれば、ヘテロ環が主鎖に組み込まれた大環状特殊ペプチドの合成も狩野であろう。また、今後はディスプレイへの応用も進めている。これはまだ完成にまで至っていないが、こういった次世代の新しいプラットフォーム技術をつくることで、製薬会社が喉から手が出るほど欲しくなるぐらいの技術で、日本発の新規薬剤のリーダーシップを取っていかなければならないと考えている（図 4-4-2-19）。

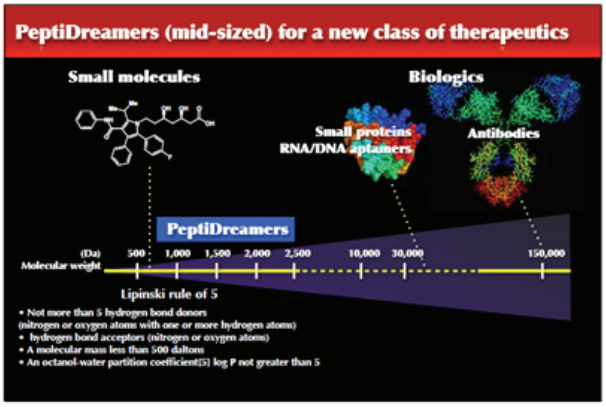


図 4-4-2-1

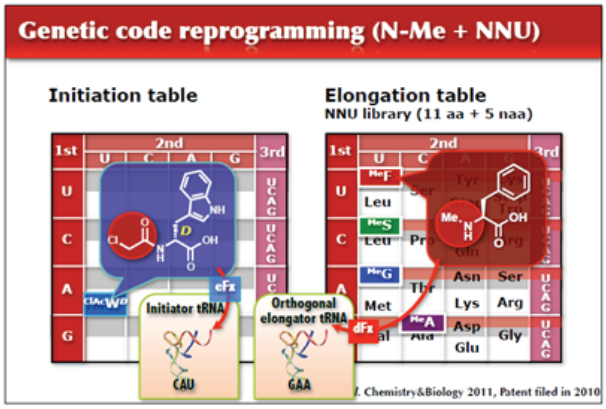


図 4-4-2-2

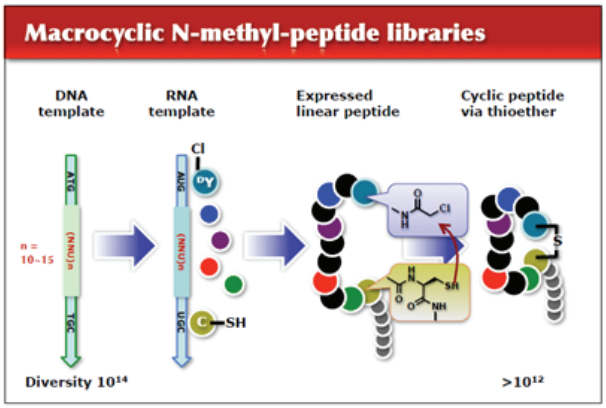


図 4-4-2-3

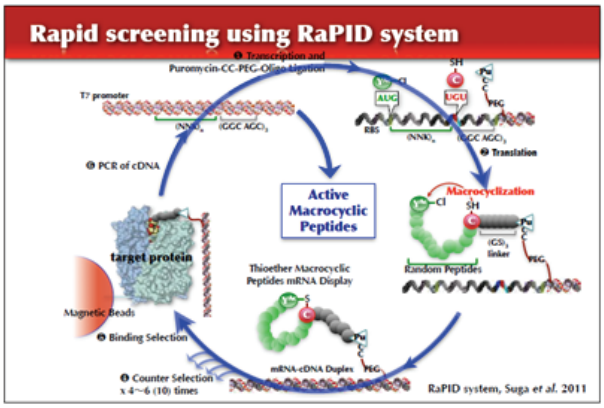


図 4-4-2-4

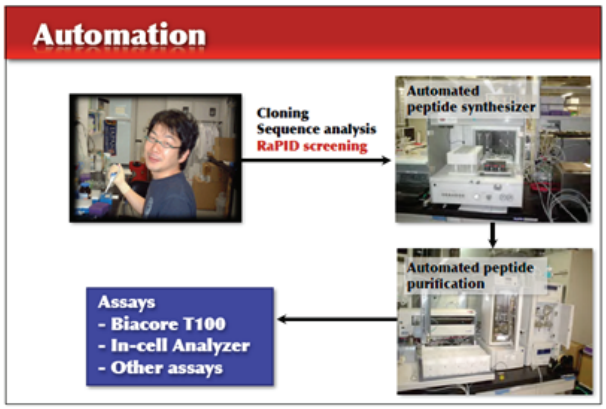


図 4-4-2-5

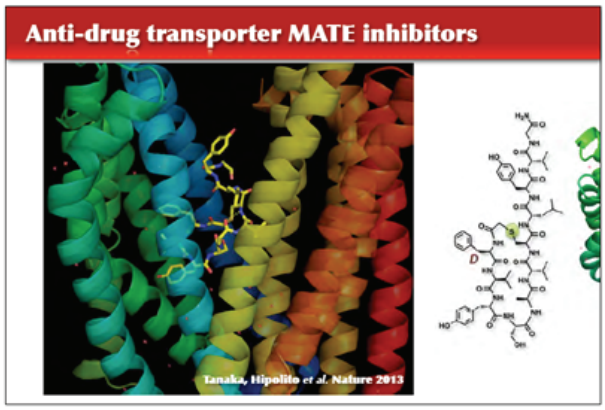


図 4-4-2-6

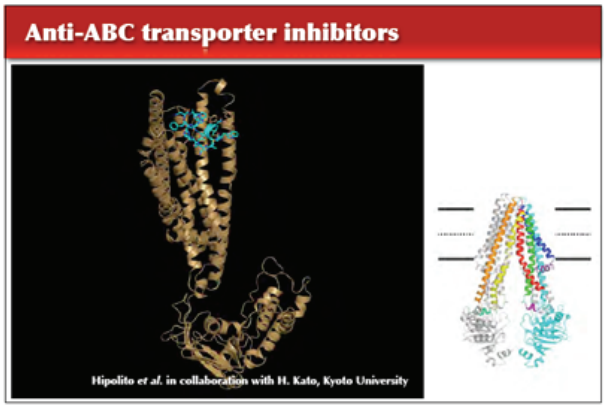


図 4-4-2-7

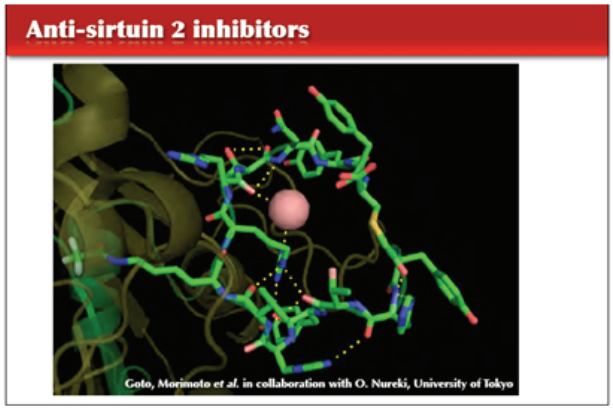


図 4-4-2-8

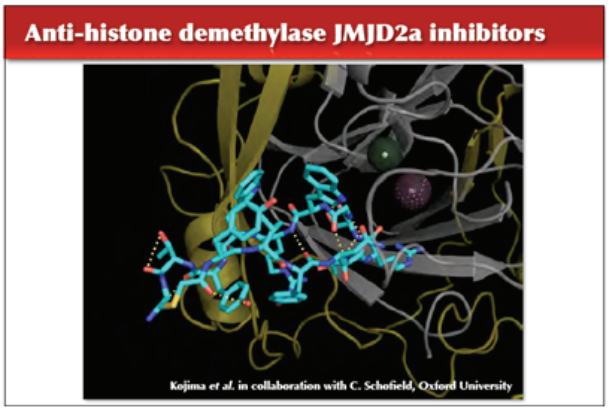


図 4-4-2-9

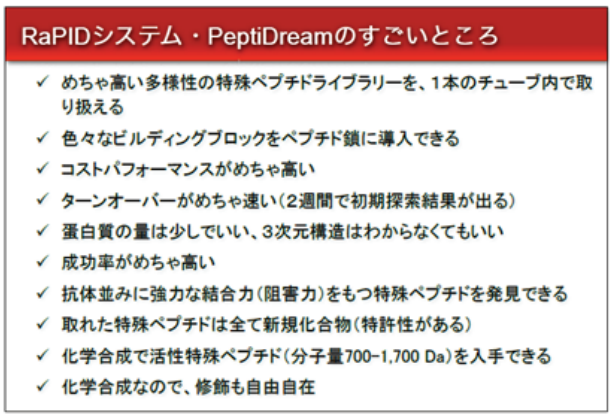


図 4-4-2-10

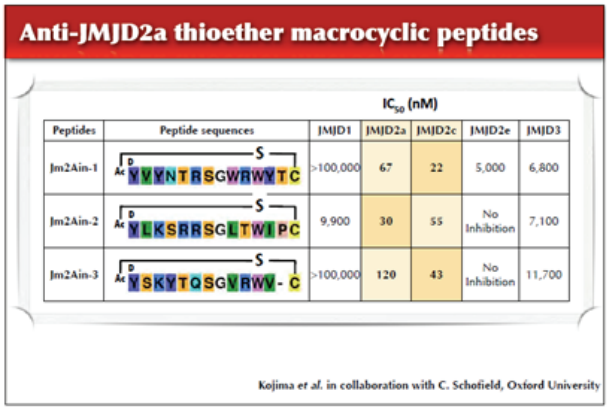


図 4-4-2-11

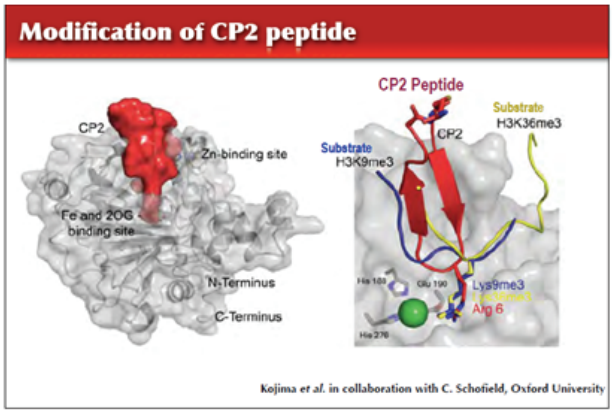


図 4-4-2-12

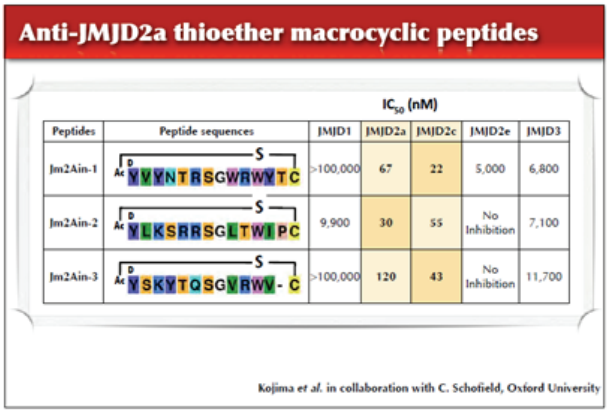


図 4-4-2-13

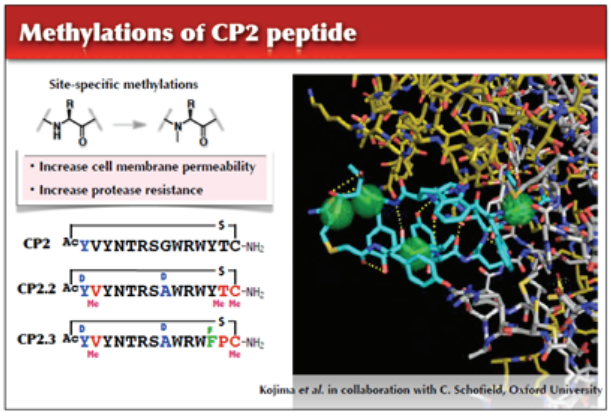


図 4-4-2-14

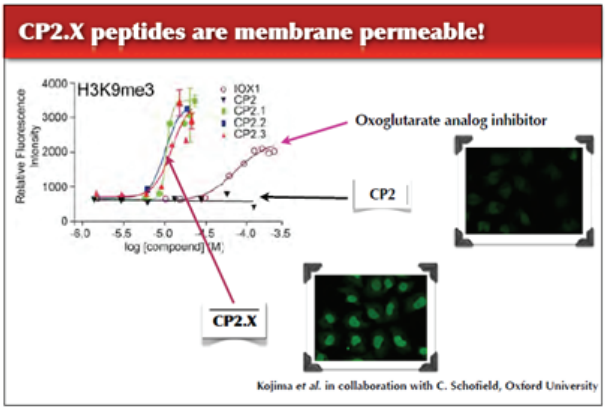


図 4-4-2-15

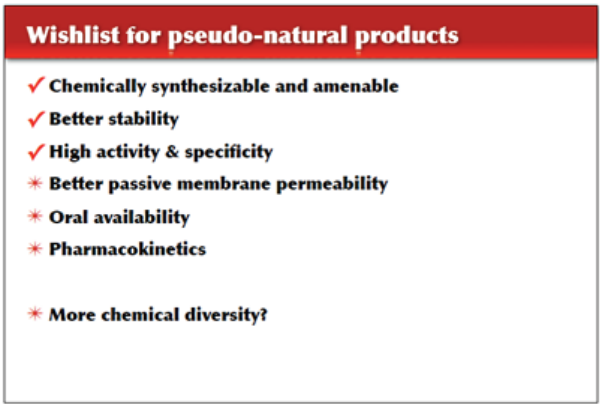


図 4-4-2-16

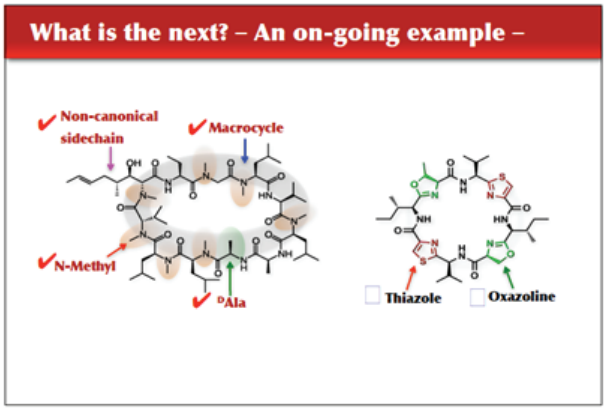


図 4-4-2-17

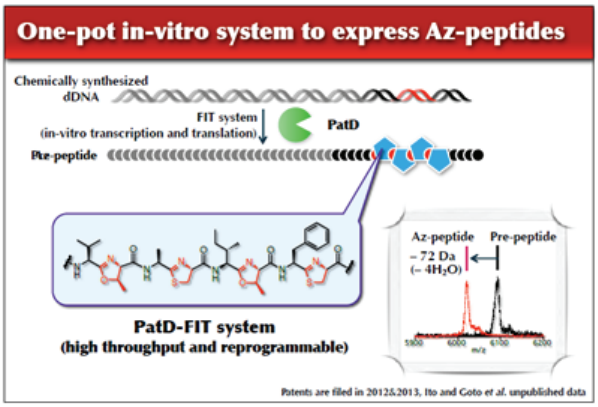


図 4-4-2-18

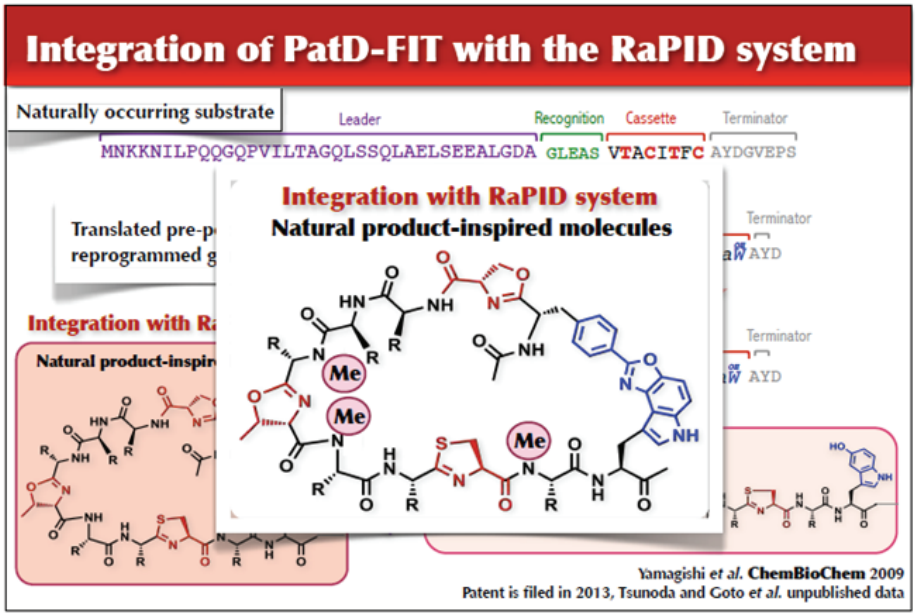


図 4-4-2-19

（質疑応答）

（**二木先生**）：菅先生の特殊ペプチドが細胞膜を通過できることに関して、細胞に入ったものが抜け出ることができるならば、血管や消化管を通り抜けることができて実用面ではインパクトが非常に大きく、より広い形での応用が可能と思うが、細胞に入った特殊ペプチドが細胞から抜け出ることは可能か。

（**菅先生**）：分からない。多分今のペプチドではサイズがちょっと大き過ぎる。あまり言えないこともたくさんあるのだが、やはりサイズがもう少し小さくないと、7 万、8 万ぐらいまで落とし込まないと、多分オーラルにはならない。一方で、天然物の中には先ほどのヘテロ環のような大きなものでも入る物もある訳で、だからその辺のメカニズムがはっきり分かるようになれば、かなり新しいドラッグを開発するプラットフォームになるのではないかと思う。

（**松田先生**）：PatD とはそもそも何をする酵素なのか。

（**菅先生**）：PatD は、先ほどのセリン、スレオニン、システインを修飾するもの。

（**松田先生**）：元々そういう環をつくる酵素なのか。

（**菅先生**）：そうです。われわれが分かったことは、それが非常に promiscuous である。今日は示していないが、ここが 6 員環でも巻くし、ここにいろいろな基質が入っても巻く。

（**松田先生**）：あともう一つ。Medicinal Chemistry の観点からいうと、チアゾールは毒性が時々出る。それは気を付けたほうがいいと思う。

（**菅先生**）：そこは Membrane permeability という点が非常にキーになっていて、もろ刃の剣だと思うが、Membrane permeability ができると、それだけ変なところで悪いこ

とをする可能性はあると思う。だから、例えば特殊ペプチドということで限定してやれば、Membrane permeability は考えずに、細胞外の標的にはかなり上手くいっている。抗体並みの活性も出るし、注射になるけれど、それだと期待どおりの結果が出ている。
（松田先生）：私が言っているのは、一般的な低分子化合物でもチアゾールが入っているものはいろいろな毒性が出る場合があるということ。
（**菅先生**）：そこは今研究中であるが、このままだと元に戻る。つまりこれは意図的に連続させているが、実際には先ほどの最後のようにペプチドが入った状態にする。そうすると、最終的には酵素で切られる。切られたら、これはすぐに元のセリン、スリオニン、システインに戻るので、そこは酸化するかしないかによって、その部分の毒性のコントロールもできるのではないかと思っている。
（**藤井先生**）：スクリーニングは化合物の多様性とスクリーニング効率の 2 つがあると思うが、どちらかというとファージディスプレイの場合はスクリーニング効率が非常に大きな問題になるが、これはどうなのか。
（**菅先生**）：この技術によるスクリーニング効率は大変良い。
（**藤井先生**）：それはなぜか。
（**菅先生**）：これは全部 in vitro だからである。in vitro で一つ一つのペプチドがきちんとつくられている。それはわれわれの研究でも徹底的に研究して、きれいにつくれることが確認できているので、確実にディスプレイされている。
（**藤井先生**）：ディスプレイのことではなくて，ペプチドの生成量について尋ねている。量的にも大体同じぐらいのペプチドが生成しているということか。
（**菅先生**）：勿論である。実際にチューブの中に入っているのは、コピー数は 3 つ位。ほとんどリボソームの数で決まっている。だからリボソームを 10 の 14 乗入れているので、恐らく 10 の 14 乗、10 の 13 乗はできていると考えている。

４－４－３．分子設計技術/低分子化抗体
＜萩原義久　教授：（独）産業技術総合研究所健康工学研究部門＞

私はラクダ科動物由来のシングルドメイン抗体の研究をしています。最初に私なりに考えて、抗体医薬の問題点と今後の展開についてお示しする。やはり一つは創薬標的が限定されている。ここを突破すると、いろいろな意味で新しい薬ができるのではないかと思う。この問題に対するアプローチの仕方は、いろいろな方法があると思う。どれが正解というのはないと思うが、安定性の高い抗体をつくったり、安全な抗体を使ったり、フォールディング能力の高い抗体を使うと、何らかの形でアプローチできるのではないかということで考えてみると、ラクダから取れる抗体が極めて低分子にできることがわかったので、それを使って研究を進めている。これは治療満足度にかかわる新しい薬の話である。政策的には薬価が高い、国庫をすごく圧迫しているという問題がある。抗体医薬品はすごく高い。今一番売れている薬といわれるヒュミラは、患者さんは年間 51 万円ぐらい払って、保険で 120 万円ぐらい払う人がいる。リウマチなのでかなり長期間、この薬価はずっとかかり続けることになる。一つは、やはり抗体をつくるのはすごく手間がかかるという問題点があるが、それとは別に本質的な問題が一つある。やはり薬の

開発コストは高い。ここに書いているのは低分子も含んでいる。厚労省さんの医薬品産業ビジョンと JPMA News Letter から取ってきた値であるが、成功した薬の場合、ちょっと前までは 60 億円ぐらいでできていたのが、今は 90 億円掛かり 1.5 倍になっている。一方、期間は短縮している。これはどういうことかというと、やはり社会的な要請で有効性がきちんとあり、安全性がありということを強く求められるようになっている。そのために被験者が倍増していて、この分ももろにコストが掛かってくる。だから、これは抗体だろうが、低分子だろうが、恐らく一緒のことだと思う。もう一つが、新薬開発の成功率がかなり下がってきている。この分は抗体の値段が高いというところに含まれない薬全般の問題になる。恐らく被験者の増加の部分は社会的な要請なので、科学ではアプローチできないと思う。我々ができるとしたら、恐らく新薬開発の成功率を上げることだと思う（図 4-4-3-1）。

そこでどういうことが一つのヒントになるかということをつらつらと考えてみると、やはり薬をつくるときに、僕らも産総研でこういう開発をなぜしなければいけないのかと言われると、まずあなたたちの強みは何かと言われる。その強みを生かして開発しようとするが実は本当はそうではないのかなという気もしていて、やはり創薬というのはまずターゲットありきだと。だから、それは僕が触れることはできないところであるが、まずターゲットがあり、次に強みがあるべきなのに、まず強みがあってターゲットというように、ちょっとごちゃごちゃになってしまっているのではないかと思っている。そうすると、どのように考えたらいいかというと、取りあえず国として、抗体だろうが、DDS だろうが、低分子だろうが、ペプチドだろうが、核酸だろうが、すべてのツールを使えるようなプラットフォーム、そういう状況をつくっておいて、いい創薬のターゲットがあったら開発の初期の段階から全部のツールを使えるようにしたら良いと思う。

例えばツール、いいターゲットがあるとどういうことが起きるかというと、これは抗体医薬に限られるが、レミケード、エンブレル、ヒュミラの売り上げの変遷である。これはいろいろなところからデータを取ってきたので縦軸が若干ずれたりもするが、イメージ的にはレミケードなどは売れていなくてヒュミラばかり売れているのではないかという気がするが、そうでもない。結局のところいい薬が出たので市場が広がっていて、3 薬とも生き残っている。さらに新しく出た薬もここにある。なので、創薬があって、あとターゲットがあれば、次々と新しい薬もつくれる。もう一方で、いろいろな新しい薬をつくるのに足し算ではなく掛け算でやろうと。今はやはり抗体を使う。ペプチド、核酸を使うのがメインになっているところを、みんな混ぜて使う。要するに、例えば核酸の方々とは私は学会でなかなか会わない。私は核酸医薬の研究会もやっていて、そこで松田先生とかに会ったりしたが、日ごろなかなか接する機会はない。本日、国内に特に核酸の修飾などの非常にいい技術があることを初めて知った。今までそういう機会がなかったが、今度、拠点等ができてプロジェクト化することがあれば、やはり抗体、核酸、DDS の三つの垣根を減らすように、それぞれのツールのいいところを集めて、いい薬ができる体制にしてもらいたいと思う（図 4-4-3-2）。

ラクダの抗体は何が変わっているのかという話をすると、まず軽鎖がない。これは普通の抗体 IgG だが、ラクダから取った抗体は軽鎖がなく、おまけに CH1 がない。なので、ドメインの数でいうと、通常の抗体は 12 個あるのが 6 になる。そのもののサイズ

が小さいということも驚くべき性質であるが、実は VH、variable の重鎖の部分に 1 個だけドメインを取り出してきても、こういう認識ができるという特徴がある（図 4-4-3-4）。

このように 1 個のドメインだったらどのようなことがいいかというと、分子量が 10 分の 1 以下で、組み換え産生が楽になる。バイオ細胞が必要だったものが、大腸菌や酵母で簡単につくることができる。この辺は今までやってきた感想だが、とにかくリフォールディングが良い。いろいろな意味の安定性がすごく高い。それと、今まで基礎科学として蓄積しているタンパク質工学の技術をフルに活用することができる（図 4-4-3-4）。

では、こんなにいいものは既に使われていてもいいのではないかと思われるかもしれないが、実際にかなりいいところまで行っている。これはベルギーの Ablynx 社のパイプラインになる。既にフェーズⅡのいいところまで行っているのが 3 薬ある。このうちの一つが、先ほど白井さんからお話があった abbVie に買われた抗 IL-6 レセプターで、これは完ぺきに abbVie が買っている。175 億円がスタートアップで、マイルストーンを全部足していくと 700 億円になる。ちょっとこれは見にくいのだが、実はここは中国の企業である。中国の企業も Ablynx にアクセスして全部買っている（図 4-4-3-5）。

では、VHH 抗体でシングルドメインでなかなかいいところはありますが、われわれのところでどうやって取っていくか。これはそもそも見つかったのが 20 年ぐらい前になるので、かなり枯れた技術になっており、大まかなところは既に開発されている。僕らもそれに倣ってやってきたが、昨年から新しい技術を取り入れようということでやっている。普通に抗原をつくって、アルパカに打って、白血球で、ここは抗体の選択はファージディスプレイになる。その後、普通はそのまま配列解析するが、ファージディスプレイで取ってきたクローンを全部次世代シーケンサにかける。その中の配列を選択していき、ファージディスプレイで取れないクローンが取れることが分かっている（図 4-4-3-6）。

これは実際に取得したクローンであるが、大体 7nM の親和性があり、実はファージディスプレイで取れたものよりも蛋白質としての性状が良かった。なので、ギガシーケンサーを使って抗体を取るということで、国内だが一応特許も出願している（図 4-4-3-7）。

VHH 抗体のいい点が 2 点ある。一つは、アゴニスト抗体が取れるかもしれないと思っている。これは抗体にしては分子が小さいので、くっついたときに構造を結構大きく変えることができる。これは GPCR の構造だが、VHH 抗体が付くと構造が G タンパクに付いたかのような形になると報告されている（図 4-4-3-8）。

もう一つが、これはわれわれのところでやっていて、これを基にいろいろ改良を行っているが、とにかく安定である。我々はマテリアルとしての産業応用を考えているので、熱安定性で 90 度でどのくらい煮て大丈夫かということをやっていて、普通の場合だったら 90 度だと 5 分ぐらいで死んでしまうが、VHH だと 3 時間ぐらい、僕ら自身で改善したものだと 4.5 時間ぐらいまで半減期が延びた。これは VHH の性質であるが、37 度で水溶液中で中性で 1 年間活性が維持されるので、熱帯に持っていってそのまま置いておいていただいても恐らく大丈夫である（図 4-4-3-9）。

ここに示すのがアルパカプラットフォームである。A 社と鹿児島大学、産総研、京大、京都工繊大と一緒に研究している。企業さんも何社か来られていて一緒に実験している（図 4-4-3-10）。

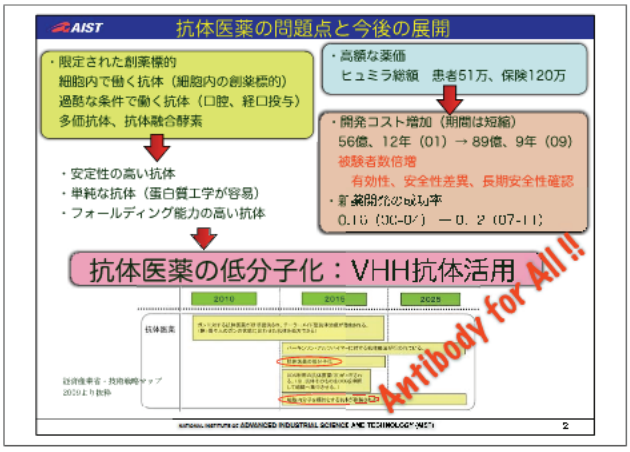


図 4-4-3-1

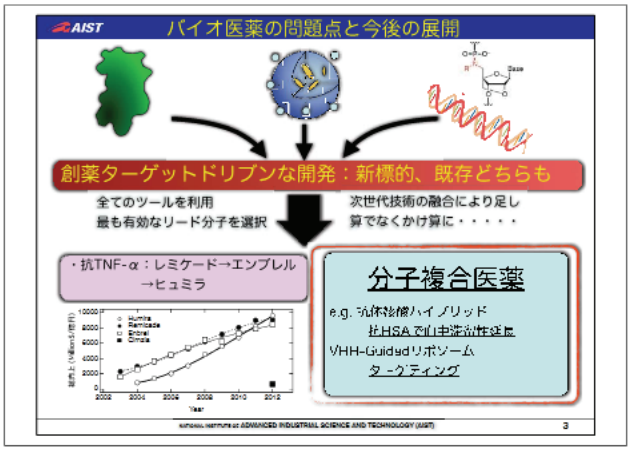


図 4-4-3-2

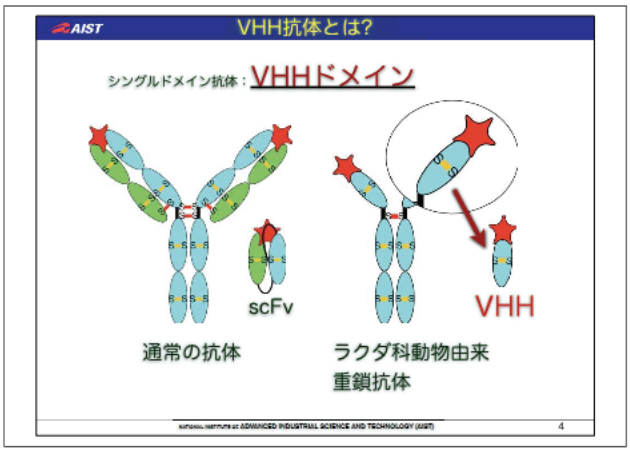
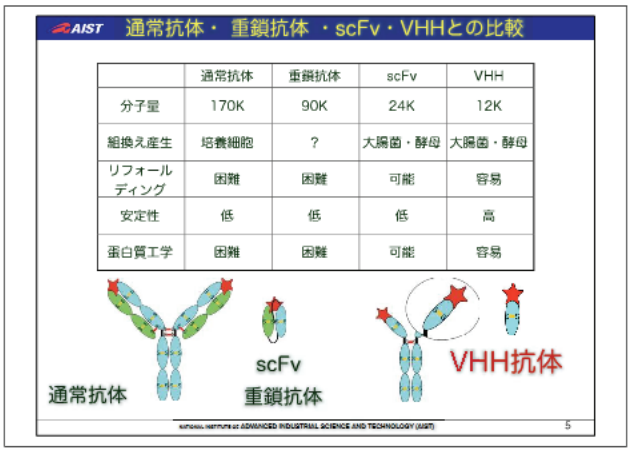


図 4-4-3-3



	通常抗体	重鎖抗体	scFv	VHH
分子量	170K	90K	24K	12K
組換え産生	培養細胞	?	大腸菌・酵母	大腸菌・酵母
リフォールディング	困難	困難	可能	容易
安定性	低	低	低	高
蛋白質工学	困難	困難	可能	容易

図 4-4-3-4

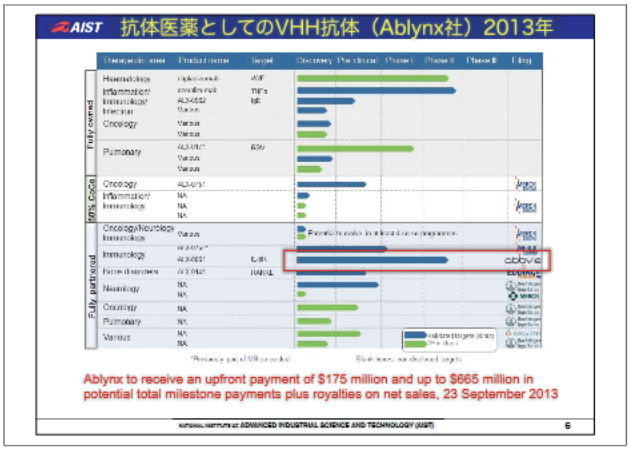


図 4-4-3-5

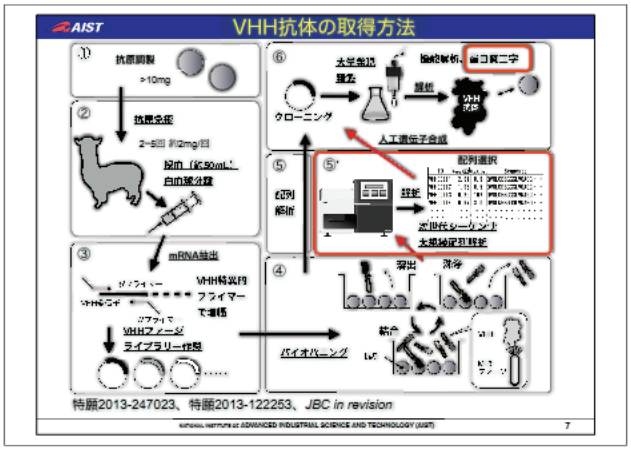


図 4-4-3-6

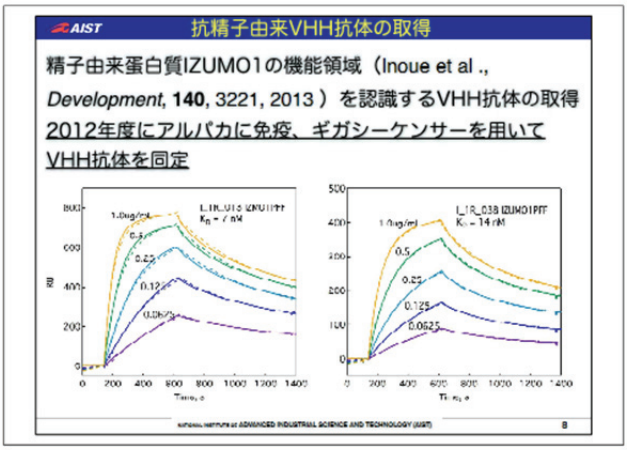


図 4-4-3-7

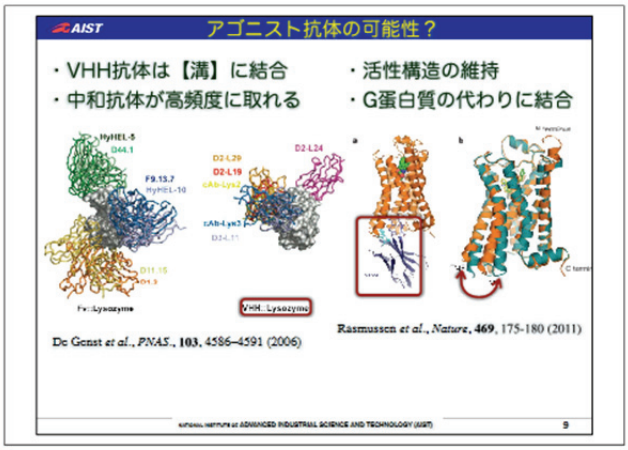


図 4-4-3-8

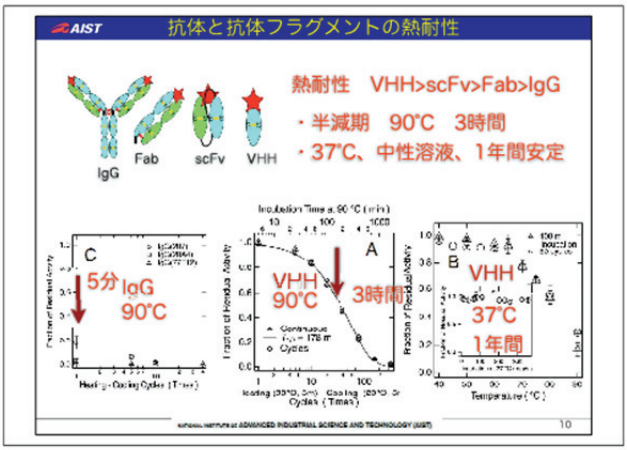


図 4-4-3-9

図 4-4-3-10

（質疑応答）

（坂本先生）：ラクダ抗体の基本的ンな性質についてが、溝にはまっているというご説明だったと思うが、それは低分子薬にしても、恐らくペプチドに関しても、基本的に溝にはまっているような感じがする。それ以外にタンパク質表面を認識させることは可能か。

（萩原先生）：可能ではあると思う。ちょうどここの図（図 4-4-3-8）がそうであるが、これはランダムに抗リゾチームの VH-4 抗体を 6 種類選んで構造解析した例で、5 種類は基質結合ポケットである。1 種類だけは表面に付いている。なので、恐らく確率が低くなってしまう。ほかの部分に付けているのを取ろうと思うと一工夫が必要。

（坂本先生）：でも、見つけることは可能か。

（萩原先生）：はい。例えば基質結合ポケットにもう既に付いているような状況で、ファージディスプレイをもう一回かけるとか、やろうと思ったらできるとは思う。

（松田先生）：プロテアーゼに対しての安定性は。

（**萩原先生**）：私自身では調べていないが、通常の抗体と同じ程度である。
（**松田先生**）：それともう一つ、Kd 値は nM レベルか。
（**萩原先生**）：はい。
（**松田先生**）：分子量が小さいのでそれを二つくっつけると凄く良くなると思うが、そういうことはやっているのか。
（**萩原先生**）：これは簡単な分子なので幾つでもつなぐことができる。一応、論文的なデータであるが、2 個つなげると 20 倍、3 個つなげると 4,000 倍になるというデータがある。なので、付かないという問題に関して言うと、タンデムでつなげていくことで解決できる。
（**藤井先生**）：ラクダ抗体を医薬品にするときに、どのような組換え体をどのように精製しているのか。従来の抗体医薬の場合は，精製手法が確立されているが、ラクダ抗体について，今，ベンチャーはどのように考えられているのか。
（**萩原先生**）：Ablynx でどのような製造をしているかは分からない。彼らは酵母でつくっていて、恐らく同じような方法だと思うが、カラムを数本通してやっていると思う。
（**藤井先生**）：どのような精製カラムを使用しているのか。
（**萩原先生**）：イオン交換とゲルろ過だと思う。でも、自信はない。ただ、プロテイン A などは付かないので。一応僕らはプロテイン A の代わりになる VHH 交代もつくっているので、あとで最後に分けるのが難しくなってしまうのかもしれないが、例えば VHH にスペシフィックな VHH 抗体をつくればいいのかなと思う。
（**菅先生**）：同じようなことを聞きたかったのだが、要は今は酵母か何かで expression して取ってくるというのが主体になっているということか。
（**萩原先生**）：はい。我々自身は大腸菌でやっている。ただ、薬にするのだと酵母のほうが量が増やしやすい気もしている。
（**菅先生**）：発現レベルとか、そういうことを考えるとそういう事か。
（**萩原先生**）：はい。量を取ろうと思うと、大腸菌だとインクルージョンボディに行ってしまうことが多く、酵母を使うと発現することはほぼ分かっているが、産業用にチューンアップすると相当たくさん出るので、最終的には酵母を使うのが良いと思う。
（**菅先生**）：これは競合する技術かもしれないが、例えばフィブロネクチンにスプレーして取ってきて、フィブロネクチンはヒト由来なので修飾がかかってないので、それで抗原性がないということで実際にフェーズに乗っかっているが、それでもどうやら抗原性が出てきてしまうという話は聞いた。これはそういう心配は今のところないということか。
（**萩原先生**）：フェーズに入っているものでは大丈夫である。恐らく抗体の抗原性はヒト化してもある。CDR の部分の配列や構造も重要になってくるので、やはりある段階できちんと VHH だからいい、フィブロネクチンだから悪いという問題ではなく、CDR の部分も含めて抗原性を評価する技術開発が要るのではないかと思っている。
（**菅先生**）：それに特化して技術開発している人は今のところご存じか。ベンチャーは多分やっていると思うが。
（**津本先生**）：名前は分からないが、あると思う。

４－４－４．高機能化技術／人工アミノ酸を用いた抗体、タンパク質－薬物複合体の生産技術
＜坂本健作　チームリーダー：（独）理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター＞

高機能化技術・人工アミノ酸を用いた抗体、タンパク質-薬物複合体の生産技術についてご説明させて頂く。タンパク質医薬品(バイオロジクス)の開発であるが、いうまでもなく最初の例がインシュリンで 1921 年。その後、遺伝子組み換え技術が登場し、1977 年ぐらいにヒト・インシュリンが大腸菌で生産されるようになった。遺伝子組み換え技術はいろいろな意味でインパクトのある技術であったが、この場合に関して述べると、生産プロセスの革新というところにポイントがある。くしくもブタクサの花粉アレルゲンタンパク質の PEG 化がこの時期に出てきて、そのことにより IgE の産生を抑制するという抗原性のコントロールが可能になった。血中安定性の向上には現在でも使われているものである。このようにほぼ同じ時期であるが、生産プロセスの躍進と高機能化という技術が同時に出てきている。

大腸菌からヒトまで同じ遺伝暗号を使っており、これを普遍遺伝暗号と言っているが、これがなければ当然遺伝子組み換え技術は存在しない。特にヒトの遺伝子を取ってきて大腸菌でタンパク質をつくっても、遺伝暗号が共通でないと別のタンパク質になってしまう。そういう意味で、普遍遺伝暗号というのは生産プロセスの革新に関しては非常によかったのだが、逆に高機能化ということでいうと、20 種類のアミノ酸しか使えないことにより、この高機能化、タンパク質の修飾に関しては非常に制約になっている（図 4-4-4-1)。

タンパク質の修飾法だが、システイン(チオール基)、リジン(アミノ基)の反応性を利用して修飾をしているが、当然システインにしてもリジンにしても、タンパク質の中に普通に存在してタンパク質の機能や構造維持に使われているものなので、それを修飾しようとしたり、また余分なシステインを導入するということは、タンパク質にとって難しい状況が生じる場合がある。それで最近出てきているのは、生体分子直交性(バイオ・オーソゴナル)の反応の利用である。例えばタンパク質などにアジド基、アルキン基、アセチル基などを導入できれば、それに対して特異的に反応するような反応機構によって PEG 化を行なう。そうすると、このタンパク質のこの位置だけを修飾できるようになる。実際に一例であるが、タンパク質ミクスチャーに対して反応させると、このタンパク質だけがきれいに蛍光修飾されて、バイオ・オーソゴナルの反応の特異性が非常に高いことが示される（図 4-4-4-2)。

こういった官能基をどうやって導入するかということだが、それは人工アミノ酸として導入している。一例を挙げるが、チロシン誘導体やリジン誘導体で、アジド基やアルキン基、アセチル基を持った人工のアミノ酸をタンパク質に導入することによって、導入部位のみが反応するようなタンパク質の修飾法が現在出てきている。人工アミノ酸をどのように導入するかであるが、実用的に使われているのは Stop Codon を利用して人工アミノ酸を導入する技術である。当然大腸菌から人まで UAG コドンはタンパク質合成のストップ・シグナルとして働いているので、Stop Codon が出てくるとタンパク質の合成は止まる。この Stop Codon を人工アミノ酸に流用することが 2001 年に大腸菌で出てきて、2002 年は動物細胞、チロシン、リジンという順番で開発されてきている。こ

の場合は、ここに UAG コドンが出てくると、そこが止まるか、もしくはそこに人工アミノ酸が入って全長タンパク質ができるかということになる。これらの技術では、相変わらず Stop Codon はタンパク質合成ストップのシグナルとしても働くので、生産効率が必ずしも高くはなくて 20%程度である。つまり 5 回翻訳すると 4 回は Stop Codon で止まってしまうことになる。最近出てきている技術であるが、それは UAG コドンの意味を完全に変えてしまって、もはや Stop Codon ではないような遺伝暗号を大腸菌において作り出すことに成功している。チロシンでもリジン誘導体でも利用できるようになっている。この場合は生産効率、導入効率は 100%になる。従来の 20%の高率だと実際上 1 カ所にしか入れられない。2 カ所入れると 4%となってしまからである。生産効率 100%で普通のセンス・コドンであるという状態にすると、タンパク質の中に何カ所でも人工アミノ酸が入るということになる。赤字で示しているのは国内で開発されたもので、確かにアメリカでこの例は先行しているけれど、それ以外に関しては国内的にもポテンシャルが高い（図 4-4-4-3）。

我々のラボでは新規な遺伝暗号を持った大腸菌を開発しており、それぞれの strain は異なる遺伝暗号を持っている。要するに Stop Codon がヨードチロシンであったり、硫酸チロシンであったり、アジドフェニルアラニンであったり、アセチルリジンであったりするような遺伝暗号を持った別々の大腸菌ストレインが開発されている（図 4-4-4-4）。

人工アミノ酸を使ったタンパク質の修飾技術は ADC に限らないが、例として取り上げてみたいと思う。ADC の説明はいまさら必要ないと思うが、これは生産プロセス（抗体をつくるプロセス）、それからリンカーを付ける為の化学修飾法、さらにリンカーの先にどのような薬物を付けてつくるかということなり（薬剤開発）、これらの三つの異なる Discipline が集まった複合的な技術になる。私の専門はこの生産プロセスに関する技術になる。先ほど述べたように、リジンやシステリンを使って化学修飾すると非常に不均一になるし、タンパク質のあちこちに薬剤が結合してしまう。薬剤の結合をコントロールできないという点で非常に難しいところがあるので、最初に上市されたファイザーの ADC に関しては retract されている。今はジェネティックがかなり出てきており、まだ上市されていないが、フェーズⅡが 2 件ほど入っているという話を聞いている。これはシステインを入れる個所をコントロールしており、相変わらずシステインを使っていることに変わりはないが、うまい具合に抗体の中にシステインを入れる場所を見いだしていて、その位置を ADC 化するという技術が使われている（図 4-4-4-5）。

実際に人工アミノ酸を導入して修飾反応すれば、非常に簡単に部位特異的修飾が実現できる。これはその利点を示しているデータだが、昆虫細胞で IL-8 をつくっており、C 末端の近くにアジドフェニルアラニンを導入した。アジドフェニルアラニンがあるときだけ IL-8 は生産され、充分な生産量が確保できている。さらにビオチンでも PEG でも何でも良いのだが、バイオ・オーソゴナルに反応する官能基を付けて反応させると、均一に修飾されていることが分かる。実際に修飾のロジックは非常に簡単で、そこにアミノ酸を入れるだけという状況である。ADC の開発状況の話は飛ばすが、この導入技術を使った ADC の開発が進んでいて、今ある ADC に対する投資の中で、ブルーで示したところが新規アミノ酸を使った開発の契約である（図 4-4-4-6）。

あまり時間がないので、最後にまとめたいと思うが、人工アミノ酸を使った ADC の

開発に関しては、まず基礎研究として生産プロセスや化学反応の開発がある。その後に事業化を出口とした応用研究があり、当然最後は製品になるが、それぞれに特許が出てくる。私などは特に生産プロセスをやっているので、この辺の特許は取っているが、応用研究の辺りがかなり弱いという印象がある。つまり応用研究でかなり特許を固めておかないと、より基本的な特許は古くなっていく。例えば動物細胞の開発は 2002 年だが、もう 10 年たってしまっている。だから、この特許を取るだけでは駄目だし、また基本特許の部分はアカデミアが担当しているから、特許としては弱い。特許申請書はよく書けていないという状況がある。事業を出口として、さらに企業で組んで、応用研究の特許を固めるべきだろうと考えている。時間がないので簡単に述べるが、動物細胞系製作プロセスを私は持っているが、全長抗体の ADC はかなりアメリカで進んでしまっているので、それをキャッチアップするつもりはない。その代わり、例えば新しいタイプの大腸菌、新しい遺伝暗号を持った大腸菌を使った Fab や中分子の開発をして追い越したいと思っており、幾つかの企業とは共同研究をしたりしている。当然生産効率は 100%で、複数個所へ導入可能で、生産コストは大腸菌なのでかなり下がる（図 4-4-4-7）。

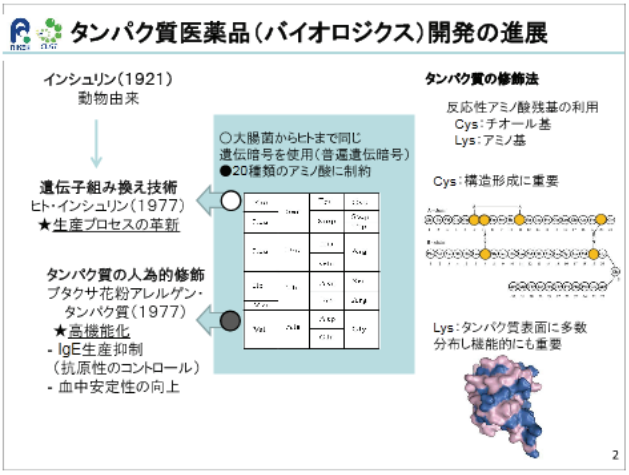


図 4-4-4-1

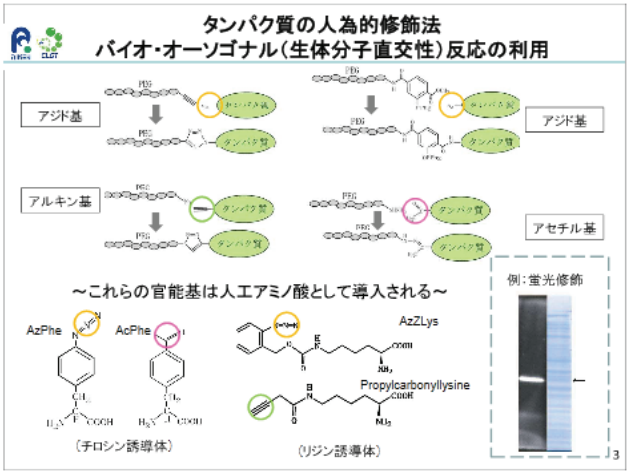


図 4-4-4-2

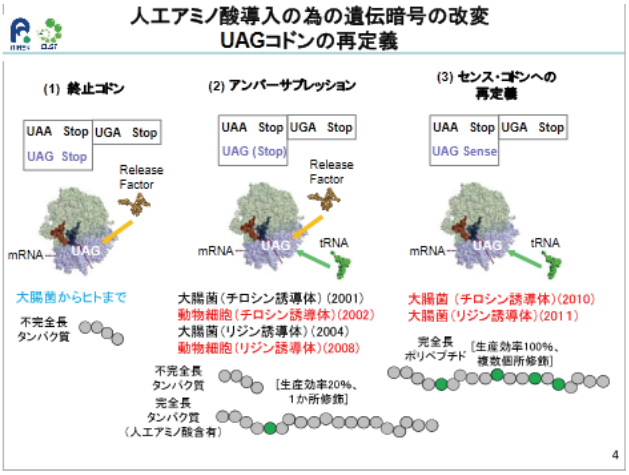


図 4-4-4-3

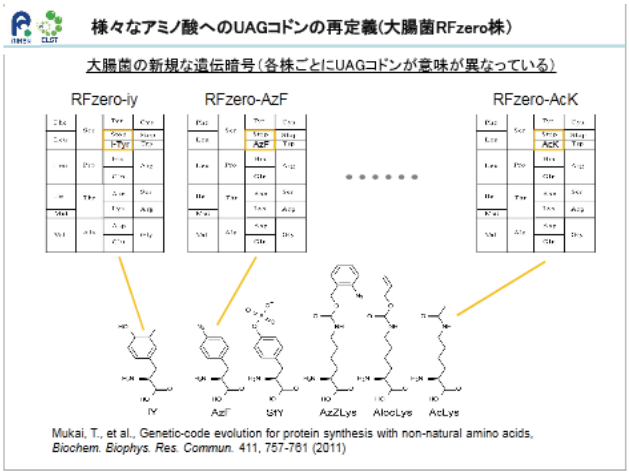


図 4-4-4-4

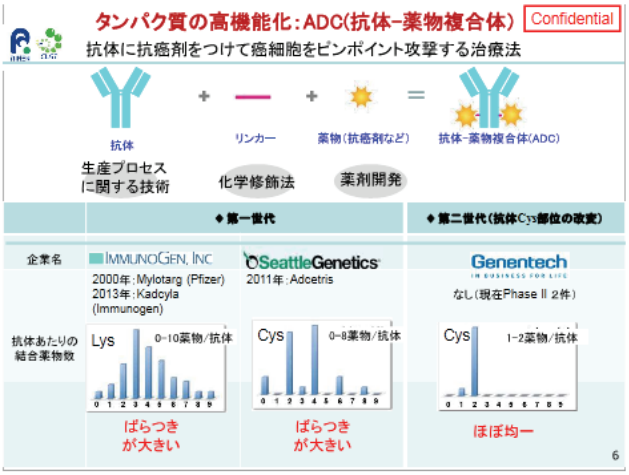


図 4-4-4-5

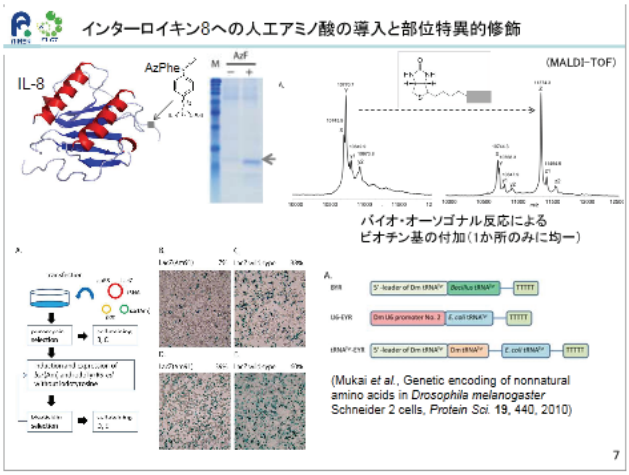


図 4-4-4-6

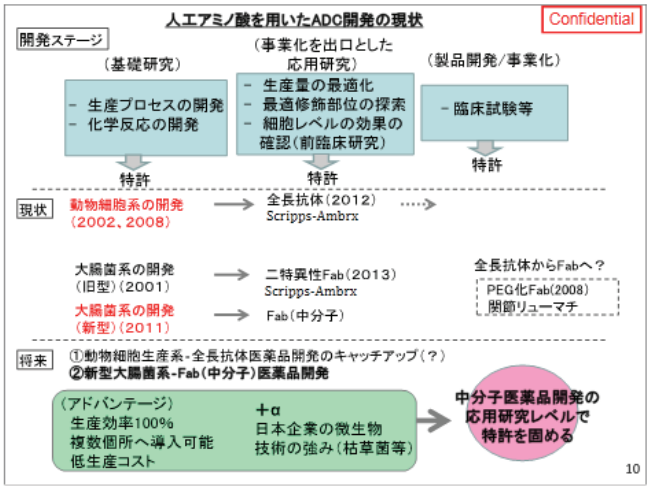


図 4-4-4-7

（質疑応答）

（菅先生）：Stop Codon を、アンバーを消すというものはすごく期待していたのだが、この間出ていた George M. Church の論文ではほとんど効果がなかったという感じだったと思う。先生のほうはどうか。

（坂本先生）：George M. Church のほうは確かに全然使い物にならない。われわれはちゃんと使い物になっている。

（菅先生）：どれくらい効率が上がるか。

（坂本先生）：本当に事実上効率は 100%で、20%が 100 に上がっていて、タンパク質の中に 10 カ所以上、ほとんど好きなときに入れることが可能。

（菅先生）：なるほど。重要な技術になり得ると私は思うが、特許はコンセプチュアルに向こうが先に出していると非常に厳しいことになるのではないかと心配するが。

（坂本先生）：それは当然あると思う。多分コンセプトは先にだされているし、具体的にどの遺伝子をつぶしたらどの程度導入効率が上がるのかということに、少しスペシフィックな話になると思う。先ほど述べたように、特許を取るということが最初から企業と組んでやっている場合には、企業のほうでかなり支援的なデータも取るし、特許の書き方に関してもこうでなければいけないということがあるが、例えば理研やアカデミアの中でやる場合には、かなりつらいところがあるように思う。

（藤井先生）：ADC(Antibody-Drug Conjugate)についてだが、以前からミサイル療法というやり方があった。そのときはあまり盛り上がらなかったのに、最近盛り上がっているのは、どのような研究の進展があってこのようになってきているのか。

（坂本先生）：つまり最初、修飾法があまりうまくいってなくて、かなり不均一なものしかつくれていなかった。薬効も低かったということで、かなり期待が下がったと思うが、その後、ジェネンテック（Genentech）が出てきて、システインの位置をコントロール

するということでかなり効率よくできるになった。まだまだ上市されていないが、それでジェネンテックがかなりパイプラインをつくっていて、その辺がかなり最近のトレンドではないかと思う。

（**松田先生**）：多分一番のアドバンテージは、payload の細胞毒性がすごく強くなったことである。昔使っていたので、例えば細胞毒性でいうと、10 のマイナス 6 乗とか 7 乗ぐらいのものを使っていたのが、今は 10 のマイナス 10 乗モーラーぐらいの IC50 を持ったものを使う。だから、抗体に少し付ければそれで細胞増殖抑制活性は十分に出せるということだと思う。あとは、リンカー部分のテクノロジーが進んで、体循環中に切断されなくなった。体循環中に切断される ADC は最初に認可されたもので、それは活性が低く現在では回収されている。

（**坂本先生**）：要するにあと残っているのは生産プロセスにあるということである。

（**浜窪先生**）：私も今の質問のとおりだと。あと、今言われた生産プロセスでローテクな話だが、ものすごく強い毒なのでつくっている作業員が死んでしまう危険性がある。どうやって付けるのか。

（**坂本先生**）：それは私の専門ではないが、普通に付けてやっていると思うが。

４－４－５．DDS 化技術／ペプチド付与による細胞膜透過技術
＜二木史朗　教授：京都大学化学研究所生体機能設計化学研究領域＞

私はタンパク質等を細胞の中に入れるということに関して、話題の提供をさせていただく。例えば抗体が細胞の中に入らないのがバイオ医薬品の開発において問題だというのは極めてリーズナブルなことである。われわれの体の中の細胞の中にいろいろなタンパク質、核酸が入っている。これが出ていったら細胞が成り立たなくなり、生存できなくなる。このために細胞膜があって、細胞内のタンパク質や核酸などが外に出ていくのを防いでいる。逆に細胞外からの異物は細胞内に入れないから、われわれの細胞は健やかに保たれている。ところが、タンパク、核酸を細胞外から入れたいときは、逆に細胞膜のバリア機能が邪魔になってしまい、ペプチドに特別な構造を取らせたり、修飾を加えるなどの考慮を加えないことには細胞膜を通過しない。普通の形のタンパクあるいは核酸を細胞内に送達するのは非常に難しい。今売っている抗体医薬は、細胞の外側に存在するレセプターや増殖因子などをターゲットにしているのみであり、抗体を細胞内に送達できれば、いろいろなターゲットを狙えるだろう。しかし、これを実用的なレベルで達成するのには大きな技術革新が必要だと思う。

われわれはここ 10 年以上、膜透過ペプチドというものを扱ってきた。膜透過ペプチドにはいろいろなものがあるが、われわれが主に扱っているのはカチオン性アミノ酸のアルギニンが 10 個程度つながったペプチドであり、このペプチドを細胞内に入れたいバイオ高分子と共有結合的につなぐ、あるいは複合体を形成させる、あるいはリボソームの表面に提示すると非常によく細胞の中に入っていくということがいわれている。操作が非常に簡単なことも汎用される一つの理由である。この方法のほかにも、合成ポリマーを使うやり方をはじめとして、いろいろなアプローチが試みられている。膜透過ペプチドを使う細胞内導入法がベストかどうか分からないし、導入効率が不十分な場合も

多いが、一方ではそこそこのレベルでの細胞内導入を達成している例も多い。このペプチドの細胞内導入機序を、じっくり調べることにより、今まで分からなかった細胞への薬物取り込みの様式や､細胞と膜との相互作用に関するいろいろなヒントが得られる(図 4-4-5-1、図 4-4-5-2)。

私はアルギニンペプチドの細胞内移行に関わるケミカルバイオロジーと細胞生物学からの基礎的な理解を基に細胞内送達効率を上げたいという狙いを持って研究を行っている。例えば分子量 2 万ぐらいのタンパク質であれば、アルギニンペプチドと架橋し、細胞培養液の血清を抜くなどの特定の条件下におくと、かなりの効率で細胞膜を直接に透過する。ところがわれわれの体の中で一般に見られる血清存在下では、エンドサイトーシスと呼ばれる細胞の生理的取り組み機序によっての細胞内への取り込みが優勢になる。この条件下に蛍光ラベルしたアルギニンペプチドを細胞内に取り込ませると、細胞の中にぶつぶつと点が見えるような顕微鏡像が得られる。これらはいわゆるエンドソームに包含されたアルギニンペプチドのシグナルと考えられ、アルギニンペプチドは細胞の中に入っているけれども、エンドソーム膜で包まれた状態となっている（図 4-4-5-3、図 4-4-5-4)。

膜透過ペプチド、あるいは細胞透過ペプチドという名前は少し紛らわしく、誤解を招くときもあるのだが、エンドサイトーシスによりエンドソームに包含されて取り込まれた状態でも細胞に入っていることには間違いない。飲んだ薬が胃や腸の中にいるのと同じで､体の中には薬が入っているが､消化管から吸収されて血流に入らないと効かない。アルギニンペプチドとともに細胞内に取り込まれた生理活性分子も、エンドソーム膜を通り抜けてサイトゾルや核に至らないことには望みの活性は得られないことが多い。細胞を顕微鏡で観察すると、ペプチドがエンドソーム膜を効率的に通過した場合は、細胞全体に万遍なくシグナルが観察される。アルギニンペプチドのエンドソームの脱出効率はたかだか数パーセントだといわれている。この場合、培養細胞レベルでも、細胞表面に数μM－10μM ぐらい入れないと、十分効かない場合が多い。ということは、実用レベルを考えるとこの効率をあと二けたぐらい上げないといけないのではないか(図 4-4-5-5、図 4-4-5-6)。ただ、われわれの研究室で最近出た面白いデータとして、D 型のアルギニン 8 量体を担癌マウスに打つとがん組織に集積したというものがある。がん組織に到達するペプチドの濃度を高めることができるので、工夫をすれば細胞内への送達効率も将来的に改善されることも期待される。

今回のワークショップは自分の仕事というよりも、世の中でこういうことをやったらいいのではないかということを議論するのが趣旨と聞いたので、ここからは、私が最近すごく興味を持っていることを紹介させて頂く。それは「曲率工学」である。誰もこのような概念は提唱していなくて、私が勝手に言っているだけだが、そういうものを一つやりたいと思っているし、意味があるのではないかと思っている。まず曲率について。あまり聞いたことない言葉だと思うが、平たくいうと膜の曲がり具合の事である。先ほどの細胞内の取り組みにおいては、細胞の表面の膜にくぼみができて、それが細胞表面から切り離され、いわゆるエンドソームができて、といった過程が常にダイナミックに行われている。あるいは、細胞運動をするときは細胞が突起を伸ばして先がキュッと出るし、細胞分裂するときには二つに分かれて、という風に、細胞の重要な役割のほとん

どには細胞膜の凹凸の変化、つまり曲率の変化が伴われる（図 4-4-5-7）。

今までは、曲率というのは膜の脂質の形で決まる、例えば頭でっかち・尻すぼみの脂質、あるいは逆に頭が小さくお尻が大きい脂質と、頭とおしりのサイズがほぼ同じの寸胴型の脂質との組み合わせでできるといわれていた。ところが、エンドソームの構造形成研究に関連して、曲率を誘導するタンパク質が過去 10 年ぐらい前から見つかってきている。そのようなタンパク質の働きに関して、『Nature』、『Science』レベルの雑誌でも、1 週間に一遍とは言わないけれども、かなりの頻度で紹介されている（図 4-4-5-8）。

タンパク質で膜の形を変えることができるのなら、もしかしてペプチドでもできるかもしれないと考えている。あるいはこのコンセプトをポリマーなどに応用することなども可能であるこれらをツールとして使って細胞現象の基礎的理解ができるかもしれないし、細胞現象をコントロールするようなことができるかもしれない。ペプチドの利点というのは、タンパク質の構造を基にしたデザインが使える、化学合成ができるなど、いろいろある。ペプチドを用いた膜曲率の制御に関して簡単に例を示すと、われわれは、最近、エンドソーム形成に関与し、細胞膜に正曲率を誘導する作用を持つペプチド存在下に、アルギニンペプチドを細胞に投与すると、アルギニンペプチドの細胞膜の直接透過が大きく促進されることを報告した（図 4-4-5-9）。また、ファロイジンと呼ばれる細胞骨格のアクチンと結合するペプチドや抗体の Fab 部分を効率的に細胞内に導入する方法も開発中である。また、HIV の膜と宿主の膜が融合することによって HIV の感染が起こる。他の人の成果だが、この際、正曲率を保持するような核酸誘導体のようなものを入れてやると、膜融合ができなくなって、HIV 感染が阻害できるということもいわれている(図 4-4-5-10)。

昔から曲率という概念はあったが、このように積極的に利用しようという試みはあまりなかったが、そういうことが今できる環境になってきている。特に細胞生物学、脂質生物学、構造生物学、可視化技術などがすごくよくなってきた。それからシミュレーションにはすごく興味がある。京コンピュータを使って膜とペプチドの相互作用を MD 計算するには粗視化しないといけないが、そのやり方も向上してゆくに違いない。そのようにペプチド合成と細胞生物学の情報の双方の知見を取り入れて、膜に一時的に不安定構造を誘起する新しい技術が生まれると期待して、これから頑張ろうと思っている(図 4-4-5-11、図 4-4-5-12)。

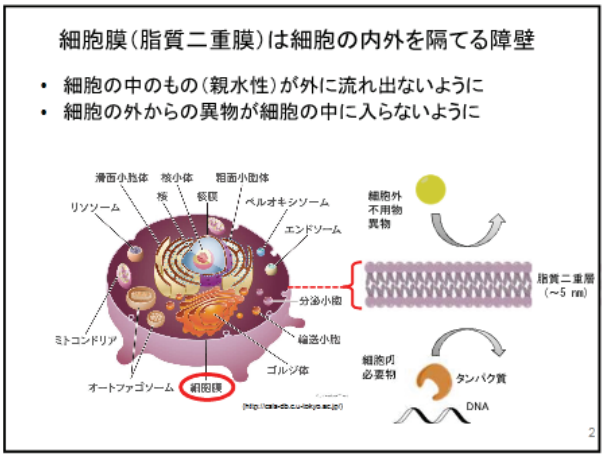


図 4-4-5-1

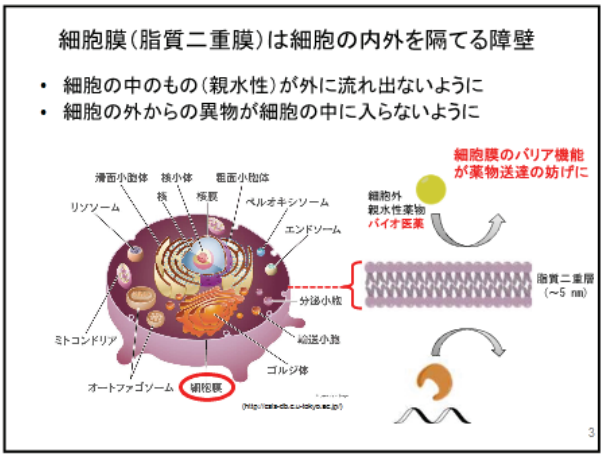


図 4-4-5-2

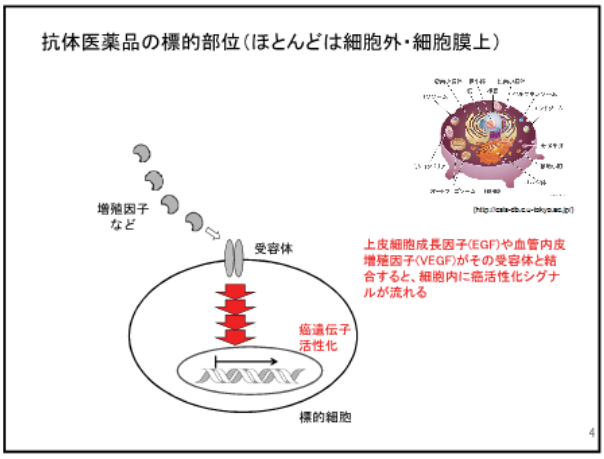


図 4-4-5-3

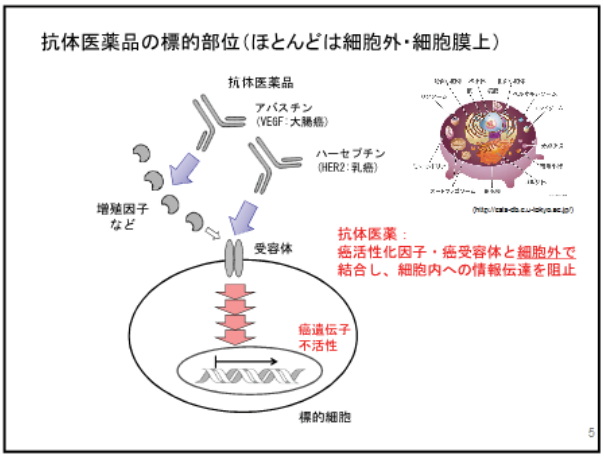


図 4-4-5-4

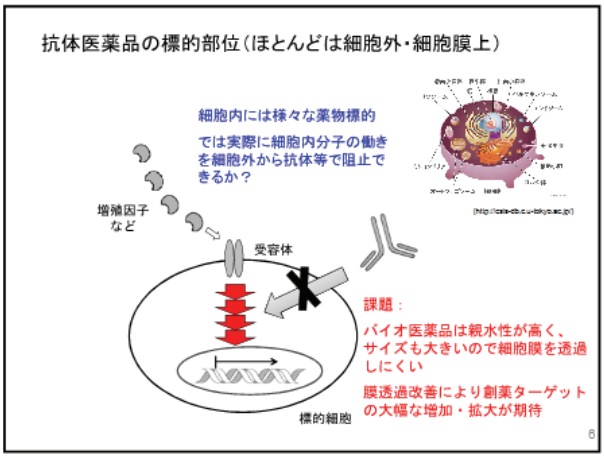


図 4-4-5-5

図 4-4-5-6

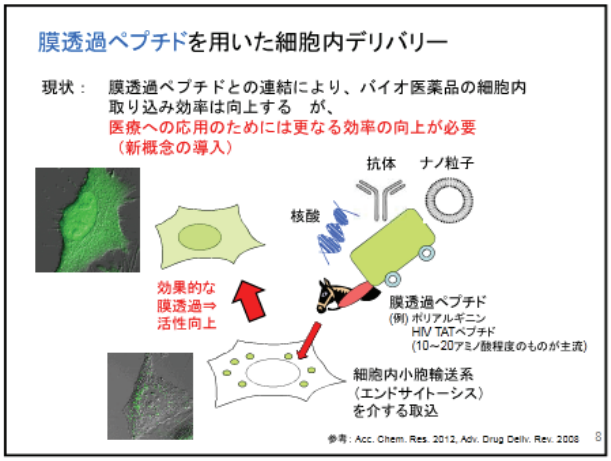


図 4-4-5-7

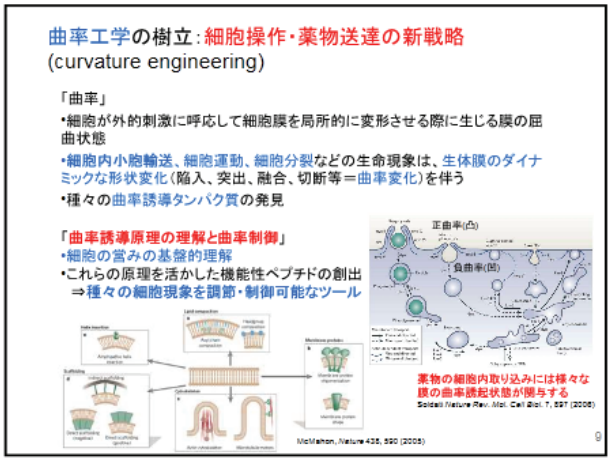


図 4-4-5-8

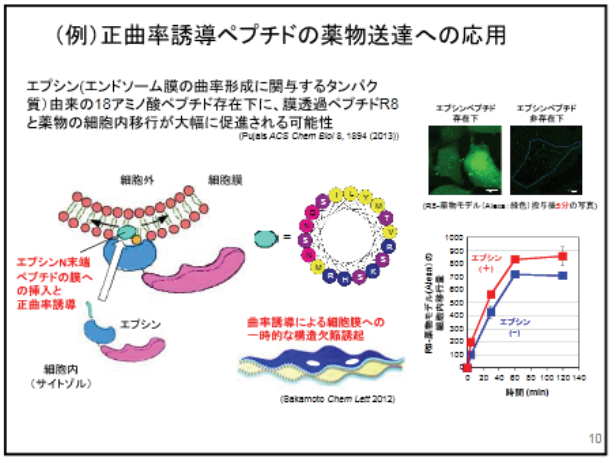


図 4-4-5-9

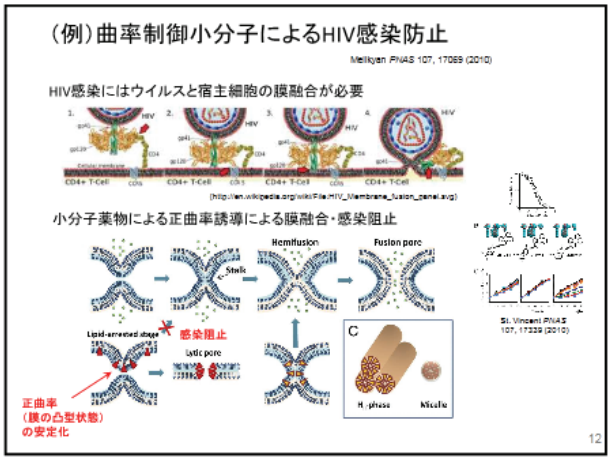


図 4-4-5-10

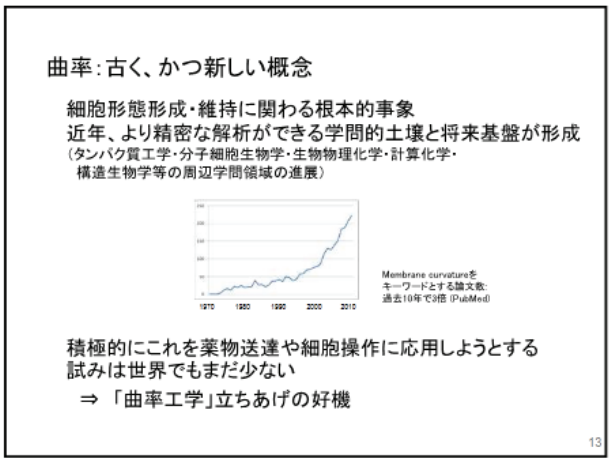


図 4-4-5-11

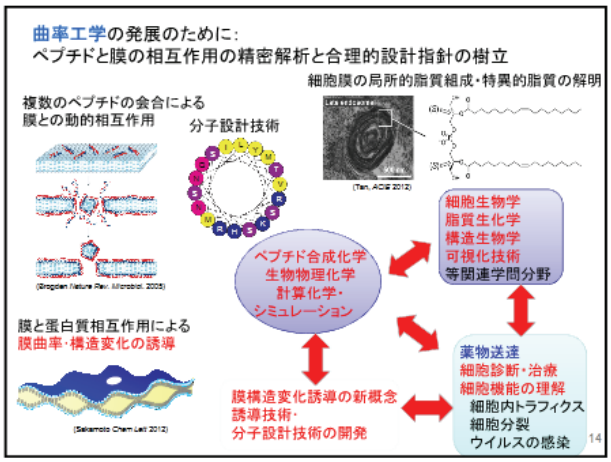


図 4-4-5-12

（質疑応答）

（**坂本先生**）:バクテリアのトキシンがどうやって細胞の中に入ってくるのか興味があるが、あれは一旦エンドサイトーシスで入って、それから擦り抜けてサイドゾールに行くという話になっているが、今の話を聞いて、ひょっとしてコントロールすることができていて、それで抜けてくるのではないかという気がしたが、そういった研究はないか。
（**二木先生**）:バクテリアのトキシンの細胞内移行機序には不明の点も多いので、膜の曲率に影響を及ぼして移行するものがあっても不思議ではないと思う。
（**藤井先生**）:ポリアルギニンの透過性ペプチドにもいろいろあると思うが、先生と一緒にやらせていただいて、私はアルギニンの数があまり多いと毒性が出るのではないかと思ってアルギニン 6 個を導入した。ポリアルギニンの膜への局在性と細胞毒性は、今どのようなことになっているのか。
（**二木先生**）:アルギニンペプチドそのものを 100μM ぐらい培養液に加えても細胞は全然死なない。ところが、薬物や蛍光団とアルギニンペプチドのコンジュゲートを作製すると、ものによってはかなり毒性を示すことがある。
（**藤井先生**）:それはアルギニンの長さによるものか。
（**二木先生**）:長いほうが毒性は一般的に高いと思うが、アルギニン 6 量体と 8 量体はあまり変わらないと思う。8 量体と 12 量体とはある程度変わると思う。
（**藤井先生**）:他の透過ペプチドに関して、そういう毒性の報告はあるか。
（**二木先生**）:有るものもあるし、無いものもある。毒性がないのか、言わないのか、調べてないのかが分からないものも多い。抗原性に関しても、アルギニンペプチドのような 20 アミノ酸以下のペプチドでは抗原性は出にくいということになっている。しかし、例えばアルギニンペプチドに抗体などと連結すると抗原性は出てくる可能性はあるので、そこに関してはケアをしないといけないと思う。
（**菅先生**）:非常に新しい方向性で感動した。このメカニズム、曲率させるメカニズムはどこまで分かっているのか。
（**二木先生**）:それは今、解明途上で、やらなければいけないことは多い。例えば界面化学的な考えでいくと、フラットなメンブレンから曲率を正に変えていくと膜が波打って非常に不安定な構造が一時的に起こるらしい。そうすると、一見膜がすごく薄くなったり、膜に小孔が瞬間的に生じた状況が起こる。小孔が長く開いていると細胞内のタンパク質や核酸が漏出することになるので細胞に傷害を与える。たぶんペプチドが細胞表面にたまって、局所的に濃度を上げて、膜の不安定状態を一時的につくるということで瞬間的な膜透過ができるのではないかと考えている。詳しいメカニズムは生物物理、界面化学、生物学者などがいろいろな可能性を提唱しているが、統一観は得られていない。
（**菅先生**）:そうすると、例えばある配列なり何かが見つけられれば、それをうまく薬にするためにはきっと安定性などいろいろな問題を解決していかなければいけないと思うが、取りあえず in vitro というか基礎研究レベルではそれが分かれば、何とかそれを開発に乗せられるというか、メカニズムが第一にあれば何とかいけるのではないかと。
(二木先生):メカニズムの詳細が分からなくても、局所的にすごく膜を曲げたら、多分、平面膜のきちんとした構造を取れなくなり、その瞬間に上手く、ものが入れることは可

能と思うが、おっしゃるように、本当に論理的な設計をしようと思うと、そのメカニズムが分かるというのが一番重要だと思う。

（**菅先生**）：もう一つだけ。今知られているタンパクというのは、普通細胞膜というのは50%はタンパク質だといわれている。ということは、何らかの形でタンパク質にアソシエートしながらそういう挙動を示しているのか。

（**二木先生**）：細胞膜のタンパク質と相互作用して、膜の形を変えたり透過したりするペプチドもあり得ると思う。曲率を変えるタンパク質として、例えば細胞の裏側の脂質をターゲットにするような形のものや、膜にくさびが入ったような形の膜タンパク質などいろいろなタイプのものも存在している。

（**小比賀先生**）：途中でエンドソームが緑に光っているものがあって、あれから放出されても見えないと言われた。まさに我々も核酸医薬で同様のことをやっており、細胞質の中、あるいは核内に到達させるのが非常に大事だが、実際に蛍光標識したものが見えない。見えないけれども効いているという状態がずっと続いている。結局定量法、評価法をきちんとしないと細胞内分子の状態を見ることができないため、何をしたらいいのかというのはなかなか難しいのかなと思うが。

（**二木先生**）：例えば細胞の中に入ったら光るといった評価系を樹立したいが、あまりいいアイデアがない。米国のグループが、細胞の中にリン酸化されたクマリン誘導体を入れると、細胞内（サイトゾル）でリン酸基が除去され、クマリンが光ることを利用した評価系を報告していて、そういうものが例えば核酸にコンジュゲートできるとしたら使えるのかなと思ったりはする。

（**小比賀先生**）：量としてはかなり少量で効いている感じか。あるいは、バックグラウンドがなくなれば見えてくるのか。

（**二木先生**）：結果的には効いている場合が多いので、ある程度の割合ではサイトゾルに至っていることは確かと思う。原島先生はアルギニン修飾リボソームを用いて膜透過効率を解析されているので、後でお話しがあるかもしれないが、実際に何パーセント抜けているかの評価が非常に重要になると思う。

（**白井先生**）：細胞内に実際にタンパク質が運ばれるようになったとして、医薬品ができるような状況になったとしたら、体中のいろいろな細胞に選択性が本当にうまく取れればよいのだが、いろいろな細胞に入ることになると思うが、そうすると副作用のことは置いておいて、モル数はかなりの量が必要になってくると思う。そうしたら普通の抗体というよりは、やはりモダリティなども一緒に考えていくと、より最終的なゴールを目指した進め方になると思うが、そういう最後のところまで考えた取り組みをされるご用意は何かあるか。

（**二木先生**）：うちは細胞内移行に関しての研究で手いっぱいだが、差し当たってターゲッティングが問題になると思う。先ほど菅先生のご発表に関連して質問したが、ターゲティングには、血管を通り抜けて、細胞表面の標的分子と相互作用することが必要である。しかし、バイオ高分子は、基本的に血管を透過できないので、ターゲット可能な部位は、血管が漏れやすい部位、たとえばがん組織などである。そういうところをアルギニンペプチド、あるいは曲率ペプチドで狙うのが一番現実的になると思う。あるいは皮膚に塗るとかも一つの考えではある。

４－４－６．生産制御技術/次世代抗体、タンパク質生産技術
＜大政健史　教授：徳島大学大学院　ソシオテクノサイエンス研究部＞

私の話は、生産技術、制御技術ということで、タンパク質生産技術も含めてお話をさせて頂きます。化学合成でものをつくる場合は、化学プロセスを使うわけだが、プロセスの最後の段階に目的物ができあがる場合が多い。すなわち、原材料から始まり、反応工程 1、2、3、4 とずっとつなげていくことにより目的物質を合成する。一方、生物プロセスで、例えば微生物を使って何かをつくる場合は、プロセスの途中の段階で目的物ができる。すなわち、それ以降はいかにそれを綺麗にして分離・精製し、目的物を取り出すか、という事になる。生物プロセスにおいては、生物反応、つまり生物をいかに操るかということがプロセス上大事なポイントとなってくる。本質的には違いがあるわけだが、生物プロセスと化学プロセス、この二つの融合したものづくりが次世代のバイオ医薬品生産には必要になる(図 4-4-6-1)。

バイオ技術でものをつくる、大腸菌、あるいは組換え植物、酵母でも、さらには動物細胞を用いてものを作っても、培養してから生産されたものが最終的に仕上がる素精製まで非常に多数の工程がある。この工程、すなわちステップが多くなればなるほどコストが掛かる。いかに少ないステップでたくさん生産するか、これが重要な点となる。大腸菌は生産自体、たくさんできるが、リフォールディング等の後段のステップの効率が悪いと全然割に合わない。植物体もそうである。後段のダウンストリームプロセスの効率がどうしたら上がるのかが、大きな課題である。畑にまいておいて沢山できても、その先にコストがかかる点が問題となる。一方、酵母や動物細胞に生産させると培地中に分泌生産が可能となる。分泌されると非常に精製工程が簡単になり安く生産できる。現状だと大腸菌でも数グラム/リットル以上、酵母では大体最大 10 グラム～15 グラム/リットルのタンパク質が生産可能である。CHO 細胞でも抗体だと、10 グラム/リットルのタンパク質が生産できる。酵母の場合は、実はプロテアーゼ問題があり、分泌したタンパクが培養中に分解していく。高濃度で沢山つくればつくるほど、この分泌物の分解をどうやって止めるかということが技術的な問題になってくる(図 4-4-6-2)。

医薬産業政策研究所の「製薬産業の将来像」に、日本の投資はここにウエイトが低いということが示されている。すなわち、さまざまな標的分子の同定から、最終的に医薬品が上市するまで、低分子の化合物医薬品の場合は、その間の標的分子の同定からリード探索、最適化のプロセス、バイオ医薬品の場合はタンパク質や抗体の調製のプロセスにウエイトが低い、この後、前臨床へと受け継がれていく。このバイオ医薬品の調製の部分がとても大事なところである、と私も考えており、この部分を強化して一気通貫でものつくるを行なうことが大事な点だと思う(図 4-4-6-3)。

では、ものづくりに対してどのような俯瞰があるのか。最初の基礎シーズから始まり、最後の製造・そして医薬品の上市販売に至るまでに“パッ”と行くように考えられがちだが、生産プロセスの構築については、非常にたくさんの技術的な集積が必要である。実は再生医療については、経済産業省において、このような細胞から治療に至る技術俯瞰図が作られているが、バイオ医薬については製造を見据えた形での俯瞰図が作成されていない。この図は私のほうで勝手につくった図であるが、ここに示されるように、バ

イオ医薬品は、基礎シーズから始まり、認可の下りる適切な宿主、その後も宿主に合わせた様々な修飾、高生産株作成、その制御、高濃度培養などの技術開発が必要である。そこから始まって多数の製造技術が集積されて、高度な製造技術になる。さらに、でき上がった生産技術に対して、さまざまなライセンスや生産性向上やレギュレーション（規制）等もかかってきて、製造方法が確立して、初めて臨床へ持っていける。非常にたくさんの高度技術の集積が、実際のバイオ医薬品生産の確立には必要である(図 4-4-6-4)。

よく使われている宿主も限られている。4 割ぐらいが大腸菌、3 割ぐらいが CHO 細胞（チャイニーズハムスターの卵巣由来細胞）、2 割ぐらいが酵母である。今酵母の割合が徐々に徐々に減ってきている。どうしても難しいタンパク質で分子量の大きなものになると動物細胞を宿主として用いて、ということになっている。現在、我が国において承認された医薬品では、大腸菌に次いで CHO 細胞が多く、動物細胞や大腸菌でつくるということが主流になってきている(図 4-4-6-5)。

大きな問題は、「既に実用化されている」＝「技術が完成されていてすぐにできる」、という誤解を受けることにある。実は、単純なタンパク質を作らせるだけでも、大腸菌、酵母で簡単に生産できるわけではない。大腸菌で IPTG 誘導を用いて誘導生産でたくさん蛋白質をつくらせることが可能です、といったように実験室で用いられるキットには書いてある。しかし、産業レベルで同じように作らせようとすると現在の実験室で用いられているプロトコールや方法では全然対応できない。試験管レベルではなく、産業レベルでどうやって沢山作らせるかということは、実は結構大きな問題である。現在の動物細胞での分泌生産はさらに問題がある。グラム/リットルの生産実績は沢山あるが、それに対する株の構築、生産系の構築の試行錯誤がまだまだ大変必要とされている。同じベクターを同じ細胞株に導入しても同じ生産株ができるのではない。細胞構築で得られた細胞の性能もばらばらで、高生産株を選抜する必要がある。更に、試行錯誤の製造条件、培養方法、株によって得られる特性も違う。このグラム/リットルの生産レベルまで到達しない細胞、培養方法も多い。何故こういうことが起こっているかというと、科学的な基盤解明がなされていない、すなわちものをつくっている生物をどうやって解析し、たくさんつくらせるように改造するにはどうしたらよいか、ということがまだ十分に技術的に完成されていないからである（図 4-4-6-6）。

我が国の個々の要素技術は優れているが、パッケージされて一体になっていないという問題点がある。これはどうしても一企業の開発では確実に限界がある。最初の宿主をつくるところから、最後に製造して、実際に安全保証する、製造となると廃水、環境処理も必要である。そういうところまで一気通貫で行ない、プロセスを開発することは非常に重要である。しかし、パーツパーツの開発は個々の企業ではされているが、融合した実証プラットフォームという形での開発が非常に少ない。ユーザーとなる製薬企業としては、こういうプラットフォーム化して実証したという点も含めて、実プロセスとしてユーザー側に提案(商品)を持ってきてもらいたい、ということが、はっきり言って製造現場のリクエストになる（図 4-4-6-7）。

そこで、経済産業省さんと個別化医療に向けた次世代医薬品創出基盤技術開発ということで、国際基準に適合した次世代抗体医薬等の製造技術プロジェクトを始めている。これは企業が中心になって、大学・機関も参加して、パーツパーツでの優れた開発を結

集してやって、株構築をして培養するところ、培養液を精製して原薬とする下流のプロセス、それを統括する品質管理を縫合するような形でプラットフォーム化して研究開発を行なう。「プラットフォーム化」、すなわち、誰にでもうまく使えていけるようにしようということである（図 4-4-6-8）。

このプロジェクトはちょうど始まったところで、平成 25 年度 9 月に技術研究組合として認可を頂いたばかりである。ここに記載しているような 24 企業、2 団体、1 独法、2 大学からなり、バイオ医薬品生産の上流プロセスから下流プロセス、それに対する品質保証､全体を合わせたようなプラットフォーム化ということで研究開発を行っており、細胞、培養、分離精製、品質の観点からの四つを束ねるような形で現在進行している(図 4-4-6-9)。

これらの企業は、個別それぞれに優れた要素技術のシーズはある訳で、うちの細胞はよく発現する、うちの培養装置では上手くいく、うちのプロテイン A はよく分離精製ができるといったように､個々それぞれには優れているが､上下プロセスが合体した形で、検討されていないのが現状である。それをまとめて、実際に全体をプラットフォーム化して一気通貫で検討することにより、実は上流プロセスの問題が下流で解決できない事だったり、下流プロセスの問題が上流で解決できなかったりする事が分かってくる。この経産省の事業は、各企業で開発されたもの、企業のやっていること、すなわち企業がお金を出してまでやりたいことをまとめてサポートし、束ねて企業に共通の基盤問題解決をはかるということであり、これらを束ねるような形で実証しようということである(図 4-4-6-10)。

最終的には、これらの要素開発を集め、神戸大学の統合拠点において神戸統合サイトという形にで、実際に GMP のレギュレーションに合致するような形で技術検証しようということである。残念ながら、これらの技術開発を支えるようなサイエンスベースのもっとずっと基礎的な研究開発はこの中には入っていない。そういう意味では、もっと基礎的な生産に関わるサイエンスの研究も必須である。この部分を JST に是非行って欲しいと私は願っている（図 4-4-6-11）。

例えば、タンパク質も 1 アミノ酸違うと物性がどんどんと変わってくる。ということは、1 アミノ酸が変わると大腸菌で生産可能だったり、あまり生産しなかったりする。どうしたらいいか、どうしたらたくさんできるようなアミノ酸配列になるのか。はっきり判っているようで判っていない。今、株化細胞を生産に使っている。様々な細胞株が使われて、同じ CHO 細胞株といっても染色体の数の分布もバラバラである。しかもシングルクローンを取ってきても、培養している間に染色体の数も性質もばらばらになってくる。こういう培養細胞株からいかに良い細胞を選択・構築するにはどうしたら良いのか。これは細胞株＝生物そのものの再設計が必要になる。もちろん医薬品とするタンパク質には糖鎖が修飾される。糖タンパク質なので、糖鎖を含めた分子多様性が存在する。端が変わってみたり、ちぎれたり、修飾されたり、そういう多様なものをどうやって制御するか、これも判っていない。またそこに先ほどお話があったような抗体と化合物の複合体をどうやってつくるか。新しいフォーマットをどうやってつくるか、微生物発現系をどうするか、そのような製造技術の技術開発が一緒に一体となって開発される必要があるが、現在は十分に研究されているとは言えない（図 4-4-6-12)。

少しだけだが、どのような技術条件が必要かということについて述べる。一つは、出口を見据えた研究開発である。周辺企業にバトンタッチできるための、また実際に製薬企業が使えるような、基盤的な目的がある基礎研究が必要で、最終的に GMP に対応できないものは難しいということがあると思う。それから、息長くできる必要がある。非常に高度な技術の集積なので、長くかかる。すぐに結果が出ない。国の研究は 5 年といったら 5 年、2 年で例えば中間報告、3 年で結果となると思う。もっと長期スパンの国の長いサポートが必要である。それから、個々の要素技術だけでなく、融合技術開発が必要だと思う。幾つかの拠点において軸をしっかりしながら、必要なプレーヤーをそのたびに集めてやる必要がある。すなわち、軸を通してやる必要があるのではないかと思う。それから、企業での開発はどうしても近視眼的になる。企業の方にお話しすると「今日うちの 1 グラムが 5 グラムになるのならその技術を持ってきてください」と言われる。「いやいや、1 が 5 になるためには、このタンパクの物性を応用基礎的に調べて、それに対してどう安定しているか調べていく。それに合う宿主はどうなっているかということを一つ一つ調べたらできる」と言うと。「いや、1 が 5 になってくれるのなら、うちの上を説得してお金ができるが、そうでない開発にお金を出すのは難しい」と。これはやはり大元のサイエンスベースのエンジニアリングを固める必要がある。そういう意味では基礎の研究者の関心を高める必要があると思う(図 4-4-6-13)。

幾つかの問題点として挙げられる一つは、動物細胞の抜本的な改良が必要である。また、微生物については分泌可能な宿主も必要であるし、低分子発現系との組み合わせ。それから先ほどちょっと出たが、抗体・ドラッグ複合体をどのようにつくるのか、この答えは十分出ていない。こういうものや複雑な構造体、天然物、アミノ酸でないものをどうやってつくるかということが課題である。このような技術融合を早く、最初の段階からどんどんと進めてやる必要があると考えている。また、小さな系でつくるだけでは駄目である。小さな系でつくって試験管レベルで技術ができるだけでなく、大きなリアクター、大量につくったものが必ず同じ品質で均一にいつもできる技術を開発する必要がある。動物細胞でも他のものづくりでも同じである。このあたりについては、本日配布の日本生物工学会 2013 年 9 月号に記載した記事にて、私が考える CHO 細胞に対して、動物細胞の改善、改良はどういう点が必要か、どういうサイエンティストな基盤が必要かということを記載した。このあたりの研究は細胞の改造につながってくる。すなわち、新しくゲノムから作り直すような形の研究となる。実はこのようなことは世界中で、今激しい競争がまさに始まっている。ちょっと言い忘れたが、目的基礎研究は、役立つことを目指した基礎研究ということで、企業の方が考えておられる基礎研究は多分、目的基礎研究である。アカデミアが考えている応用研究は恐らく目的基礎研究だと思う。そこにギャップがかなりあるのではないかといつも思っている（図 4-4-6-14)。

あと大事なことは技術教育の必要性である。国内、アジア圏。やはり自分のところでやるだけではなく海外を技術的に指導するといった教育プログラムの整備も必要なのではないかと思う。インドの国際学会、アジアバイオテクノロジー学会にちょうど行ってきたが、アメリカのプロフェッサーも一緒であった。アメリカのプロフェッサーに学会後、今からどこに行くのかと聞くと、実はまず Dr.Reddy's Laboratories Ltd（注：インドで 2 番目に大きなジェネリック医薬品メーカー)に行って教育をしてくると。その後、

アメリカの自分の大学にドクターコースを取りに来たい学生がいるから、それをセレクションしてくる。さらに、希望者を集めたバイオ薬品生産の教育プログラムを今から 2 日間してから帰ると。これは大変重要なことだと思う。

プロダクションサイエンスということで最後に少し述べさせて頂く。創薬の開発においては、基盤領域として、いろいろなヒトに対するサイエンスがあった上に創薬のシーズ、メカニズムの解明、診断薬のシーズが立っている。プロダクションについても生産系をつくるということに関しても、さまざまな基盤的なサイエンスの上にきちんと細胞をつくったり、培養系を確立したり、品質を管理したり、合成反応をしたりしていく、そういうことが必要なのではないかと思う。もちろん勘と経験が要らないとは言わないが、勘と経験だけではなく、科学技術に基づいたものつくりの方法を整備して、皆さんのお役に立てる必要があるのではないかといつも願っている（図 4-4-6-15）。

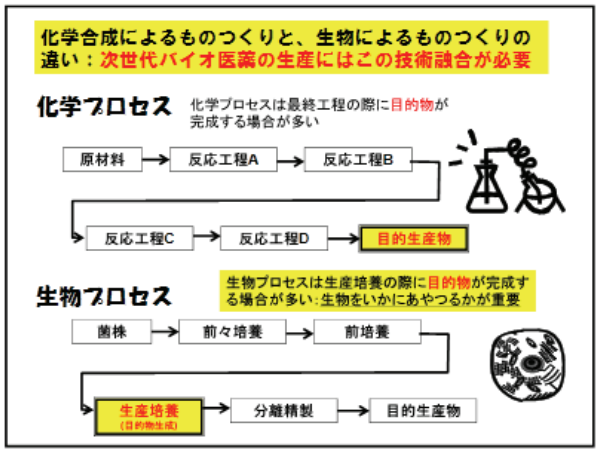


図 4-4-6-1

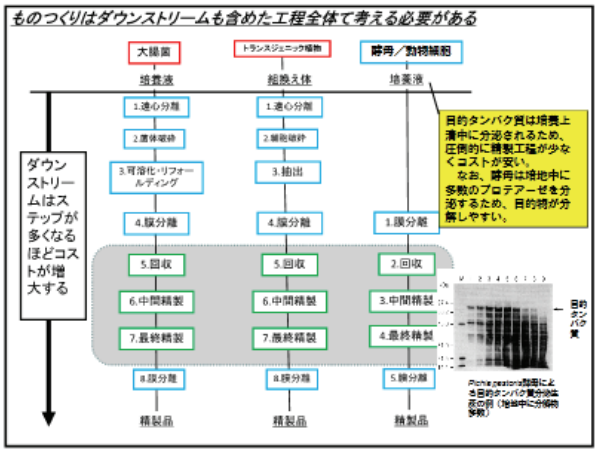


図 4-4-6-2

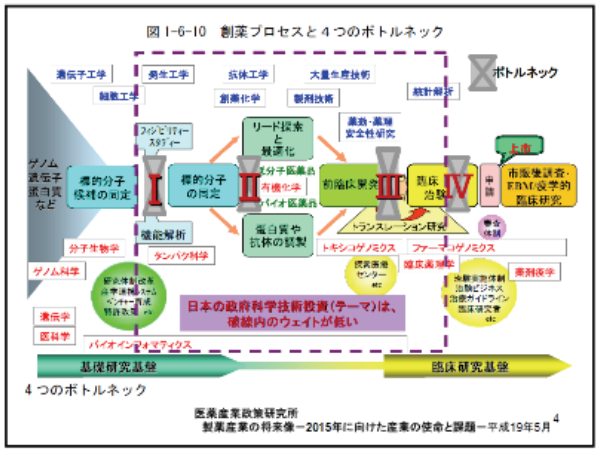


図 4-4-6-3

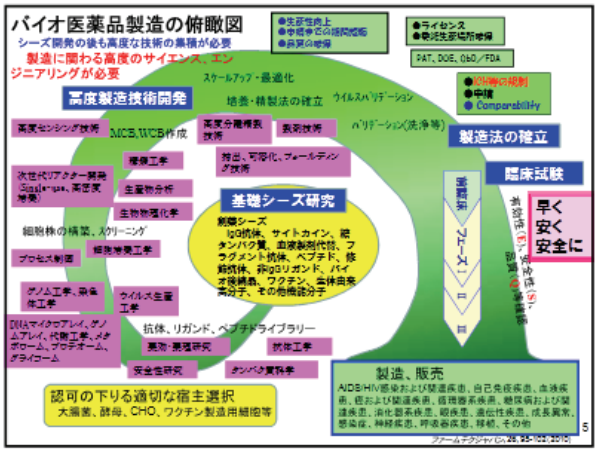
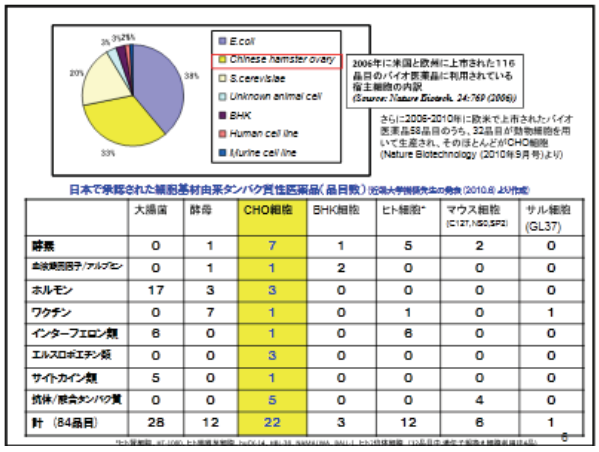


図 4-4-6-4



	大腸菌	酵母	CHO細胞	BHK細胞	ヒト細胞*	マウス細胞 (C127,NSO,SP2)	サル細胞 (GL37)
酵素	0	1	7	1	5	2	0
血液凝固因子/アルブミン	0	1	1	2	0	0	0
ホルモン	17	3	3	0	0	0	0
ワクチン	0	7	1	0	1	0	1
インターフェロン類	6	0	1	0	6	0	0
エルスロポエチン類	0	0	3	0	0	0	0
サイトカイン類	5	0	1	0	0	0	0
抗体/融合タンパク質	0	0	5	0	0	4	0
計 (84品目)	28	12	22	3	12	6	1

図 4-4-6-5

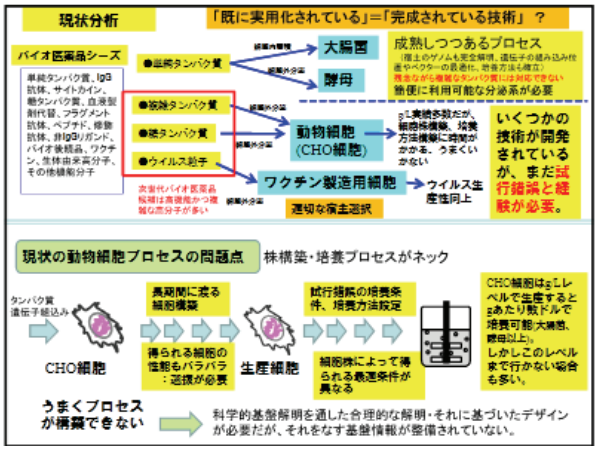


図 4-4-6-6

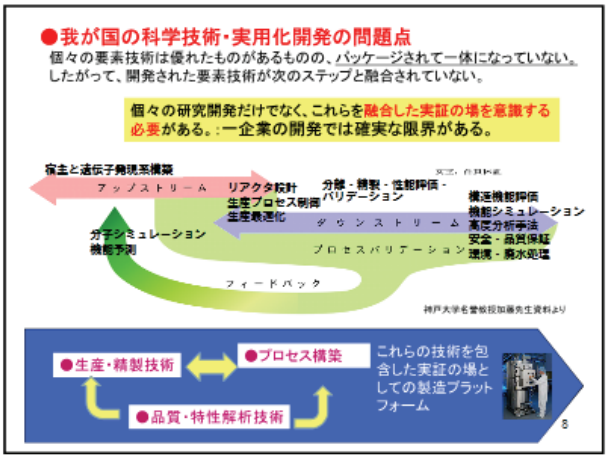


図 4-4-6-7

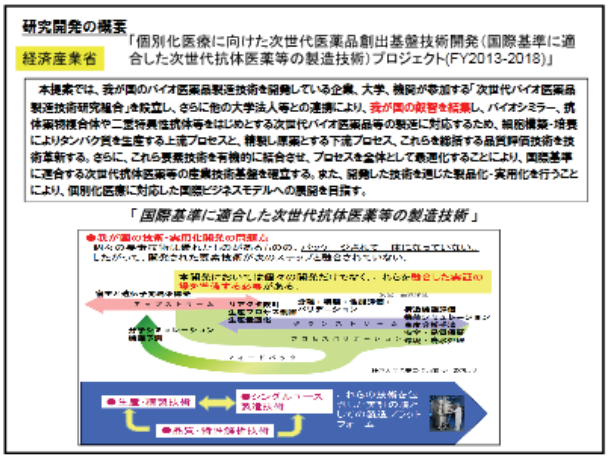


図 4-4-6-8

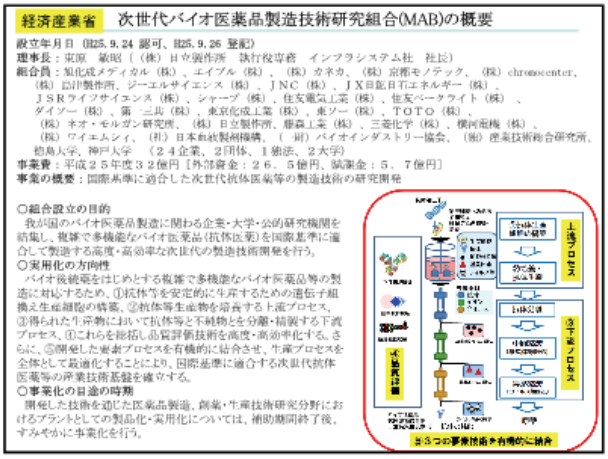


図 4-4-6-9

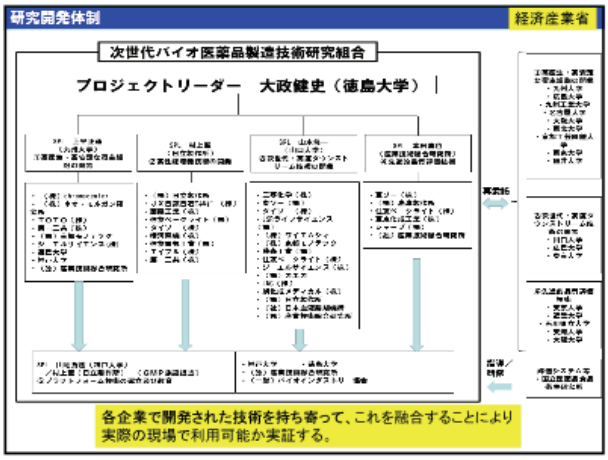


図 4-4-6-10

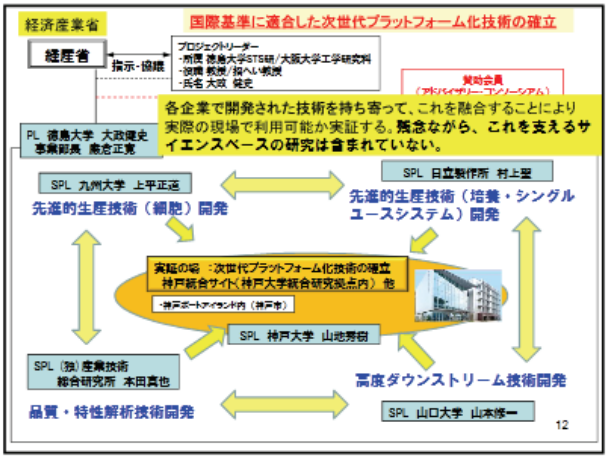


図 4-4-6-11

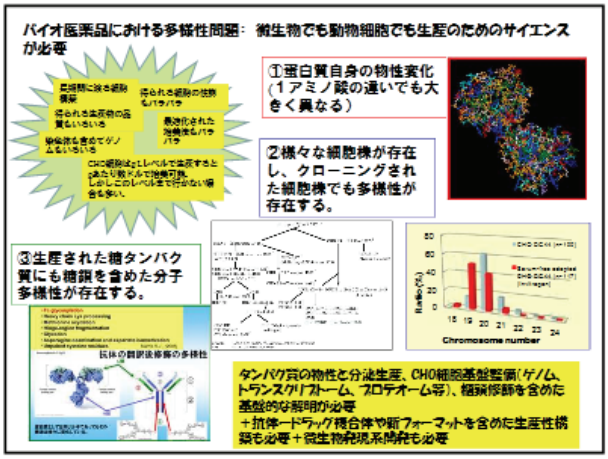


図 4-4-6-12

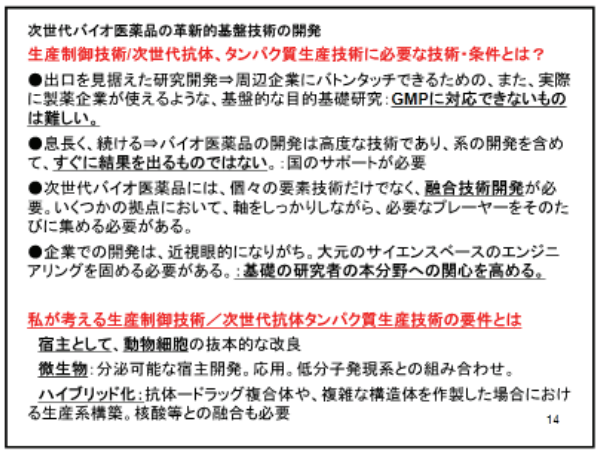


図 4-4-6-13

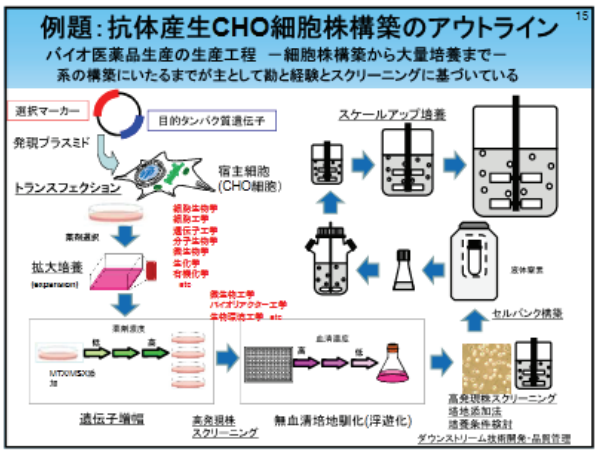


図 4-4-6-14

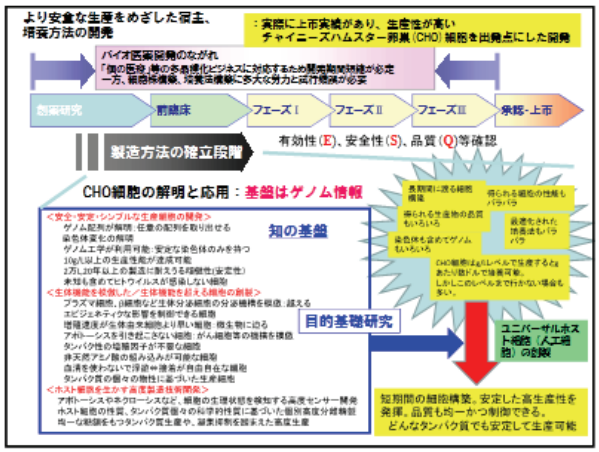


図 4-4-6-15

（質疑応答）

（**関根先生**）：タンパク合成系がこんなに難しいものだとはびっくりしたが、国内でセルフ系のタンパク合成系は 5～6 カ所でやっているが、その人たちの合成技術と、今の動物、微生物からの培養技術にはどのようなギャップがあるのか。

（**大政先生**）：まず大きな違いの一つは、動物、微生物からの培養技術では、大量なスケールで生産できる点がある。それから、翻訳後修飾が十分に可能である。三つ目はコストである。無細胞合成系のコストは細胞培養に比べて、全然太刀打ちできない。例えば CHO 細胞に、動物細胞に糖蛋白質をつくらせると非常にコストが高いという誤解があると思うが、実際にはグラム当たり数ドルぐらいで培養は終わってしまう。それは現在結構な高濃度で生産できるようになったからである。グラムを数ドルで、しかも 1 万リットル、1 万 5,000 リットル培養できる。そうすると相当の量が取れる。米国 Genentech 社の一番大きな抗体医薬だと、プラントで、1 年間にキログラムではなくて 1,000 キロ

グラム単位でものを作っている。これに耐え得るような製造方法というレベルに、残念ながら試験管合成、セルフ系のタンパク合成系は達していない。もちろん、スクリーニングには使える。では、それを沢山作りたい、どうしたらいいかというところが難しいということになる。

（**松田先生**）：日本で抗体医薬や ADC が圧倒的に遅れた原因について、先生は何が問題だと考えているか。

（**大政先生**）：一つは、今日少し述べたが、長くサポートしなかったという事があると思う。中外製薬、協和発酵キリンの方に聞くと、なかなか結果がすぐに出ず、研究開発を止めようと何度も思ったけれども、やはりエリスロポリチンなどで上がっていた収益を回せるから、ずっと継続して続けられ、最終的に成功したと思うと仰っている。ほかの製薬会社さんは抗体医薬の生産はみんな止めてしまった。本日、アステラスさんも来られているが、武田薬品工業さんも現在、中途採用して、もう一回人を集めなおしている。これは結局のところ長く続けなかったのだろうと。これは JST さんを含めて日本政府がサポートすべきことで、やはり拠点で長く続けることが必要なのではないかと私は思っている。

（**藤井先生**）：今の抗体医薬は CHO 細胞でつくっている。私たちは，組み換えタンパク質の作製するとき，まず大腸菌、つぎに酵母そして動物細胞の順番に試すがが、抗体が CHO 細胞で作製しなければいけない大きな理由がそこにはあったのか。

（**大政先生**）：結局、糖鎖の問題がある。酵母でも糖鎖は修飾されが、正しい位置についていなかったり、非常に量が少なかったりするといった課題がある。ここは非常に難しい問題である。

（**藤井先生**）：結局それで CHO 細胞での作製ということになったのか。

（**大政先生**）:そういうことになる。特に製薬企業さんの製造は保守的（コンサバティブ）なので、違う宿主、全く新しい生産系をやったときに規制（レギュレーション）を満たすのか、それはものすごく難しいと思う。

（**白井先生**）：大変面白いお話ばかりだった。途中で言及されていたように、私としては抗体創薬の上流をほぼやっていて、1 アミノ酸を変位させたときに下流でどうなるのかということに大変興味がある。例えば CDR grafting(ヒト化)をするにしても、ヒト化をするだけではなくて、実際に物性を少しよくしようとする。そうすると、あまり回数を入れると保全性の懸念とか、いろいろと考えるわけだが、実際にそういう基礎研究ができないということだが、ノバルティスさんなどはやはりそういうことをやるだけの部隊が 20 人ぐらいいるとかいう話も developer ability 評価のときに聞いている。やはり進めないとは思いるが、何の障害が出るのか、それを乗り越えるにはどうしたら良いのか。

（**大政先生**）：一つは、日本の製薬会社さんは人材が足りていない。アメリカではどうなっているかというと、製造の場合、会社内でのセクション間異動はあまりなくて、A 社の製造担当、たとえば培養担当が B 社に行って出世する。B 社が C 社、C 社が D 社と出世するので、技術的な垣根が会社間で低く、オープンな開発になっている。逆に言えば、担当部署が異なる間、セクションの壁を取り払うということはあまりやられていない、たとえば培養担当が精製をしたり、細胞開発をしたりはしない。日本はそのような面で良さがある。たとえば、細胞担当の上流の人が下流の精製のこともやり、下流のこ

とも上流の人がやるということがある。つまり、もっと人事交流をして、このような拠点をつくって、さまざまに相互のことを知るということが一番大事なのではないかと。強制的に融合させる必要があると思う。

（**白井先生**）：企業のサイズもあるし、やはり国のヘルプも必要なのかなとは思う。

（**大政先生**）：先ほどの技術研究組合に製薬会社さんは 1 社しか入ってなかったと思うが、入れていない。1 社が入ると、他の会社に使われたくないとか、やりたくないとかがあるので、これはわざとそのようにしている。他の会社にもオープンに使ってもらってもいいというところだけ入れて、あとは実はアドバイザリーという形の組織にしてある。

多分会社の製造担当の方はいろいろな会社で使えて、ロイヤルティーフリーで、しかも使いやすくて、しかしうちだけにあってほしいとか、すごく矛盾したことをおっしゃっていて難しいと思う。だから国として、プラットフォーム化して整備したものを各社さんに提供できる形で、各社のご意見を聞いてアドバイスを得てつくっていく。つくったプラットフォームをまた各社に提供して戻してやるという形がいいのではないかと。プレーヤーとして製薬会社がダイレクトに参画すると、やはりなかなか上層部を説得できない、上層部の人は、ではうちの会社に対するコントリビューションは何かということを非常に厳しくおっしゃると、私はここまでの経験で感じている。

４－５．セッションⅣ　次世代医薬拠点（核酸医薬）

４－５－１．分子設計技術／人工核酸デザイン技術
＜松田彰　教授：北海道大学大学院薬学研究院創薬科学部門創薬化学分野＞

核酸化学の歴史は長いので私が全体像をかいつまんでお話しします。低分子創薬の標的はだんだん少なくなってきているという話をよく聞きますが、核酸創薬の標的はどんどん増える一方です。PHANTOM コンソーシアムが 2005 年に、ヒトゲノム全体の 70%以上は転写されているが、2%以下ぐらいしか翻訳されていないことを報告した。さらに、2012 年の ENCODE コンソーシアムの報告では、少なくともヒトゲノム全体の 80%が転写され、大量の non-coding RNAs(ncRNAs)の存在が明らかになった（図 4-5-1-1）。

図 4-5-1-2 がその模式図であるが、遺伝子部分だけでなく遺伝子と遺伝子の間からたくさんの ncRNAs（黄色矢印）が転写されている。さらに、逆向き（アンチセンス向き）の ncRNA として natural antisense transcript(NAT)が転写生成物として発見された。このように多くの ncRNAs は遺伝子発現調節に関与していることが明らかになってきたおり、これらも核酸創薬の標的となる。

核酸による細胞機能調節法は数多く知られている（図 4-5-1-4）。例えば核中の二本鎖 DNA に対して三本鎖を形成するアンチジーン法があり、mRNA を標的とするより分子数が少ないので低濃度のアンチジーン分子で効果を示すと考えられているが、まだあまりうまくいっていない。二本鎖 DNA には転写因子が結合して転写調節をしているが、同じ配列を持った短鎖のデコイ分子でこの転写因子をトラップするデコイ法も知られている。細胞機能調整法として一番進んでいるのは、DNA から転写されてできるメッセンジャーRNA（mRNA）に対する方法である。mRNA を sense 鎖とすると、それに対する相補鎖（antisense 鎖）をワトソンークリック型の水素結合を介して sense 鎖に結合させ翻訳を阻害するアンチセンス法である。

一方、RNA 干渉法（RNAi）は標的 mRNA と同じ配列（完全相補的配列）を持つ二本鎖 RNA（siRNA）を外部から投与するが、細胞内の RISC 蛋白上で mRNA と結合しそれを切断する方法で、蛋白質-RNA 複合体を形成するために一般的には酵素的に極めて不安定な RNA が安定化されリサイクルするので低濃度（nMーpM）で活性を現す。ベクターとして投与される shRNA（ショートヘアピン RNA）も細胞内で代謝酵素による活性化を受けて siRNA として効果を示す。mRNA と一部ミスマッチ配列を持つ miRNA（マイクロ RNA）は、標的 mRNA を直接切断はしないが翻訳抑制を起こす。多くのがんで miRNA の異常が観察され、低下している場合は外部からの補充療法が、また、過剰の場合は、一本鎖核酸によるアンチ-miRNA（アンチセンス）による治療が可能になる。mRNA を切断する活性を持つ核酸酵素、リボザイムはヌクレアーゼ抵抗性を十分に付与できれば治療薬の可能性が出てくる。タンパク質から低分子化合物までの「分子の形」を認識するアプタマー（aptamer）（核酸抗体とも呼ばれる）は、加齢性黄斑変性症治療薬（血管新生因子である VEGF に対するアプタマー、マキュジェン）として我が国でも認可されている。一方、エンドソームに発現している Toll-like receptors（TLRs）に核酸を結合させることにより、自然免疫を介した免疫増強をするという方法も知られ

ている（図 4-5-1-4）。このように核酸による細胞機能調節法は多彩であり、ncRNAs も標的になることが知られるにつれて低分子化合物では治療が困難な病気（例えば、遺伝病、精神病など）に対しても治療可能性が広がっている。

一般的に核酸医薬に求められている諸性質としては、1）細胞内外に豊富に存在するヌクレアーゼに対する抵抗性が非常に重要である。細胞質には蛋白合成の場であるリボソーム（ほとんどがリボソーマル RNA からなる）が存在するとともに mRNA も豊富である。不必要になった核酸を直に分解しないと細胞内に張り巡らされた自然免疫ネットワークに感知され自然免疫が活性化するので、ヌクレアーゼによる分解が起きる。しかし、核酸医薬は外部から投与するので細胞内でヌクレアーゼにより分解されると活性が消失する。2）核酸医薬のほとんどは静脈注射されるが、血中滞留性が低い場合には腎臓を介して尿から放出される。従って、ある程度の脂溶性向上や PEG（ポリエチレングリコール）化などにより血中滞留性をあげないと標的臓器に分布しない。3）核酸医薬が一番不得意なのは、組織・細胞標的化である。現状では肝臓以外の臓器への標的化はあまりうまくいっていないが、DDS（ドラッグデリバリーシステム）が解決すべき仕事でもある。4）先述した自然免疫の活性化は off-target 効果になるので、それを主目的にする場合を除いて回避しなければならない。5）核酸医薬は主にエンドサイトーシスで取り込まれるが、リソソームに移行する前にエンドソームから細胞質へ効果的な脱出をすることが重要である。6）最後に細胞質や核中に入った核酸医薬は標的と熱的に安定な複合体を形成する必要がある（図 4-5-1-5）。

それでは現在最も活発に展開されている核酸医薬についてやや詳しく述べる。最初にアンチセンス法には、mRNA に対して DNA 型オリゴヌクレオチドを結合させるとRNase H が標的 mRNA を切断する RNase H-mediated の方法と、標的 mRNA と強固な二本鎖を形成させスプライシング部位にまたがるように結合させてスプライス阻害をしたり、リボソームの結合を阻害する Steric-blocking という方法がある（図 4-5-1-6）。

図 4-5-1-7 に今年の 1 月にアメリカで認可された家族性高コレステロール血症の antisense 薬、Mipomersen の配列を示した。ISIS 社が考案したキメラ gapmers というテクノロジーを使用している。20mer の一本鎖だが、両端 5mer が wing と呼ばれていて、ヌクレアーゼ抵抗性の化学修飾を施し、中央の gap 部分（ここの部分は DNA でないと相手の RNA 鎖は RNase H により切断されない）DNA で構成される。しかし、天然の DNA のままではエンドヌクレアーゼで加水分解されるので、すべてホスホルチオエート体にしている。さらに配列中には C（シトシン）が一つもなく、すべて M（5-メチルシトシン）に置換している（図 4-5-1-7）。CpG 配列があると、TLR9 に引っ掛かるので、念のためにすべての C をメチル化してある。このアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）はアメリでは認可されたが、ヨーロッパでは肝毒性が強過ぎるという理由で拒絶された。ヌクレアーゼ抵抗性にするためや脂溶性を上げるためにホスホルチオエート体を全体に使わなければいけないということが問題である。一方、Steric-blocking 法で今一番進んでいるのが、Duchenne 型の筋ジストロフィーに対する Exon-skipping 型の ASO である。このような方法を使って、遺伝病の治療までが可能になりつつあることが非常に大きな進展である。今このような核酸医薬を開発している欧米のベンチャーは、ブロックバスターを狙っているわけではなくて、むしろマイナーな病気を狙って何

とかそこで認可させようと頑張っている。（図 4-5-1-8）。

さて、RNAi についてだが、一番有名なのは、short interfering RNA（siRNA）である。siRNA は標的 mRNA と同じ配列で、両 5’末端に 2 ヌクレオチドのオーバーハングを持つ 19 から 20 数 mer 程度の二本鎖 RNA で、トランスフェクション試薬と混ぜて培養細胞に投与する。細胞内では RISC 蛋白に結合し、mRNA のオープンリーデングフレーム（ORF、蛋白になる部分）に結合し切断しリサイクルする。それに対してマイクロ RNA（miRNA、一般的には内在性）は標的 mRNA に対して一部ミスマッチ部分がある。この場合は ORF の 3’-側に結合して翻訳抑制を起こす（図 4-5-1-9）。siRNA は当初、Alnylam 社が 21mer 程度の二本鎖で特許を取得したので、他社はこの特許を回避するような種々の工夫をしている。ダイサーで切断されるようなもっと長い二本鎖は Dicerna という会社が特許化し、asymmetric shorter-duplex siRNA はボストンの BioMolecular Therapeutics 社が、アンチセンス医薬大手の ISIS 社は一本鎖で十分だと見ている。日本では Bonac 社がこのような長いダンベル型の核酸を開発している。このように構造を変えることによりベンチャーが一つできるという非常に面白い領域でもある（図 4-5-1-10）。

一方、200nt 以上の長さの non-coding RNA を便宜上 long non-coding RNA（lncRNA）と呼んでいる。細胞内に 1 万から 2 万個くらいあると見積もられているが、普段は低発現で不安定でノイズだと思われていた。生物種間の配列相同性が低いので、意味のある配列かどうかなかなか分からなかった。Cap 構造は持つけれども poly A 部分がないものがあるとか、いろいろなことがありまだ定義が定まっていない（図 4-5-1-11）が塩基配列ではなく lncRNA の形が重要であると考えられている。図 4-5-1-12 に一例を示すが、EZH2 はクロマチン中リジンのメチル化酵素であり、エピジェネティックで重要な役割を持つ。しかし、EZH2 はクロマチンのリジン部分に直接結合できないが、赤で示した lncRNA（Hotair）は DNA と EZH2 の両方に結合して EZH2 をメチル化されるべきリジンのそばに接近させる働きを持つと考えられている。図 4-5-1-13 に他の例を示したが時間の関係上省略する。

Antisense 法にしろ、RNAi 法にしろ、一般的にはタンパク質の発現を抑制する方向に働く。しかし、抑制的に働いている蛋白発現を抑制すると今度は活性化の方向に働く。先ほど少し話した natural antisense transcript (NAT)には 2 種類あり、NAT が mRNA と二本鎖を形成すると mRNA を安定化する場合と不活性化する場合が知られている。そこに NAT に対するキメラ gapmer 型の antisense 分子を加えると RNase H が NAT を切断する。この時、NAT で安定化されている mRNA は NAT の切断により不安定化され、NAT で不活性化されている mRNA は翻訳方向に働き活性化される。このように両方向に作用を調節することが可能になる（図 4-5-1-14、図 4-5-1-15）。

最後に毒性について述べる。エンドソーム内に発現している TLRs や、細胞質中にある外来性核酸感知ネットワークに外来性核酸（核酸医薬）が検知されると interferon response が出る。例えば TLR7 や 8 に対して U（ウラシル）や G（グアニン）が豊富な配列が結合するとこの信号が出る（図 4-5-1-16）。しかしそれを抑える工夫はもう既にされている。メチル化がキーワードになる（図 4-5-1-17）。例えば、リボソーム RNA（rRNA）は細胞の中で一番多い RNA だが、一部糖部 2'-O-メチル化されている。従っ

て、糖部 2'-O-メチル化をすると、先に述べた TLR7 または 8 に対する結合を回避できる（図 4-5-18）。さらに、transfer RNA（tRNA）もたくさん転写後修飾されているので、そのような修飾体を導入すると自然免疫活性化を回避することができる（図 4-5-1-17）。

今現実的に in vivo で使える核酸誘導体はそんなに多いわけではない。我々は 4’-thio-2’-O メチルヌクレオチドを開発しているし、小比賀先生のグループは BNA を開発している（図 4-5-1-19）。我々が開発している 4’-thio-2’-O メチルヌクレオチドを含む RNA はヌクレアーゼ抵抗性非常に高い（図 4-5-1-20）。それらを含むヒトトロンビンアプタマー、siRNA、アンチ miRNA は in vivo でもかなりよく効いているということまで明らかにしている（図 4-5-1-21）。

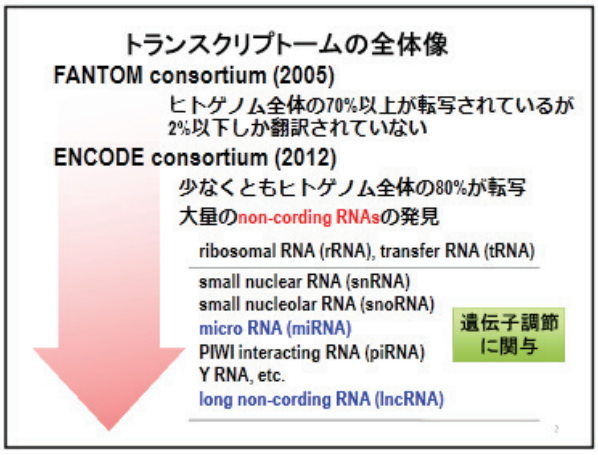


図 4-5-1-1

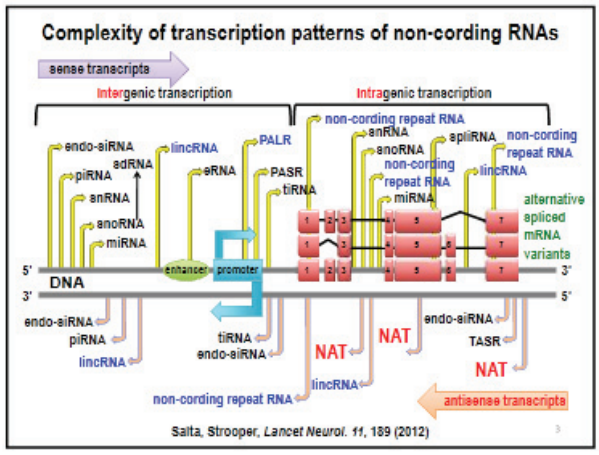


図 4-5-1-2

Non-cording RNA species		S: sense, A: antisense
short ncRNA		origin
miRNAs	micro RNA	S, intergenic or intronic
endo-siRNAs	endogenous short interacting RNAs	S or AS, intergenic or exonic
piRNAs	PIWI interacting RNAs	S or AS, intergenic
PASRs	promoter-associated short RNAs	S, intergenic (promoter)
TASRs	termini-associated short RNAs	AS, intergenic (3'-UTR)
snoRNAs	small nucleolar RNAs	S, intergenic or intronic
snRNAs	small nuclear RNAs	S, intergenic or intronic
tiRNAs	transcription initiation RNAs	S or AS, intergenic (5'-UTR)
spliRNAs	splice junction-associated RNAs	S, exonic
long ncRNA (lncRNA)		
lincRNA	intergenic non-cording RNAs	S or AS, intergenic
NATs	natural antisense transcripts	AS, exonic or intergenic
RNA expansion repeats		S or AS, exonic or intronic
ENORs	expressed non-cording regions	S or AS, intergenic
eRNAs	enhancer RNAs	S, intergenic (enhancer)
PALRs	promoter-associated long RNAs	S, promoter + 1st exon

図 4-5-1-3

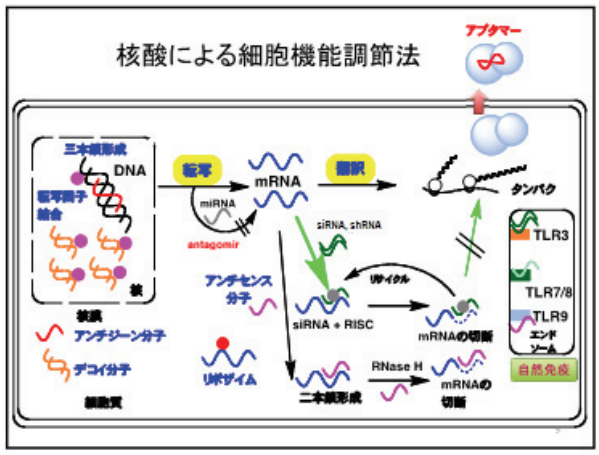


図 4-5-1-4

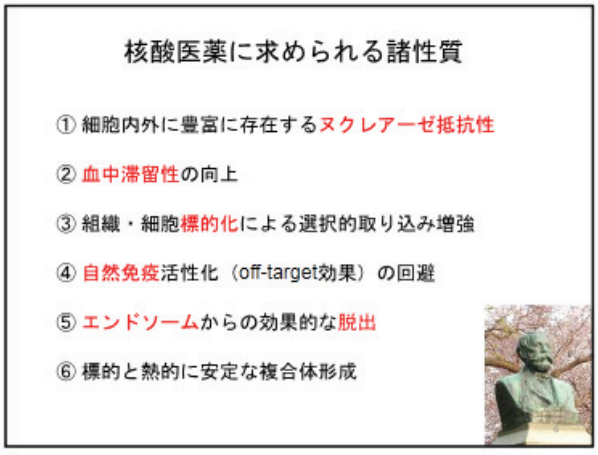


図 4-5-1-5

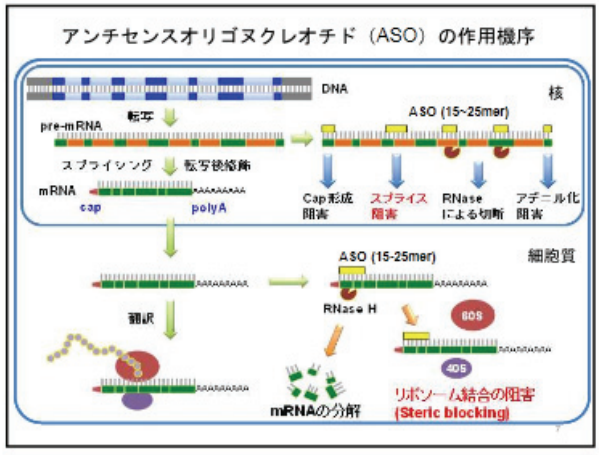


図 4-5-1-6

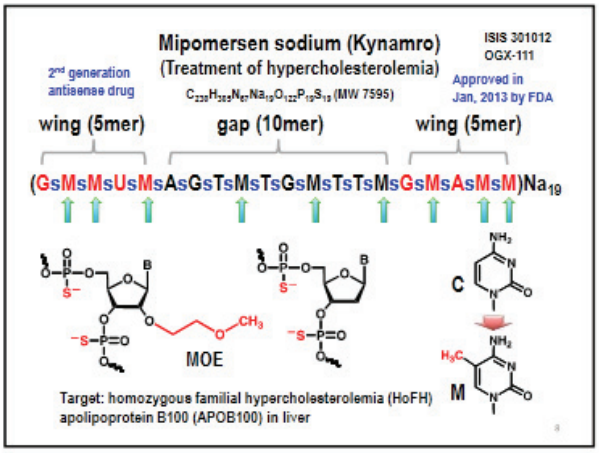


図 4-5-1-7

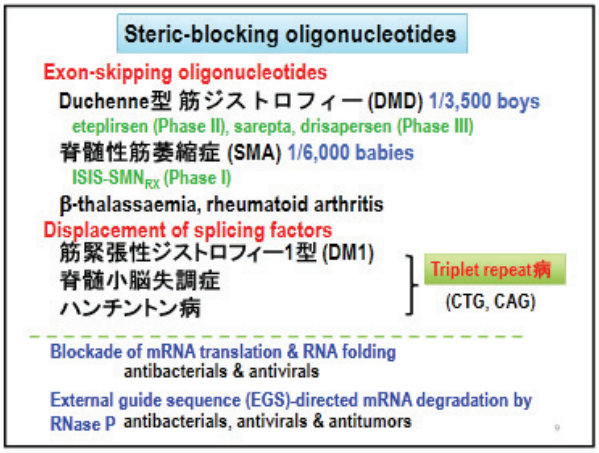


図 4-5-1-8

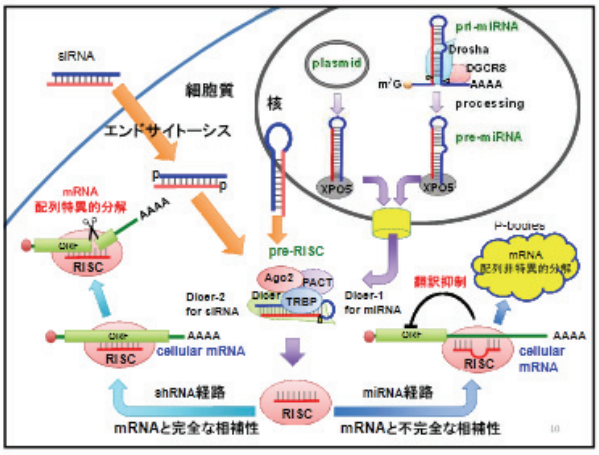


図 4-5-1-9

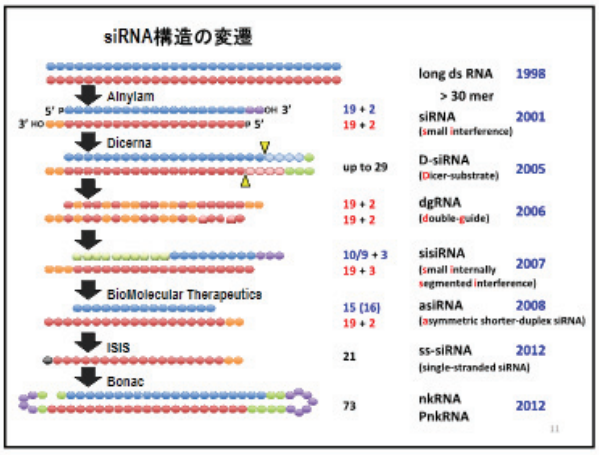


図 4-5-1-10

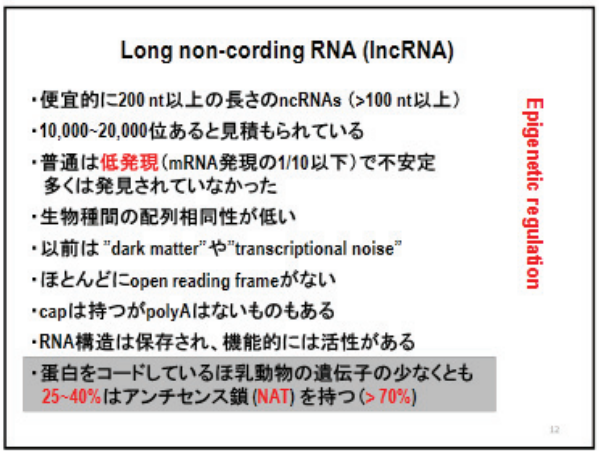


図 4-5-1-11

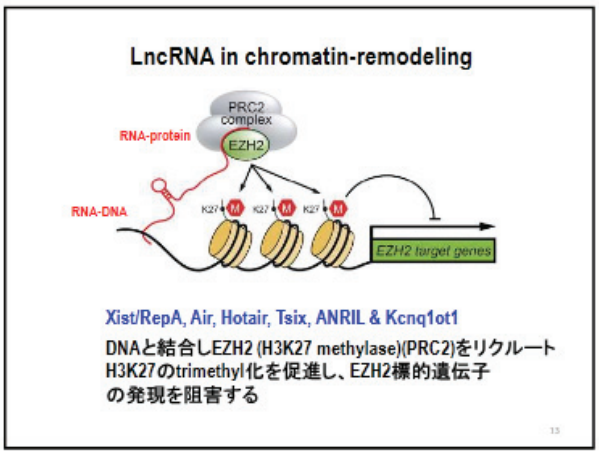


図 4-5-1-12

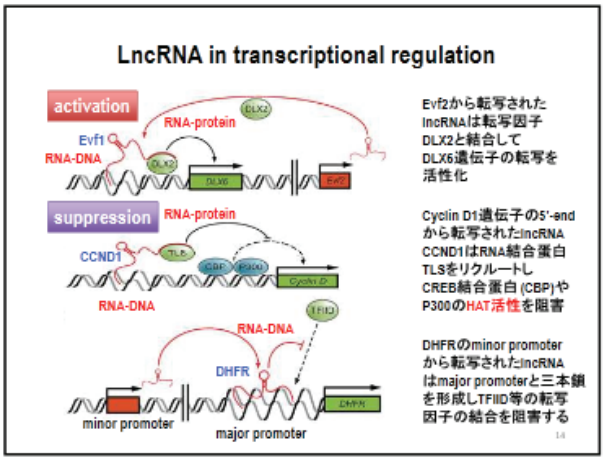


図 4-5-1-13

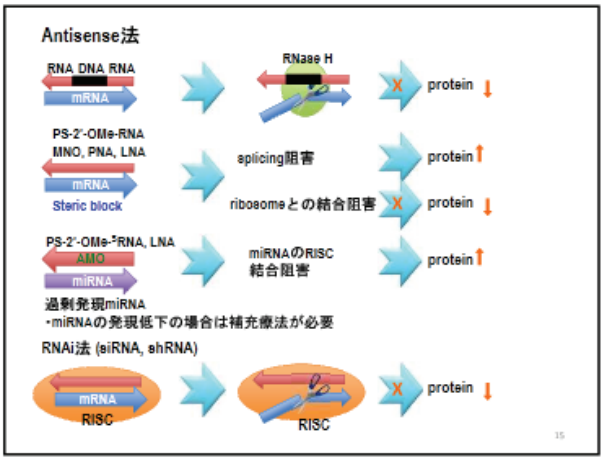


図 4-5-1-14

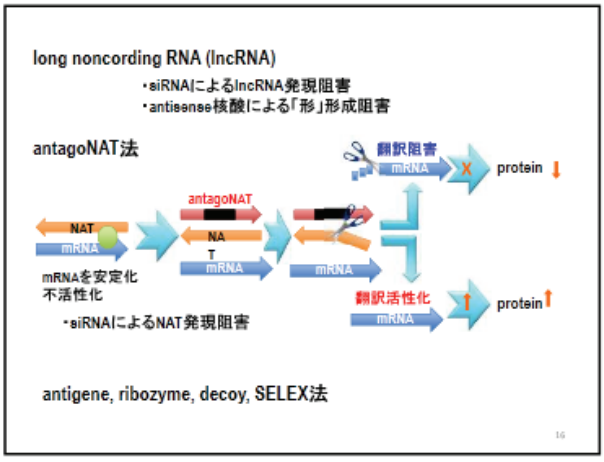


図 4-5-1-15

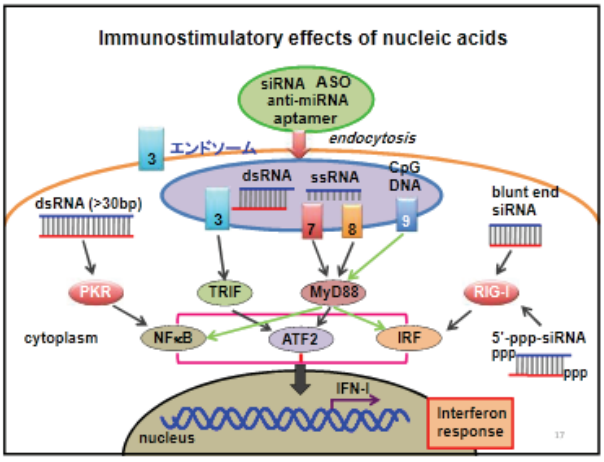


図 4-5-1-16

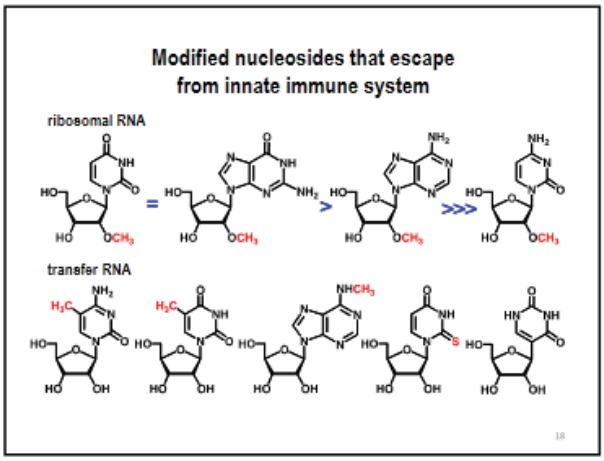


図 4-5-1-17

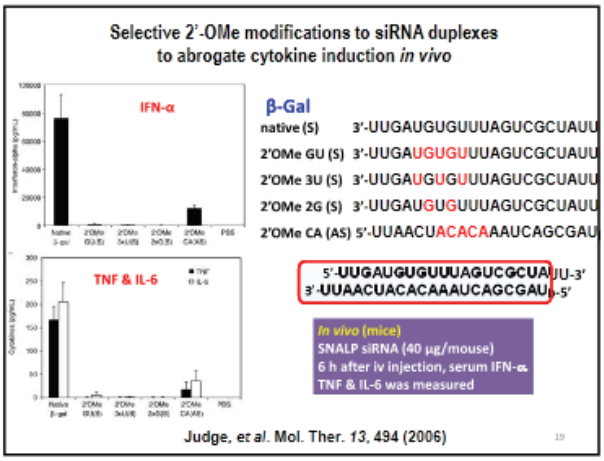


図 4-5-1-18

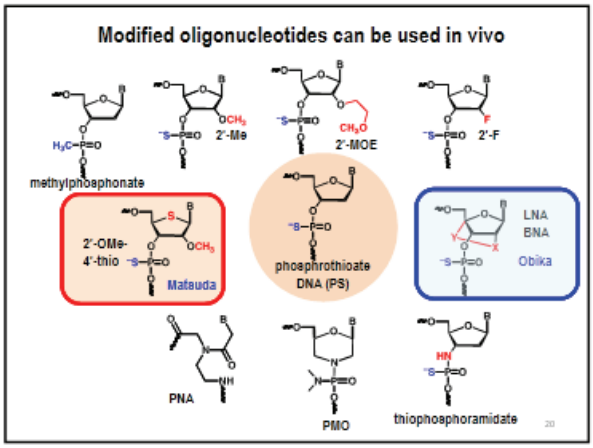


図 4-5-1-19

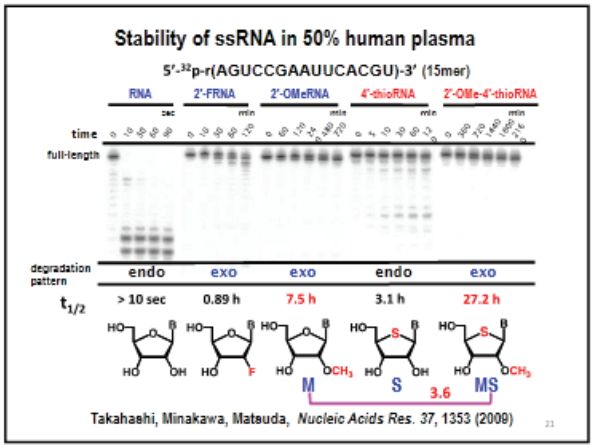


図 4-5-1-20

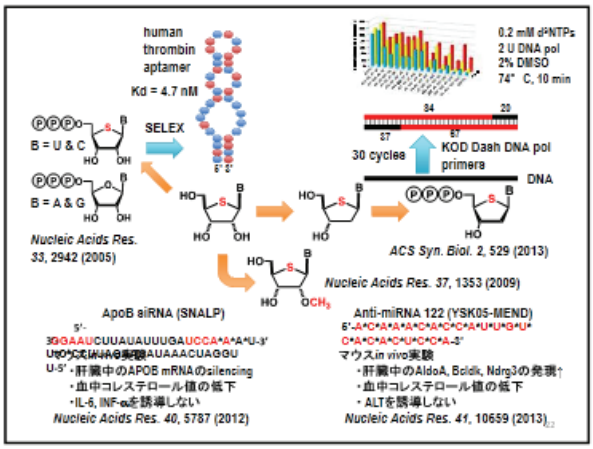


図 4-5-1-21

（質疑応答）

（関根先生）：siRNA の二本鎖で免疫系の response があるが、response で今まで修飾核酸でそういうトラブルはあるか。

（松田先生）：先ほど言ったように Toll-like receptor-8 に対して UG がかなり多いと結合する。

（関根先生）：あれは二本鎖ではないの。

（松田先生）：一本鎖である。

（関根先生）：あれは一本鎖なのか。

（松田先生）：はい。二本鎖でも UG が多いと出る。

（関根先生）：一本鎖でも出る。

（松田先生）：出る。

（関根先生）：その辺に問題がなければ我々は安心できる。

（**萩原先生**）：修飾核酸は、つくるのがお金の面とか手間の面でどうなのか。例えば私がこういうものをつくりたいと思って発注するといくらぐらい掛かって、いくらぐらい時間がかかるものなのか。

（**松田先生**）：今のところお金に換算できない。でも、先ほどお話ししたこの辺はもう市販されている。天然型の 2'-O-メチル体、2’-F は市販品で、アミダイトは売られているので、オリゴハウスにこういう修飾をしてくださいと頼めばできる。ただ、売られていないものは、現状つくるのが大変で、中々たくさん供給できない。

（**萩原先生**）：でもそういうものがアベイラブルになると使われる方がもっと増えてくるはずでは。

（**松田先生**）：できるだけそういうものを目指したいと思っている。

４－５－２．分子設計技術／人工核酸デザイン技術
＜杉山弘　教授：京都大学大学院理学研究科化学専攻＞

我々のアプローチは先ほどの松田先生の示されたスキームではアンチジーン法になる。一番上流の遺伝子に対する分子を設計するものである。ゲノム情報が解析されるようになり、毎日ビッグデータと呼ばれる膨大な情報が世界中で出ている。いろいろな病気について遺伝子の配列の違い、発現量の違いが分かってくると、やはりそれに基づいた治療ができないかというのが問題になる（図 4-5-2-1）。

このデータは市販されている薬であるが、やはり小分子の売上高が一番で、これはインフルエンザに対するタミフル分子であるが、こういうものが市場では望まれている（図 4-5-2-2）。

簡単に合成できて、有効性が高いことが非常に重要なポイントで、これは今日何度も皆さんが議論されている点であり、合成法の問題などいろいろな点で小分子とバイオ医薬には大きな差がある。まず特に Programmable、プログラムできるかどうかということが biological drugs の魅力です。最近では Zn-fingers、TALENs など配列特異的なタンパクをつくって、いろいろなことをさせて、それを医薬にしようという動きがある。我々はポリアミド（polyamide）を 10 年以上研究しているが、この分子は小分子でもないし、高分子でもないし、プログラムできる画期的な中分子といえる（図 4-5-2-3）。

これはその化学構造だが、ペプチド結合で連なっており、非常に単純なルールに従って配列特異的に DNA の二本鎖に結合する。イミダゾールを赤で示してあるが、これがグアニンを選択的に認識するということで、この配列を変えることにより原理的にどのような配列にも特異的に結合する。それによって転写因子の結合をブロックし遺伝子の機能を抑えたりすることが可能になる（図 4-5-2-4）。

特徴としてもう一つ挙げたいのは、細胞核への取り込みの良さである。これは 2 時間、1ｎM の FITC ラベルしたポリアミドでヒトの平滑筋細胞を染めているものである。ご覧のようにすべての核がこの条件で核を染める試薬といっていいほど染まる。ポリアミドが天然物から由来する構造をもつが、そういうものが生かされている特性がある（図 4-5-2-5）。

これらの理由から、ポリアミドの末端にアルキル化など DNA と反応するものを結合させて、テーラーメイドの抗がん剤をつくってきた。これはそれらの分子モデルであるが、二本鎖の狭い溝に結合し、この配列を読んで、末端のところで共有結合して、遺伝

子発現を抑える。これもずっとやっているが、なかなか思い通りの成果が出ていない（図 4-5-2-6、図 4-5-2-7）。

最近は先ほど松田先生のお話にもあった、遺伝子の発現上昇に注目している。遺伝子の発現を上げるためにはエピジェネティックのことを考える必要がある。クロマチンが緩んでないと転写が起きないので、HDAC（Histone deacetylases）のインヒビターをポリアミドで運ばせ、そこでヌクレオソームを緩めるという考え方である（図 4-5-2-8）。

これはエピジェネティックにサイレンシングを受けているときの状態を示す図である。非常にコンパクトなクロマチン構造をしているが、ここに Trichostatin A や、コロンビア大学の Breslow 教授が合成した SAHA という HDAC インヒビターを入れると、Histone Acetyl Transferase がヒストンをアセチル化をして、クロマチンが開いてきて活性化が起きる。この方法だといろいろな遺伝子が上がってしまう。実際 SAHA というのは皮膚 T 細胞のリンパ腫に現在臨床で使われているが、毒性が非常に高く、他のがんの治療にはまだ使えない状態である（図 4-5-2-9）。

そこでポリアミドを用いて、ゲノムの特定の部位に HDAC インヒビターを運ぶことにより、特定の遺伝子の発現を上げてやろうという考え方ができないかと思った。しかし、どういう遺伝子をどこに設計したらいいかというのは非常に難しい問題である。そこですべて違う配列に結合するようなライブラリを作って、その効果を評価した（図 4-5-2-11）。

これでヒトの皮膚の細胞に SAHA ポリアミドを 1μM、2 日間処理し、その遺伝子発現のレベルをマイクロアレイで解析した。その結果、SAHA 単独と比べると、ほとんどのものが非常に遺伝子発現を上昇させた。この結果はポリアミドが SAHA を効果的な場所に運んでいることを示している。SAHA ポリアミドの中には 500 個ぐらいの遺伝子を、10 倍以上上げるものも見つかり、平均すると 200 個程度の遺伝子が上昇している。この結果は、エピジェネティックにサイレンシングを受けて状態を、SAHA ポリアミドが鍵となり開けていることを示した（図 4-5-2-12）。

驚くべきことにマイクロアレイで上昇した遺伝子をクラスタリングをすると、A からφまで SAHA ポリアミドすべてにおいて、異なる 100 から 200 の遺伝子を上昇していた（図 4-5-2-13）。

例えば SAHA ポリアミド A についてはインシュリンの分泌を活性化する（図 4-5-2-14）。SAHA ポリアミド G は視野の改善を引き起こすような活性が期待できる。このようにすべての SAHA ポリアミドが医薬品のシーズになるかもしれないと考えている（図 4-5-2-15）。SAHA ポリアミド J は、MX2、HIV の薬になるかもしれないし、SAHA ポリアミド H は SCO2 を activate する（図 4-5-2-16）。

SAHA ポリアミド K は、Germ cell の活性化をして、これは既に先月発行の『Angewandte Chem』に掲載されている。SAHA ポリアミド K はまた TET という DNA のデメチル化を行なう酵素の活性化もしており、メモリーと関係した神経変性疾患の治療などに結び付くかもしれない（図 4-5-2-17）。

これらの結果は RT-PCR で遺伝子の発現について裏が取れてきている。臨床応用を考えると毒性が問題になるが、今のところ 10μM で処理しても毒性も全くないので、このような SAHA ポリアミドを使ってゲノムの情報を次に結び付けることができればと考えている（図 4-5-2-17、図 4-5-2-18、図 4-5-2-19、図 4-5-2-20、図 4-5-2-21）。

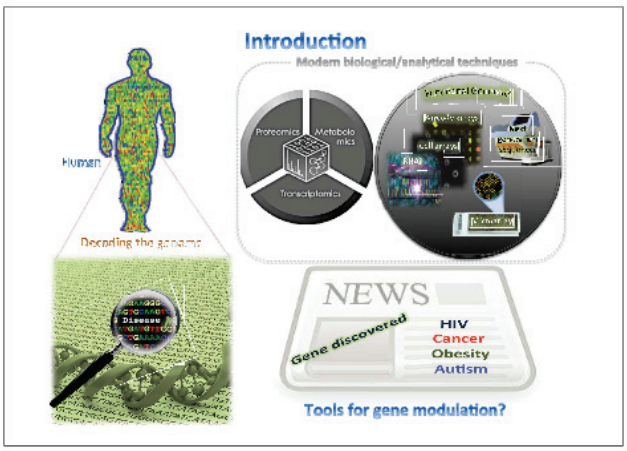


図 4-5-2-1

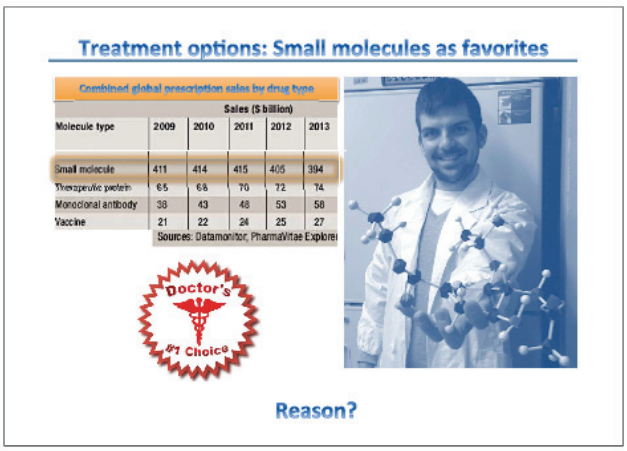


図 4-5-2-2

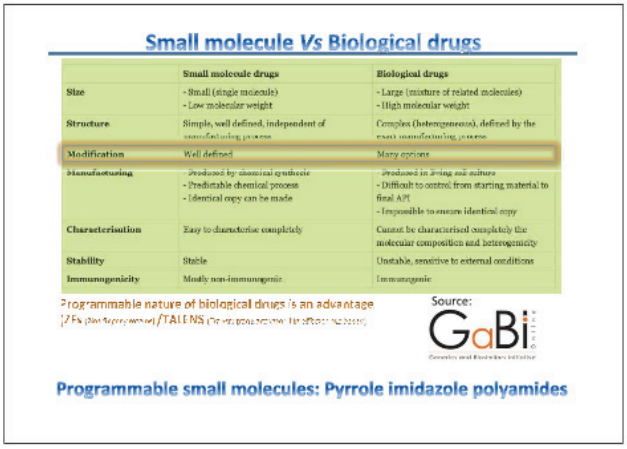


図 4-5-2-3

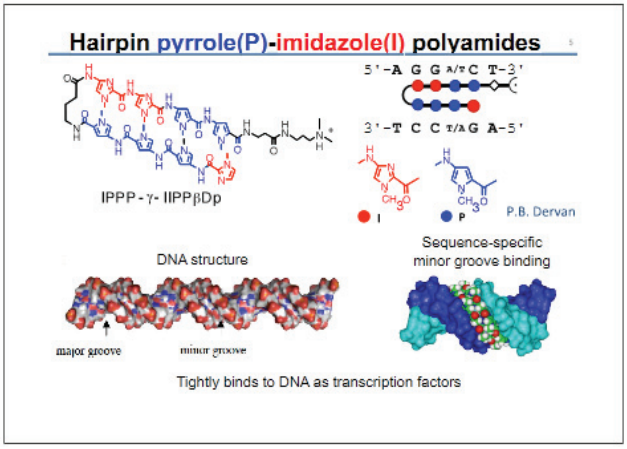


図 4-5-2-4

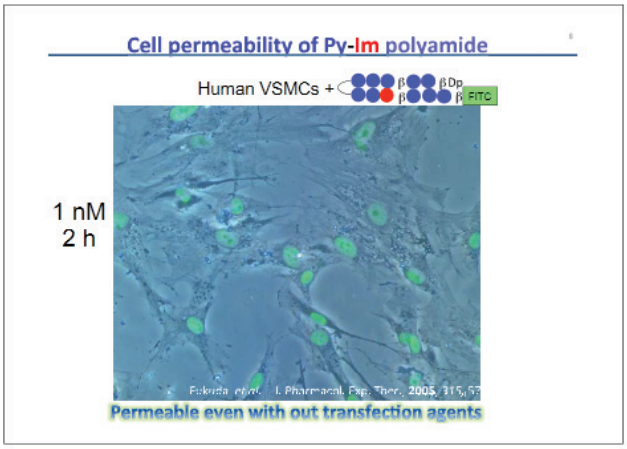


図 4-5-2-5

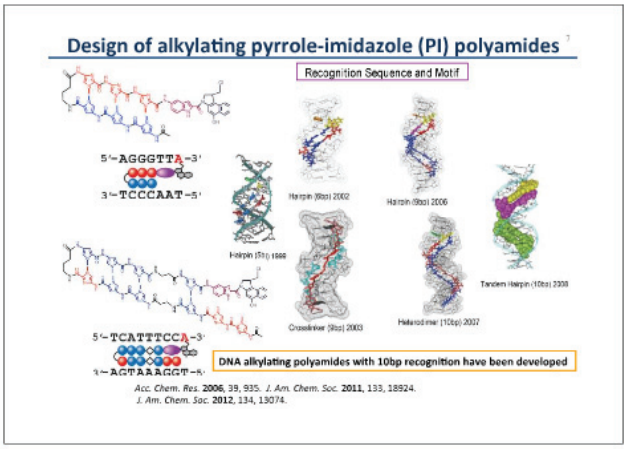


図 4-5-2-6

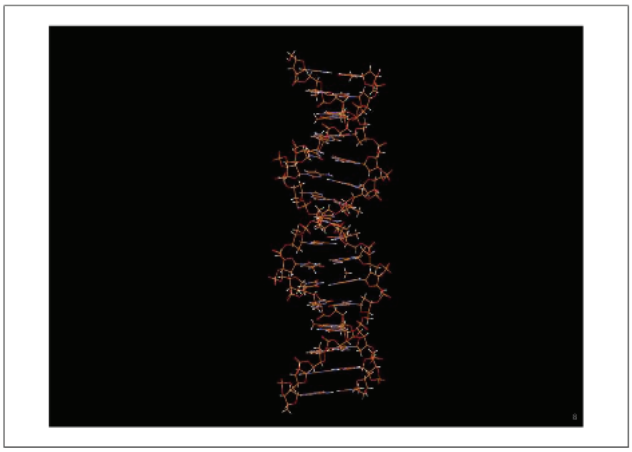


図 4-5-2-7

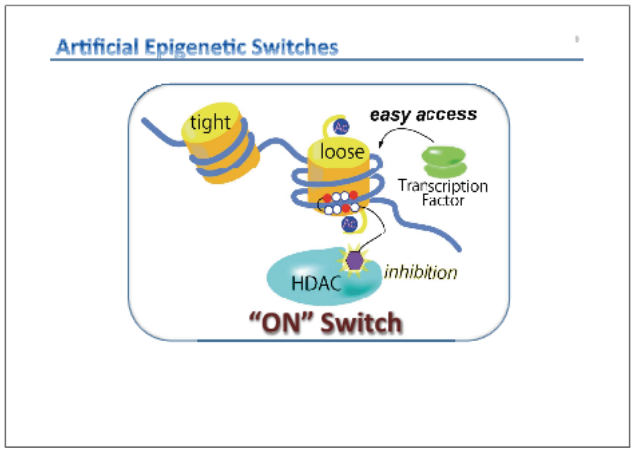


図 4-5-2-8

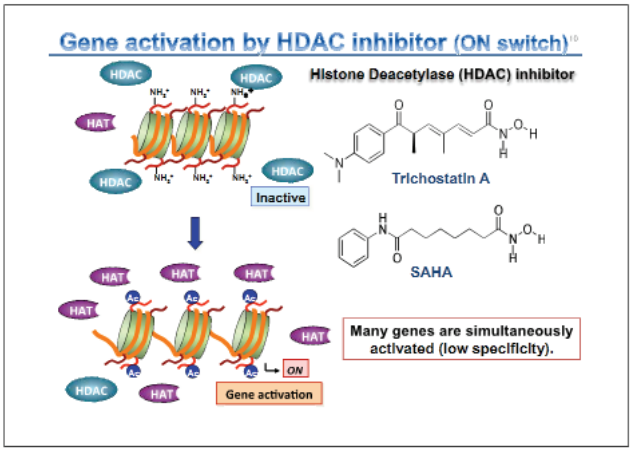


図 4-5-2-9

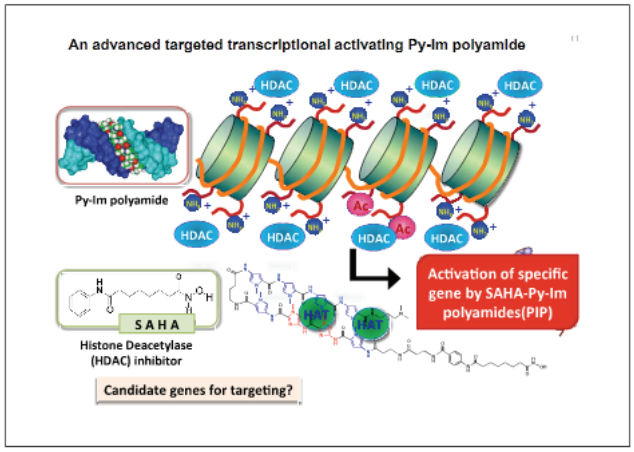


図 4-5-2-10

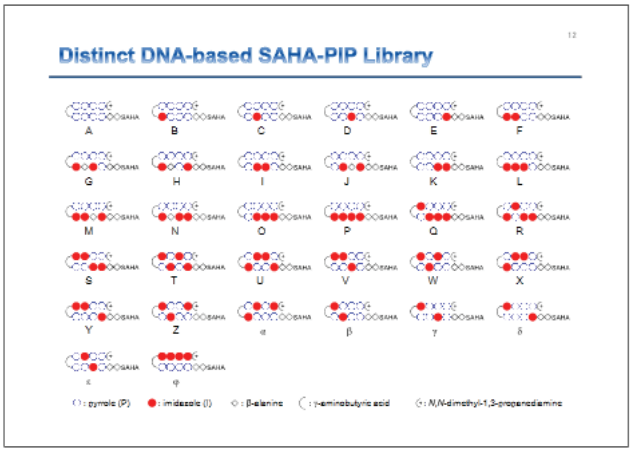


図 4-5-2-11

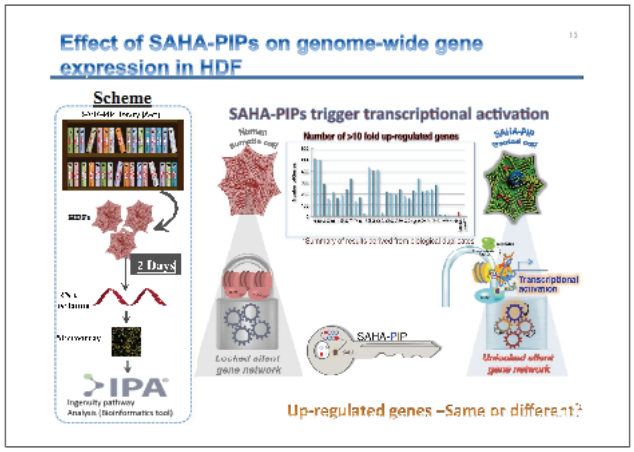


図 4-5-2-12

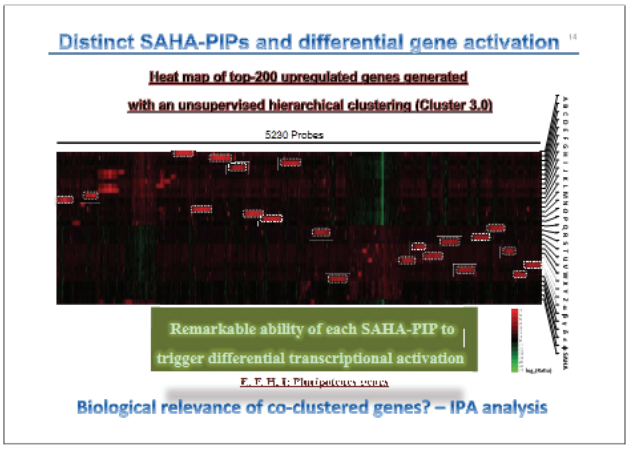


図 4-5-2-13

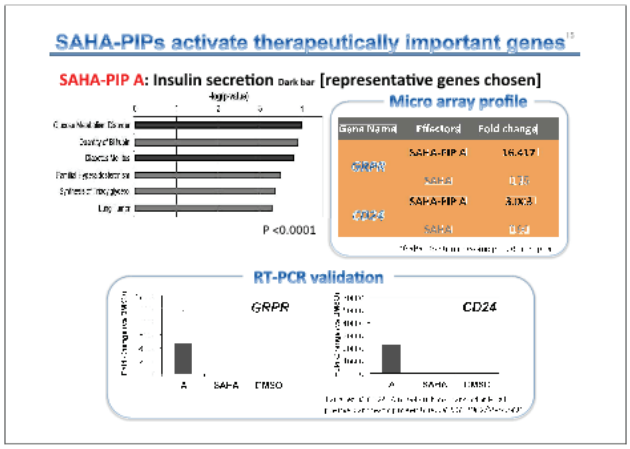


図 4-5-2-14

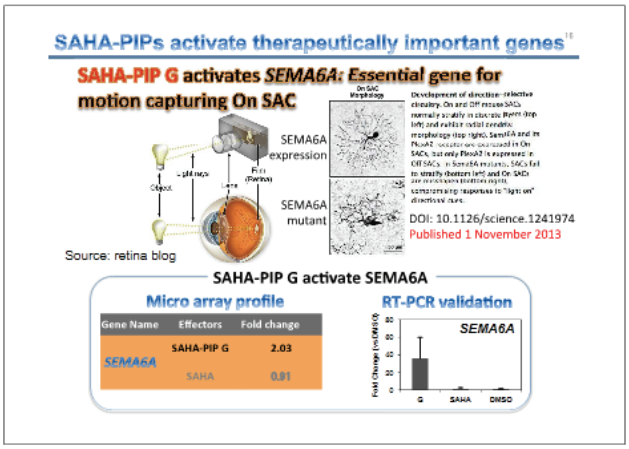


図 4-5-2-15

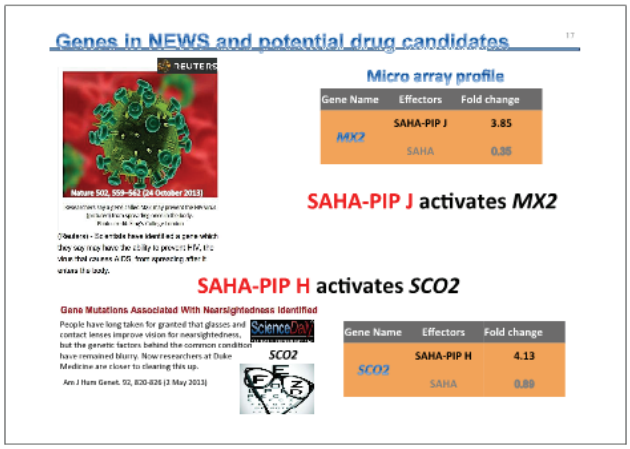


図 4-5-2-16

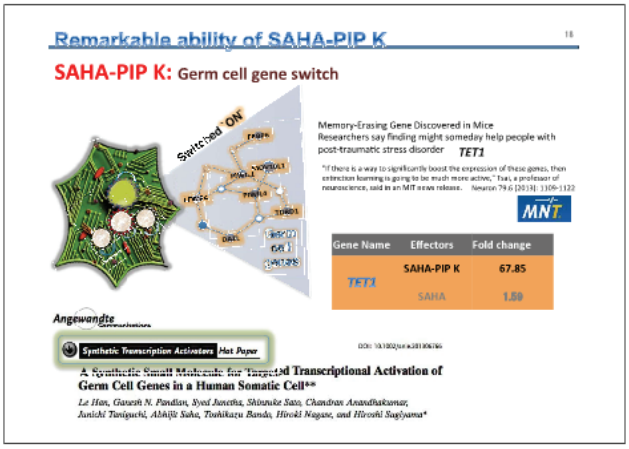


図 4-5-2-17

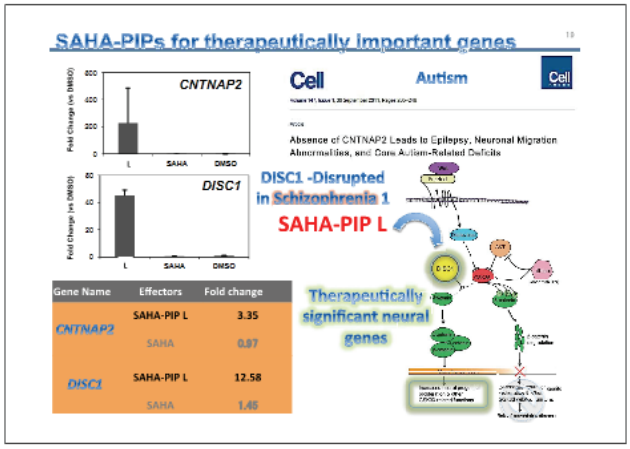


図 4-5-2-18

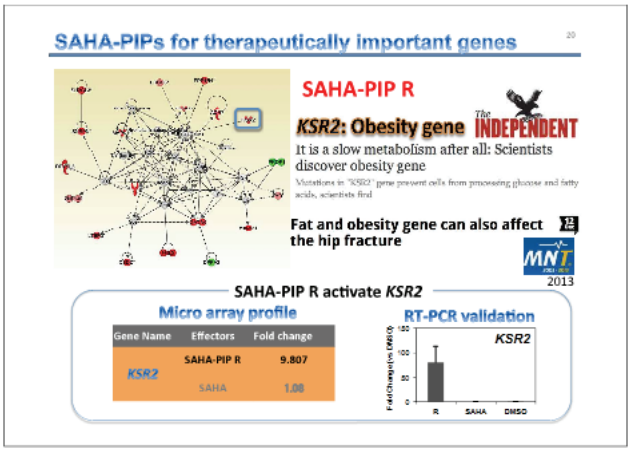


図 4-5-2-19

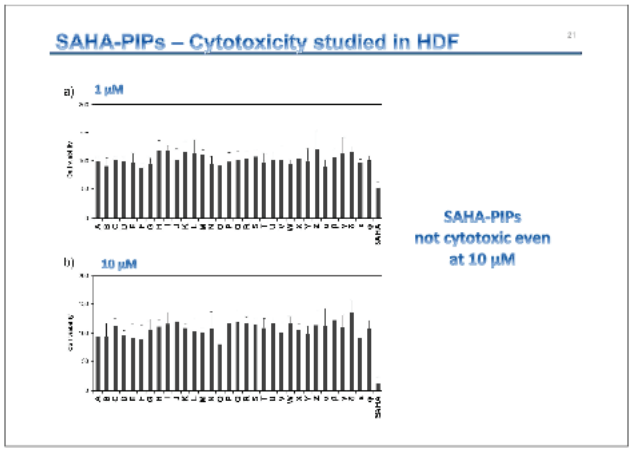


図 4-5-2-20

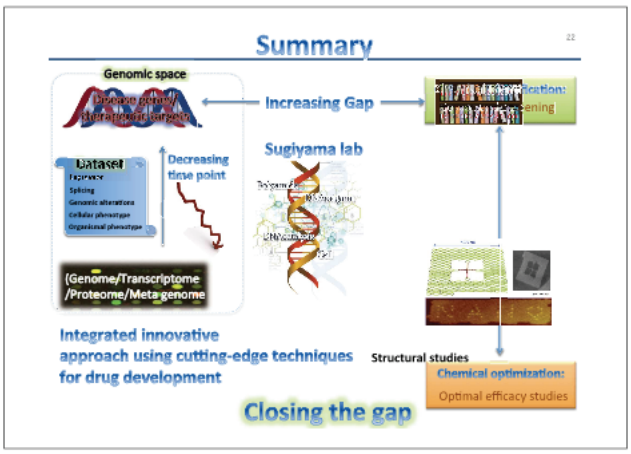


図 4-5-2-21

（質疑応答）

（**関根先生**）：とても面白い話で感動した。無理やりこじ開けると、病気だったら遺伝子が発現しているときだけ本来は攻めるのが合理的である。それを無理やりやったおかげで、また面白い結果が出たので、それはそれで面白いのだが、薬として考えると、やはり発現しているタイミング､細胞が増殖しているところなどが普通はターゲットになる。そういう意味からすると、無理やりというのはどうなのかなと思ったが。

（**杉山先生**）：これがどういうことに利用できるかは分からないが､細胞を分化させるとか、細胞レベルでのツールになるかもしれない。上手くいけばいろいろな治療に使えるかもしれないが、危険性もあるのでその辺はきちんと見てやっていかないといけないと思う。TALENs やほかの Zn-fingers 系のものと比べると､組み換えでないというところが、小分子の薬になりやすいという性質が生かせるのではないかと期待している。そういうところでいろいろな方からご意見や、共同研究を行っていただけると非常にありがたいと思う。

（**松田先生**）：固形がんに対する in vivo の実験はやったことは。
（**杉山先生**）：乳がんについてアルキル化剤はやっているが SAHA ポリアミドでは行っていない。
（**松田先生**）：一般的にエピジェネティクスを調節するような薬は、固形がんになかなか効かない。血液がんには結構よく効くが、よく効くといっても特殊ながんだけ。だから固形がんに効くようになると、すごく面白いことになるような気がする。それともう一つ、ペプチドはなぜ細胞膜を透過しないか。そのペプチド結合があって、そこに水が配位しているので、見掛けより分子量が大きくなって透過しないし、分解されるものもあるかもしれないが。でも先生のものはペプチド結合が沢山あっても膜透過されるということなので、それはやはりヘテロ環部分のメチル化が腫瘍性を上げているということでよいか。
（**杉山先生**）：そうでないかと思っている。ジスタマイシン A、ネトロプシンなど、そういう抗菌性の抗生物質の骨格が N-メチルピロール骨格を持っているこのことが重要であろう。N-メチルイミダゾールはもちろんそういう点では抗生物質に含まれていないが、そのくらいの小さな修飾では、天然物のよさがまだ残っているのかと考えている。メカニズムなどは分からないが、かなり低濃度での遺伝子の発現を変えられると思う。
（**関根先生**）：二重鎖のようになっている Pyrrole-imidazole の構造がやはり核に入るシグナルになっているのか。
（**杉山先生**）：やはりヘアピン型ではないほうが入りやすいですし、ピロールが多いほうが入りやすいという性質がある。
（**関根先生**）：何かシグナルに使えないか。
（**杉山先生**）：何かアイデアがあればぜひお願いしたい。合成は確立している。
（**菅先生**）：ちょっと似たような質問だが、これは別にレセプターを介して入っているわけではなく、Passive に入っていると一般的には考えられると。
（**杉山先生**）：そう思っているが、あまりきちんとした実験はしていなくて、ポリアミドを振りかけると自動的に入るので、それで実験はやっている。
（**菅先生**）：なるほど。先生の仕事はよく存じ上げているので、われわれのフェーズの中に入れたいのは先生のお仕事のベースがある程度あるが、われわれはインダゾールも入れられるようになっているが、やはりそこのメカニズム的なことが将来分かっていかないと、デザインになかなか持っていけないかなと思っていて、もし共同研究のような相談ができたらよろしくお願いしたい。
（**松田先生**）：レセプターを経由して細胞内取り込みが起きる場合は、細胞に接触させるときに、5 度ぐらいの低温にしてやれば取り込まない。レセプターメディエイテッドの取り組みは温度が高くないと駄目なので、温度を下げると、もし取り込まなくなるとレセプターがあるということが予測できるかもしれない。

４－５－３．高機能化技術／核酸修飾技術
＜関根光雄　教授：東京工業大学大学院生命理工学研究科＞

我々は実は、アンチジーン法とアンチセンス法、特にエキソンスキッピングが絡む現

実の治療薬として人工核酸を開発している。全体としてはこのようないろいろな方法があるが、今日はこの辺にクローズアップしてお話ししたいと思う（図 4-5-3-1）。

固形がんから進行がん、このようなことを期待して、実は日本の企業はここにないのでさみしいのだが、ほとんどアメリカなどが相当数長い年月をかけてチャレンジしている。要するに遺伝子に疾患があれば何でもターゲットになるということで、先ほど松田先生もおっしゃったような塩基である。その割になかなか薬が出ない（図 4-5-3-2）。

しかし実際に効いているのは、例えば 2'-O-メチルの RNA、これは現実の薬にも使われているけれども、これを開発したのは実は日本の大塚栄子先生がメチル化する方法を見つけて RNA の合成を確立している。それから、BNA(LNA)は小比賀先生と今西先生がこちらよりもちょっと早く報告しているし、三共の小泉さん、私の技術も含め、意外と日本のコントリビューションはかなり大きい。その割には日本の企業さんがあまり振り向いてくれない。これは何か変な現象なので強く述べたい。結局人工核酸として今役に立っているのは、DNA にへばりつくためには RNA は良い。そうすると、バックボーンが必要であるが、これはすぐに分解してしまうので、この水酸基を F とか付けていろいろなデザインをしてやれば丈夫になる。核酸医薬として要求される性質としてはいろいろな制約があるが、こういうことを解決するためには、私は強く言いたいのだが、化学の力でないとなかなか難しい。そのためには新しい反応でここに導入できなかったものを初めて入れられるとか、何かブレークスルーがないとつまらない。こういう構造はブレークスルーしているわけだが、新規核酸創成がこれからは大事である。あるいは新しいターゲットとの組み合わせ、それから合成力も大事である（図 4-5-3-3）。

このスライドには、核酸の合成技術を持つ国内研究機関の俯瞰図を示す。赤は核酸医薬を施行している研究をすごく（やっているところ）。黒は潜在的な能力がある、診断や工学的な核酸の利用をやっているところだが、かなり人口がある。また、世界で一番大きな学会は、日本の学会をまねしてつくった経緯がある。それぐらい我が国の核酸化学合成技術はリーダーシップを取っている。それで、とにかくいろいろな技術力があるので、結集してオールジャパンで核酸医薬をつくりたいと強く思っている（図 4-5-3-4）。

これは筋ジストロフィーの治療薬の臨床試験の現状についてだが、ある先生から、合成をしてくれと頼まれたが、単純に計算するとこれは 1 人当たり数億円掛かる。それをやはり 100 分の 1 にしないといけない。これはかなり安くなっているが、これも 1 年半ぐらい投与していると腎疾患になるなど難しいところもあるので、長期に見ないとこういうものは絶対に駄目だということは分かっている。

肝心なのは、短工程で収率のよい大量合成が可能な合成法を見つける。あるいは合成を駆使して、合理的合成法のルート、先ほどの DNA などはそうであるが、こういう観点が必要だと思う（図 4-5-3-5）。

その例として、われわれは先ほど見せた MCE というが、2’にぶら下げているものである。やはりこれは工程で書いてある新反応を開拓したおかげで、ここになかなか入らなかった残基をうまく入れられる。これが開発されると、ここにいろいろな置換基を導入することができる。蛍光でも何でも、クリック反応で役に立つ残基も入れられる。6 工程で RNA 合成に必要なモノマーユニットができるので、短工程で高収率で合成できるならコストを下げる一つの要因なので、そういう観点もこれから必要である。この反

応を開発したら、やっとつい最近ある企業さんが注目してくれ、一応共同研究契約で実用化研究を今開始している。我々は作る必要がなくなり、量的には大量に確保できるので、いろいろなところで使えるかなと思っている（図 4-5-3-7）。

エキソンスキッピング法による人工核酸を用いる筋ジストロフィー治療について説明する。正常なメッセンジャーRNA を持っている普通の健常のヒトに比べて、筋ジストロフィーの患者さんはあるエキソン（52 番目）がダメージを受けていたりする。そうすると、終止コドンが生じ、ジストロフィンが産生されない。そこで、51 番目に人工核酸を付与させると、エキソンスキッピングが起こり、本来のジストロフィンより少し短いですが似たようなものができる。ジストロフィンの患者さんの細胞膜透過性が緩く、そのため、細胞膜を簡単に透過するので、あまり変な細工を入れなくてもこの場合には上手くいく。結構いろいろな大手の企業が開発に注目している（図 4-5-3-7）。

我々は、エキソンスキッピング活性を持つ化合物 2’-O-MCE-RNA を合成している。そのエキソヌクレアーゼ活性は極めて高く、従来の課題であった安定性の問題を解決する有望なものである（図 4-5-3-7）。

人工核酸の最適結合部位を予測する方法の開発についても重要と考えられる。東工大にある TSUBAME といったスパコンを駆使することで、塩基対パラメータを用いた核酸の安定性予測を現在行っている。また、将来的には、高次構造を考慮したより合理的な高精度の新予測法の開発が必要であると考えている。このようなアプローチはこれからどんどんやっていくべきである（図 4-5-3-9）。

最後に今まではシングルスタンドメッセンジャー、核内でのエキソンスキッピングについて述べたが、核の中に杉山先生が述べられたようにアンチジーン法を入れて、ここを阻止するいい薬がない。われわれは絶対にあきらめてなくて、小比賀先生のところと私のところと、あと九大の佐々木先生、みんな一生懸命やっている。これはなぜ駄目かというと、酸性条件化でないとくっつかない。中性でくっつく 3 本目の人工核酸が必要だということで、最近すべての塩基配列に対応できるアンチジーン核酸を開発した。これはどこかのグループの真似だが、そのうちこれは変わる。期待してほしい。どんなシークエンスでもくっ付くので、これはジーンターンゲッティングとしてはなかなかいいのではないかと考えている（図 4-5-3-10、図 4-5-3-11）。

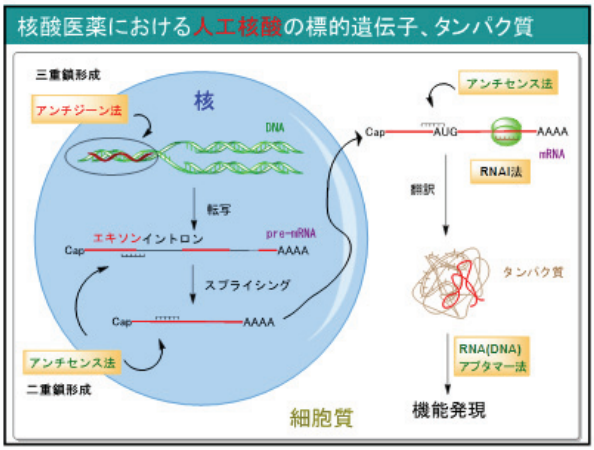


図 4-5-3-1

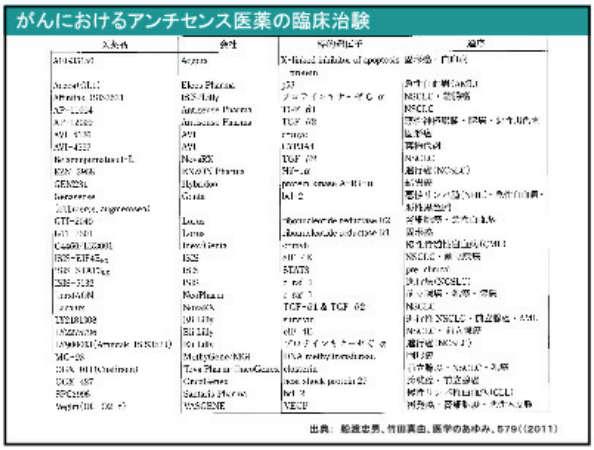


図 4-5-3-2

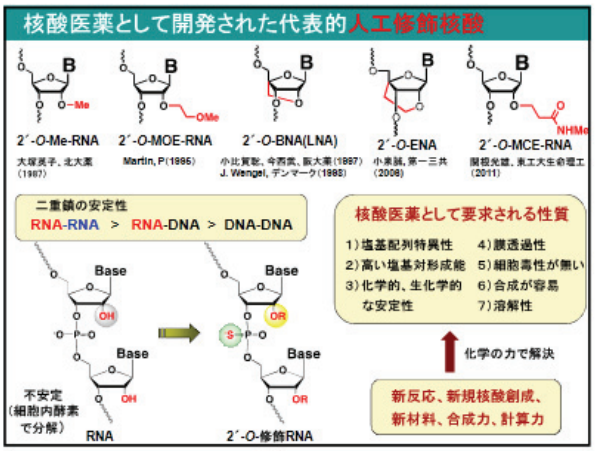


図 4-5-3-3

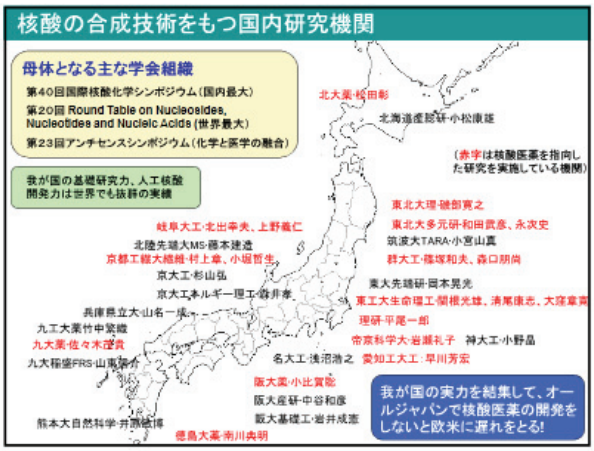


図 4-5-3-4

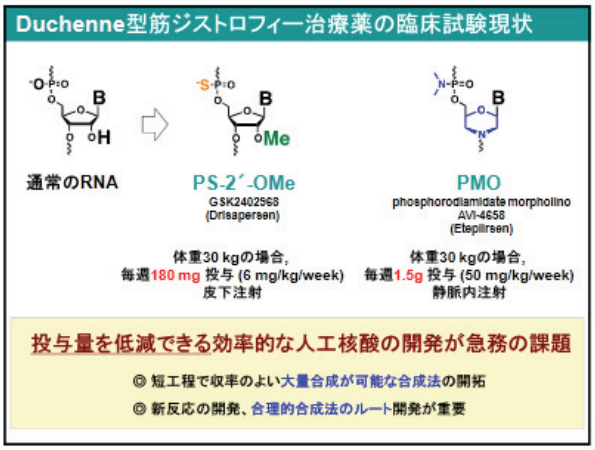


図 4-5-3-5

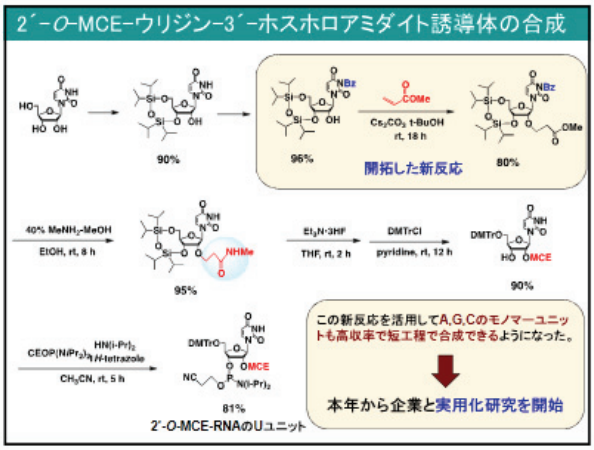


図 4-5-3-6

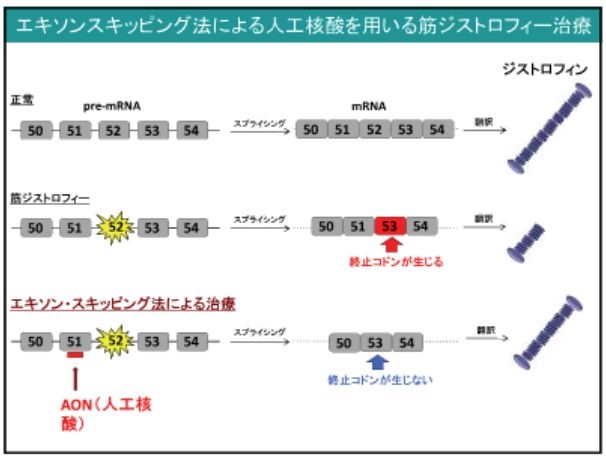


図 4-5-3-7

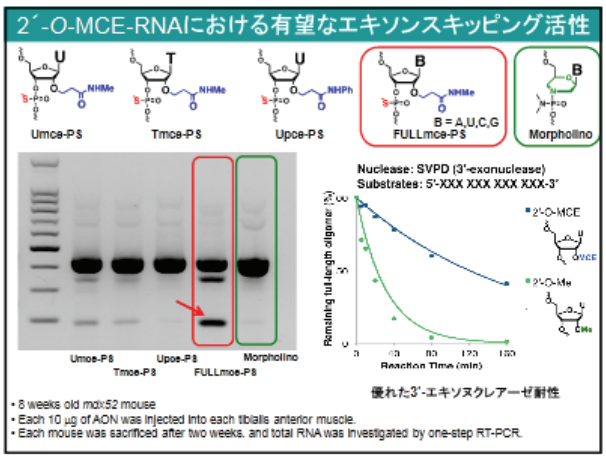


図 4-5-3-8

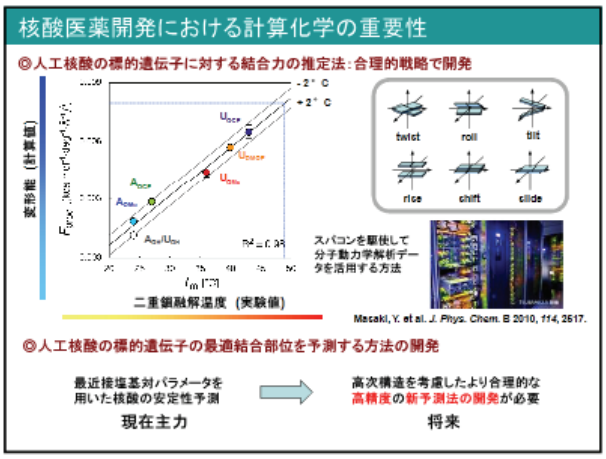


図 4-5-3-9

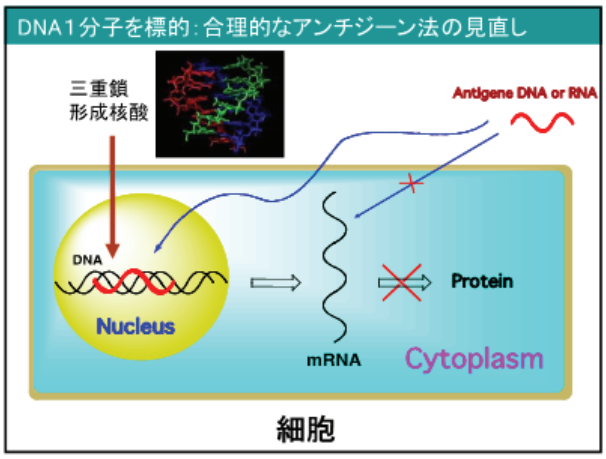


図 4-5-3-10

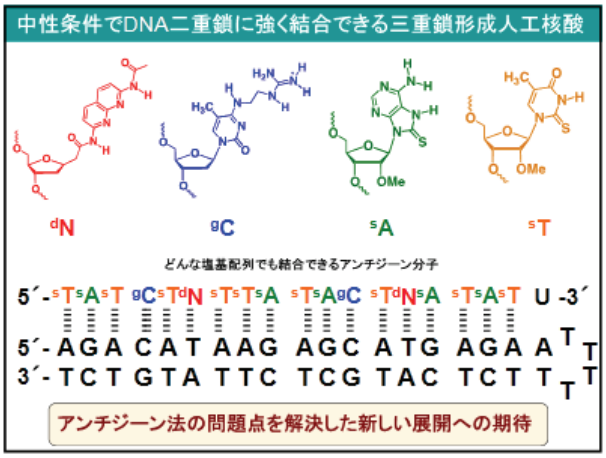


図 4-5-3-11

（質疑応答）

（**小比賀先生**）：結合力を計算で評価できる、予測できるようになるという技術は非常に素晴らしいものだと思う。人工核酸の医薬品化に向けて実際にものをつくって評価するというのは、100 本、200 本単位で作って調べないといけない状況であるので、それが事前に計算でできるようになると非常にいいと思う。今は先生方の人工核酸の構造をベースにした形で、2 プライムの修飾体ということからスタートされていると思うが、将来的にこれは例えば我々の架橋型人工核酸で行なうような展開は可能か。
（**関根先生**）：やる予定だが、なかなか難しい。我々のいいのは、糖を修飾しても、核酸塩基を修飾しても、全体的に Tm 値の表現は全体の評価なので、核酸塩基だけの塩基対の結合を強くしただけではなくて、糖の骨格を変えた効果もすべて出てくる。だから多重修飾など、例えばウリジンに 5 位にプロピニル基を入れて、任意にチオカルボニル基を入れて、2’-糖水酸基をシアノメチル基に入れるとそれなりに出てくる。BNA はやります。一緒にやりましょうか。
（**坂本先生**）：エキソンスキッピングのメカニズムだが、そこにメッセンジャーが入り過ぎてスキップする。そうすると、メッセンジャーをターゲットにするような核酸医薬は、こういうことを起こしやすいのか。
（**関根先生**）：よく知られているのはここのジャンクション、そこを抑えるとかなりスキッピングを送る。ただ、われわれがやっているのはちょっと違っていたが、それでも狙いどころを絞ると結構いい具合に飛んでくれる。スプライシングエンハンサー部位もあるが、最近われわれが核のデータを全部解析したら、あまり頼りにならない。これのサイトを見つけるために 1 個ずつおこなった。そうではなくて、それも計算でやれば、一番合理的なサイトは早めにつかめると思う。今そういう解析法をやっている。

４－５－４．高機能化技術／核酸修飾技術
＜小比賀聡　教授：大阪大学大学院薬学研究科＞

今日は次世代バイオ医薬品の俯瞰ということで、核酸医薬もバイオ医薬品のカテゴリーにいれて頂いているが、化学合成できるという観点からは、バイオ医薬品というよりもむしろ低分子医薬品（化学合成品）のほうが近いかもしれない。このスライドには、核酸医薬品の定義ならびに分類をまとめた。なかでもアンチセンス法は古くから研究されている（図 4-5-4-1、図 4-5-4-2）。

このスライドのタイトルにも「我が国の強み：核酸化学」と記載したが、核酸化学は日本において歴史と伝統があり、世界を圧倒する強みを誇っている。例えば 2 番目に書いてあるラウンドテーブル、これは世界でも最も権威のある核酸化学の学会の一つである。こちらは 2010 年のデータであるが、フランス開催にもかかわらず、演題数をみると日本は第 2 番目であり、主催国フランスに次いで演題数が多かった。それから、我が国発の核酸化学シンポジウム（国際学会）は 40 年もの歴史がある。さらに、アンチセンス DNA/RNA 研究会は核酸化学を医薬へ展開して行こうという趣旨の研究会であり、23 年目であるが、非常にアクティブに活動している。このように核酸のケミストリーは

我が国が非常に強い分野の一つである（図 4-5-4-3）。

これは我々の研究例の一つであるが、これまでに架橋型人工核酸と呼んでいる核酸類縁体を幾つか合成してきた。糖の構造を固定するというコンセプトの下に多種多様なものを作っている。化学的見地から、どのような構造がどのような物性を示すのかという点に興味を持って合成研究を進めてきたが、医薬としての利用に際しては、どのような特徴を有していればいいのかという観点から、架橋構造の最適化を現在行っている(図 4-5-4-4)。

例えばこの化合物は、既に国際出願が終わり、現在は各国への移行段階で、我が国の製薬企業とも医薬品開発に向けた共同研究が進んでいる。今後これが医薬品として利用されて行けばと願っている。人工核酸の臨床開発に向けた研究も我々は進めているが、今日はそのあたりの問題点、ボトルネックになるようなところを少しご紹介する。ものを作るということ、そして知財をしっかり抑えておくということは非常な大事な点だと思う。あらたな人工核酸の合成研究の後、それを医薬につなげて行くためには、もちろん大規模なスクリーニングが必要となるが、我々も 100 本、200 本といった数の配列を合成し in vitro でのスクリーニングを実施している。かなりの研究費は使うが、そうしないとやはりいいものはできない。医薬品としての POC を取るだけのものは少し作ればすぐに出てくるが、最終的に医薬品につながるものを見いだすにはマンパワー及び資金力が必要になってくる。その後、in vivo でのスクリーニング、持続性の検証、あるいは動態解析のための評価法の確立とその手法を利用した体内動態解析、さらには安全性の評価といった具合に医薬品としての開発には多岐にわたる研究が必要となる。加えて、厚労省や PMDA、国立衛研等とともに核酸医薬のレギュレーションに関しての検討も進めており、核酸医薬の品質や安全性を担保するための一連の評価方法も構築している。我々は、もともとケミストリーのラボなので、こういうところを 1 から 10 まで自ら行なうというのはかなりきつい部分もあるが、現在は他機関の先生方の協力も得ながら精力的に推進している。今後、我が国発の核酸医薬を世界発信していくためには ALL JAPAN のネットワーク構築が重要であると考えている（図 4-5-4-5）。

これは我が国の強みの一つ、核酸医薬開発に関する新しい技術の例として紹介させて頂く。東京医科歯科大の横田先生が代表を務めている JST の CREST 研究の内容であるが、我々の架橋型人工核酸の Gapmer とそれに相補的な RNA 鎖を複合体化することでその薬効が極めて高くなるというものである。横田先生により、このような 2 本鎖 DNA/RNA の核酸医薬はヘテロ核酸と名付けられ国際出願に至っているが、こうしたある種の製剤化を行なうことにより、けた違いにその効果が高くなるということがわかってきた。これは in vivo のデータだが、0.75mg/kg という少ない投与量においても標的遺伝子の発現を 99%抑制する。従来のアンチセンスや siRNA に比べて圧倒的な薬効で、しかも既存のいかなるアンチセンス核酸の有効性も増強できる。核酸医薬においても製造コストは非常に大きな問題である。また副作用の問題も医薬品である以上避けて通ることはできないが、少なくとも投与量をけた違いに下げることができれば、コスト、安全性の面で非常に有利になることは間違いない（図 4-5-4-6）。

先ほども述べた通り、我が国の核酸化学研究は世界をリードしてきたが、残念ながら実際の医薬品の開発は、海外製薬企業あるいは海外ベンチャー企業が圧倒的に強い。例

えば、米国の ISIS 社はアンチセンス開発の世界的なリーディングカンパニーで、ことし 1 月に Mipomersen が FDA より認可を受けている。米国 Alnylam 社は siRNA、デンマークの Santaris 社は我々の初代架橋型人工核酸（LNA）のライセンスを持ち医薬開発が進んでいる。オランダの Prosensa 社はエキソンスキッピングで DMD の治療を進めている。こちらは最近になってフェーズⅢであまりよくないという結果が出たが、ヨーロッパは国を挙げて、ヨーロッパ全体で、こういった研究を後押ししている。我が国では基礎的な化学、核酸のケミストリーを実際の臨床につなぐ仕組み、体制が残念ながら圧倒的に不足している。恐らくは海外であればベンチャーが担っているところが我が国では欠けている、或いはアカデミア等が担わなくてはならないという点が非常に大きいと思う。海外のベンチャーはとてもどん欲で、例えば我々が新しい人工核酸を論文発表や国際学会で発表すると、すぐに共同研究等のオファーが来る。しかし、これは私個人の考えだが、我々の研究は日本の税金によってサポートされているので、我々の成果はまず日本の企業の方に使って頂きたい、日本の中で育てて頂きたいと思っている。何度も繰り返しになるが、我が国には核酸医薬に関する素晴らしい技術やものが数多くある。それを医薬品として国内で開発していくサイクルがうまく機能すれば、つまり産官学の ALL JAPAN 体制が構築できれば、必ずや核酸医薬は我が国が世界に打って出る強力な切り札になりうると思う（図 4-5-4-7）。

核酸医薬品開発の流れをこちらにまとめた。シーズの探索からスタートし、最終的には臨床試験を経て、ヒトへの投与、医薬品として患者へ届けることがゴールになる。まずシーズに関しては、核酸医薬に適した標的の探索が重要である。松田先生が先ほどお話しされたように、核酸医薬においては、今さまざまなターゲットが出てきている。その中でも核酸医薬の開発に適した標的とはどういったものかというのを考え見つけ出す、そして早急に知財を抑えることが大事だと思う。シーズやターゲットが決まったら、新たな人工核酸技術、あるいはデリバリー技術を利用して、まずは POC を取得する。リードの創出、その最適化には MedChem、あるいは核酸化学の基盤技術が重要となる。それから in silico 手法などを使った配列の絞り込みも有効である。これら技術の総合的な知財化が必要であろう。臨床試験においては、いわゆるレギュラトリーサイエンスが重要になってくるし、製剤化、大量合成、安定供給、装置開発等も考えて行かねばならない。我々はヒト臨床に向けて研究を進めているが、このレベルまでくると大学の研究室レベルでは対応が困難な問題が浮き彫りになってくる。例えば、合成／製造という観点で話をすると、研究室レベルでは、大体 1mg、2mg という規模の合成であるが、臨床試験では数百 g、或いは 1kg もの合成核酸が必要になってくる。今まで 1mg を作っていたのが 1kg 要ると言われると 100 万倍ものスケールアップなので、とてもラボで作ることは出来ない。こういった大量合成技術も関連企業の方々にお願いしながら、現在は手弁当でいろいろと便宜を図って頂いたりしているが、このようなところに壁が一つ出来ている。一方で、レギュラトリーサイエンスすなわち核酸医薬開発のガイドライン整備に関しては、国衛研、PMDA、厚労省の先生方と共に議論を重ねており現在かなり進んできているので、出口はずいぶんすっきりと行くのではないかと考えている（図 4-5-4-8）。

冒頭で、飛田さんが述べられたように、優れた人工核酸があればすぐに医薬品ができるのかというとそうではなく、ベーシックな核酸化学の発展がこれからも必要であるし、

核酸医薬を届けるデリバリー技術、薬効や安全性を見極める技術、そしてレギュラトリーサイエンス、これらが一体となって、パッケージとして我が国で進めていかないと、薬にはつながらないと強く実感している。すなわちこの図の歯車を同時に回していくことが非常に重要である。もう一点大事なことは、核酸医薬は恐らくこの数年が勝負で、数年出遅れてしまうと勝負が決まってしまうのではないかと懸念している。そうならないためにも、核酸医薬開発に必要な要素／技術をパッケージとして迅速にサポートいただければ、非常にありがたい。

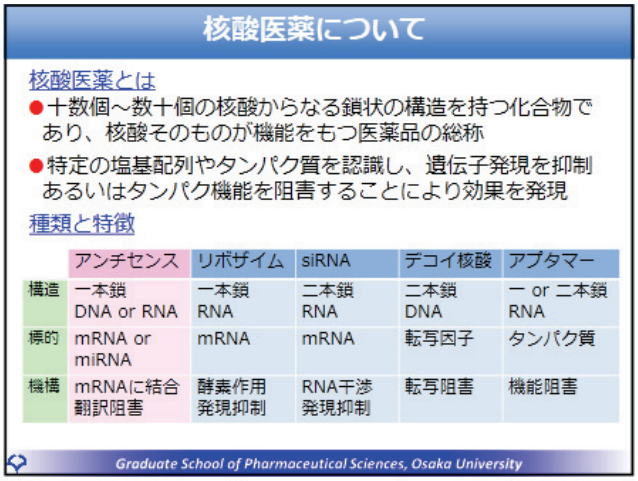


図 4-5-4-1

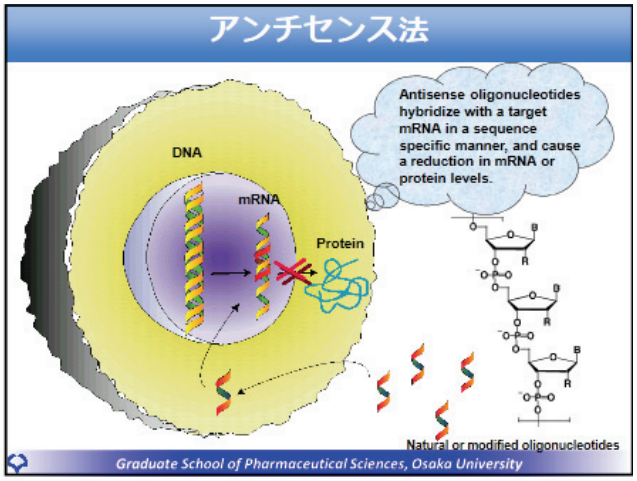


図 4-5-4-2

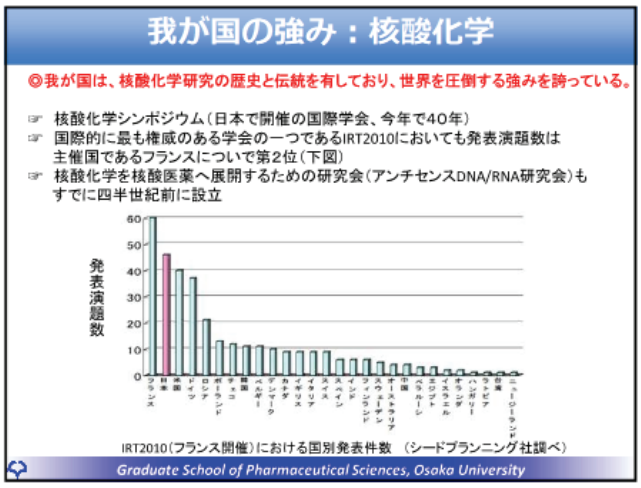


図 4-5-4-3

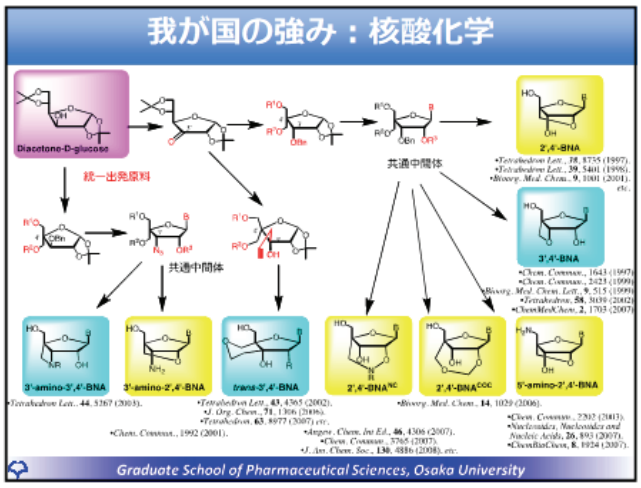


図 4-5-4-4

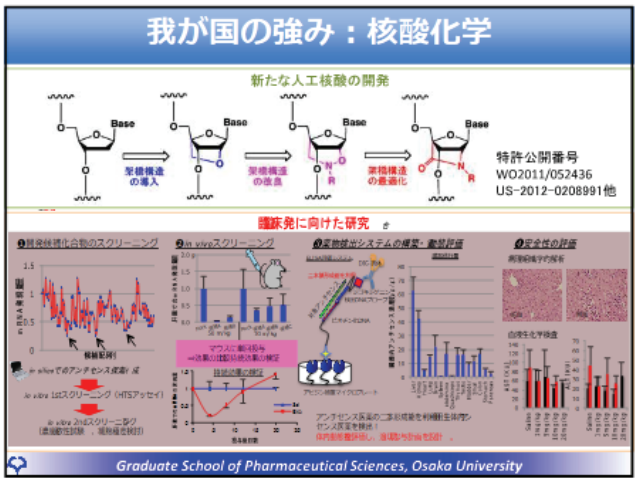


図 4-5-4-5

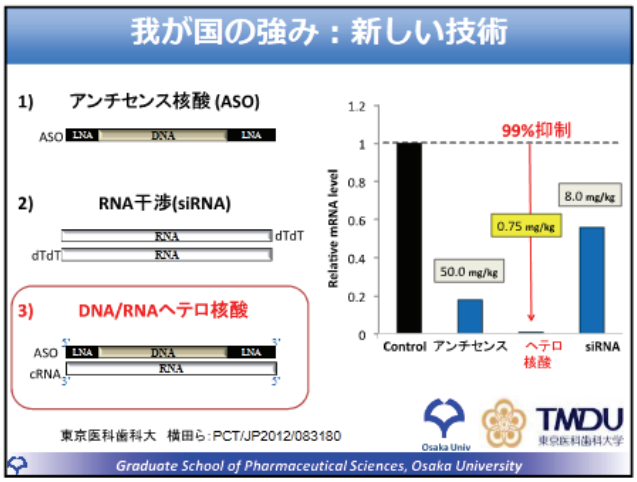


図 4-5-4-6

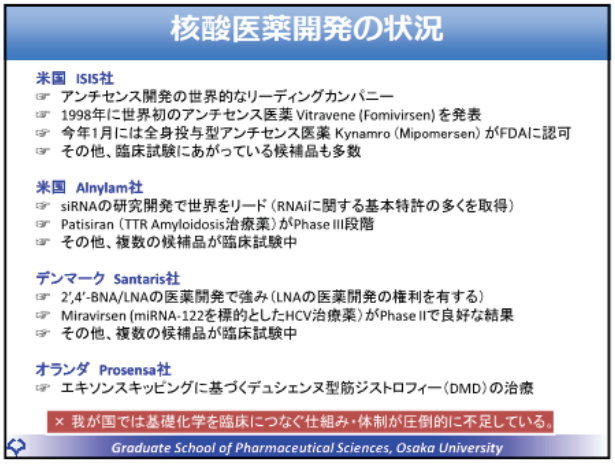


図 4-5-4-7

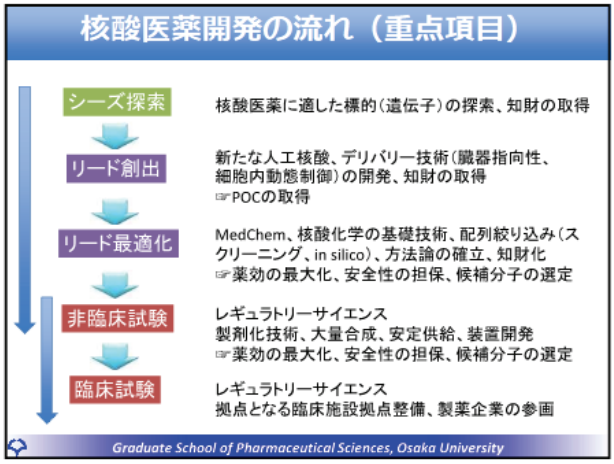


図 4-5-4-8

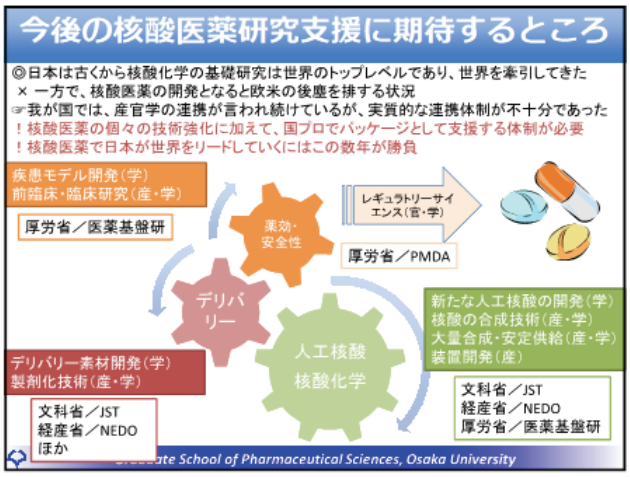


図 4-5-4-9

（質疑応答）

（**関根先生**）：人工核酸、いろいろな基礎研究で細胞レベルなどいいデータが出ると、企業も関心を持って、ほかの研究機関も関心を持ったりしてくれるが、ある一定のレベル以上の量が必要となる。やはりグラム単位、50 グラム単位、その程度がすぐに必要になるが、そうするといつも米国の先ほど述べた ISIS、Alnylam にお願いしている。これは本当に悲しいので、日本の中でそういうシステムを作らないと多分競争に負けてしまうと思う。その辺のところを、多分いろいろな問い合わせが小比賀先生のところには来ていると思うので、それに対応してどのような現状か訴えて頂きたい。

（**小比賀先生**）：おっしゃるとおりで、我々も数十グラムあるいは数百グラムのオリゴヌクレオチドを合成しようと思っても国内ですぐに作れるところは残念ながらない。そこに関しては、以前から共同研究させて頂いているジーンデザインという企業がある。ここに人工核酸の原料をお渡ししてスケールアップの検討をして頂いている。そういう取り組みに加えてもう一つ大事になってくるのが、モノマーの合成である。モノマーも、

1キロのオリゴを作るためには各アミダイトが20キロ30キロという単位で必要である。これについても我々は、医薬品原料の GMP 合成を行なっている化学メーカーに相談しつつ進めているが、先生がおっしゃるように、製薬企業が作るとなったら恐らく今は海外に受託している状況だと思う。これは早急に何とかしないと、いいものがあっても全部海外に持って行かれる可能性もあると思う。

（**藤井先生**）: 医薬品を考えるとき，疾患によってどこの段階で阻害するのが有効か考える必要があると思う。すなわち、DNA, RNA,タンパク質のどの段階を標的分子として阻害するかという問題である。疾患関連タンパク質を標的とするよりも，疾患関連遺伝子を直接，標的にした方が良いのは，どのような疾患か。どのようなことを考えて選ぶのか。

（**小比賀先生**）: 抗体医薬と核酸医薬の違いをイメージすると、まずは細胞の中か外である。分子量によってはなかなか入りにくいとはいえ、抗体より恐らく核酸は細胞内に入ると思う。そのため、まず狙うのは細胞の中で働いているタンパク質、あるいは機能している遺伝子を狙うのが大事であろう。もう一つは、これも私の個人的な考えだが、長期でずっと投与しなくても、一度遺伝子のスイッチを入れるあるいは切るとそれでいいというものも中にはある。継続的に投与して遺伝子発現レベルをずっと維持し続ける必要がないものも、有力な候補になると思う。ただ、実際には我々がやってみると、1 回投与すると効果は一月ぐらい持続できるケースも多いので、持続のほうに関してもある程度使えると思うが、1 回あるいは数回投与したらそれで良いというものが理想である。例えばがんなどはそういう意味では狙いやすいと思う。

（**藤井先生**）: ：疾患としてはがんが一番か。

（**小比賀先生**）: はい。一つの有力なターゲットになると考えている。

（**菅先生**）: 合成のところにかなりこだわっていらっしゃるような感じがするが、例えば我々のペプチドのほうは、ペプチドなんてどこでもいいからオーダーしてしまえばいいわけで、そうしないと GMP レベルのものを大量に作ることはできない。インフラをそこから自分たちで作って行こうと思うと、多分無理である。それを国に要求するのもほとんど不可能だと僕は思う。だから、もし合成をきちんとやりたいのであれば、やはり自分たちでベンチャーを作って、それで外部のお金を入れて立ち上げるしかないのかなと思うが、その外部に発注してしまうことによる問題は何か。要は薬効のところをしっかり押さえていれば、別に合成物は外部でも構わない。

（**小比賀先生**）: これから核酸医薬が発展して行くのは恐らく間違いないと感じているが、国内に全く製造拠点がなくて、全部外で作ってもらうという状況で果たしていいのかというところをまず我々は強く感じている。

（**菅先生**）: だからそれがどうして駄目なのか。

（**小比賀先生**）: 今核酸医薬開発のガイドライン策定に向けた基盤構築を進めているが、レギュレーションつまり核酸医薬の品質管理を考えた際にも、どういう作り方でどのような考え方でやって行くべきかということは、実際に製造を行なうところと一緒に考えていかないといいものはできあがらない。こういうレギュレーションの一つとってもそうであるし、製造拠点が国内に全く何もない状況というのは、間違いなくいろいろなところで支障が出てくると思う。ペプチドの場合はもう完全に外に投げるのか。

（**菅先生**）：はい。世界で GMP レベルのペプチドを作れるところは 8 社ぐらい。やはり安く受注してくれるところに出して、きちんとした GMP レベルものを作ってもらうほうがはるかに重要な気がしている。
（**小比賀先生**）：そもそも我々がケミストであるというのも大きいと思う。作っていくプロセス、あるいはいいものを安価に作っていく、きちんとした品質を担保するというところにも、こだわりをもっている。
（**関根先生**）：別に島国根性を出しているわけではなくて、すべての効率を考えるといろいろなディスカッションが、アメリカにわざわざ行って細かい説明をすればできる。そういう意味では、我が国に一個ぐらいあってもいいと思う。ヨーロッパにもあるし、このぐらいはインフラとして整備しておくべきものではないかと思う。これだけ需要が大きいので、ある意味では国営企業も絡んで。グルーバル化だからあまりそのようなことを考えていてもしようがないというご意見だと思うが。

４－５－５．DDS 化技術／薬物輸送システムの開発
＜西山伸宏　教授：東京工業大学資源化学研究所高分子材料部門＞

去年まで東京大学の片岡一則教授の研究室にいたが、ことしから東京工業大学資源化学研究所高分子材料部門において高分子を医療に展開して行くという研究を行っている。本日は主に片岡教授と一緒にやっていた高分子医薬の研究を中心に成果を事例として示しながらお話ししたいと思っている。既にお話が出ているように、バイオ医薬品として核酸医薬は非常に大きな可能性がある。容易に設計できる、創薬プロセスの観点から非常に短期間でターゲット探索をして治療薬剤として展開できるというメリットがあり、既に幾つかの製剤、アプタマー、先ほどお話に出てきた家族性高脂血症に対する ASO が FDA より承認が出ているということで、これからたくさん医薬品として出てくると考えられる。ただ、問題点として、これも先ほどのお話に出ていたように、生体内不安定で、容易に分解される、血中に投与した場合、速やかに腎臓から排せつされる、分子量が大きく親水性であるために、細胞の中に入らないという問題があるので、DDS の技術が必要になってくる（図 4-5-5-1）。

ここには今年の『Nature Materials』誌に掲載された siRNA 臨床開発状況を示す。この表では今臨床試験はどういうものがやっているのか分かるが、ここで見ていただきたいのは、Naked で使われているのはほとんど局所投与であるということである。例えば眼科疾患に対して局所投与が行われていて、家族性高脂血症、がんなどに対しては、必ずデリバリーシステムが使われている。デリバリーシステムなしに核酸医薬を全身投与に展開して行くことは非常に難しいということである。ここではポリマー系のものについてお話しする。この総説の中で大きく取り上げているものに、カリフォルニア工科大学 Mark E Davis 教授が開発した Cyclodextrin polymer というものがある。しかし、これは siRNA とカチオン性高分子の相互作用に基づいて形成されるが、腎臓で速やかに糸球体の基底膜と置き換わることによって消失してしまう。実際に投与 30 分以内に血中から消失してしまうということが報告されている（図 4-5-5-2）。

ここに核酸送達システムの特徴を示した。製造が容易である、コスト、安全性という

観点から合成系のベクターとして、高分子を使ったポリプレックス、原島先生のように脂質を使ったリポプレックスの二つに分かれ、どちらもメリットとデメリットがあるが、とにかく重要なのは血中では安定に存在しなければいけないということである。一方、標的においては核酸分子は放出されなければならない。しかし、安定性と不安定性を両立することはすごく難しい。従って、環境に応答するような機能をそこのキャリアの中に創り込まなければいけない。またキャリア材料は長期間投与においても安全でなければならない。カチオン性のポリマーの場合は、例えばポリエチレンイミン等がよく使われているがこのポリマーは生分解性を有していないので、長期的に使っていくには問題がある。また、これまで話してきたように、血中内で安定で、標的細胞に取り込まれて、細胞質に移行して、また標的の近くで核酸放出というマルチ機能が核酸送達システムには必要だが、複雑なシステムになってしまっては実現性に乏しいし、安定な製造ができない（図 4-5-5-3）。

それで日本の強みとしてどのような技術があるのかということだが、それはリビング重合によって合成される精密合成高分子の医療応用である。分子量が非常に狭くて、鎖長が精密に制御されているので、自動会合、すなわち複雑なプロセスを経ずに、例えばミセルのようなナノ粒子を調製することが可能になる。また、官能基を位置選択的に、例えば高分子末端、側鎖に導入できるので、様々な機能、例えば標的指向機能、薬物を担持する機能、環境に応答する機能などを 1 本の高分子の中に創り込むことができる。高分子を使った DDS の研究はたくさんあるが、この技術に関して我が国は間違いなくトップレベルで進んでいる(図 4-5-5-4)。一例ではあるが、このような精密合成高分子の自己会合プロセスを利用することにより核酸分子を搭載した高分子ミセルが形成される。ウイルスのように分布が非常に狭く、時間がないのであまり詳しくお話しできないが、血中で異物と認識されず、血中を安定に循環することができる。さらに高分子ミセルは固形がんに選択的に集積することができる(図 4-5-5-5)。

さらに表面にリガンド分子を搭載することも可能である。ここでは、リガンドがないものが赤色、リガンドがあるものが緑色で、両方のミセルを混合して同時に細胞に作用させた。これは核であるが、核の近傍にリガンドの近傍によって効率的に移行する、そういった機能を搭載することもできるし、例えば細胞質の中はグルタチオン過剰のため還元環境だが、細胞の外の非還元的環境では DNA を放出しないが、細胞内の還元環境で DNA を選択的に放出する、そういう機能がこの一つのナノ粒子の中に高分子のデザインによって設計できる、それがこの高分子 DDS の特徴である(図 4-5-5-5)。

その幾つか例をお話しする。例えばここにはブロック共重合体に核酸を担持できる機能があって、しかも先ほど述べたように、細胞の中の還元環境で選択的に開裂する機能を搭載している。さらに細胞を認識する機能として、環状 RGD ペプチドをポリエチレングリコールの末端に導入すると、表面にリガンド分子の付いた高分子ミセルを調製できる（図 4-5-5-6）。この高分子ミセルは細胞内にリガンドを介して取り込まれて、細胞内トラフィッキングを制御しながら、効率的に細胞質へと移行することができる。実際に環状 RGD を搭載したミセルはがん組織に集積して、細胞内まで到達していることが分かると思う。ここで、血管新生因子標的とする siRNA を使って治療効果を見たところ、ミセルの全身投与によって優れた治療効果を示すことが確認された（図 4-5-5-7）。

最後にメッセンジャーRNA デリバリーに関してお話しする。先ほどまではタンパク質を抑えるというお話をさせていただいたが、メッセンジャーRNA はタンパク質をつくるシステムで、例えばプラスミド DNA を使った遺伝子治療と比べ、ゲノムに挿入されない、非分列細胞にも導入可能であるという非常に大きなメリットがある。一方、課題として、速やかに分解を受けることや強い免疫反応を惹起するという問題があるが、高分子ミセルに搭載することによりメッセンジャーRNA を目的細胞にデリバリーすることが可能になる。ここでは、ミセルをくも膜下投与したところ、脳組織内にタンパク質が発現していることが分かると思う。さらに、メッセンジャーRNA をそのまま使うと、Toll-like receptor によって認識され、サイトカインが産生されますが、ミセルに内包させると、サイトカインによる免疫反応が抑制されることが確認されており、生体内で安定に使えることになる(図 4-5-5-8)。

今後進むべき道としては、リビング重合によって合成される精密合成高分子は、高度な機能を付与し、しかも複雑なプロセスを得ることなく自己組織化により製剤化できるため、高分子ナノキャリアはバイオ医薬品の送達に極めて有用だと考えている。高分子ミセルは現在 5 つの製剤が臨床実験に進んでいて、そのうち 2 つが第Ⅲ相まで進んできているが、この精密高分子を使ったナノキャリア技術は、世界に先駆けて取り組み、他者の追随を許していない我が国が非常に強い分野なので非常に重要だと考えている。また、ナノキャリアは、最先端の技術、例えば標的指向性分子、機能性分子、核酸分子を融合するためのプラットフォームであり、例えればスマホのように多くの最先端のソフトウェアをインストールすることで進化する。まさに、イノベーションを生み出すことができる。こういう技術を開発しているためにはオールジャパン体制によるオープンイノベーションで開発して行くことが望ましいと考えている(図 4-5-5-9)。

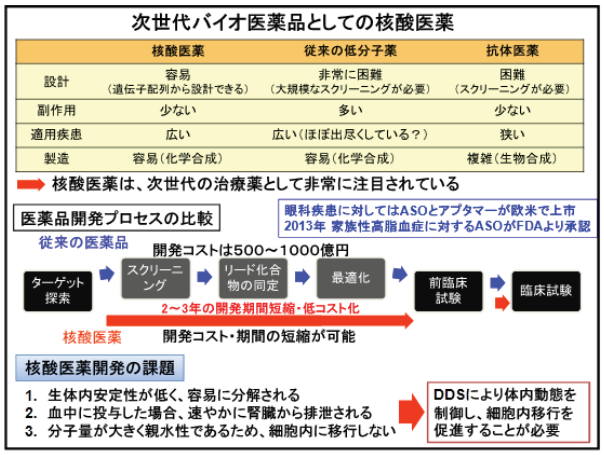


図 4-5-5-1

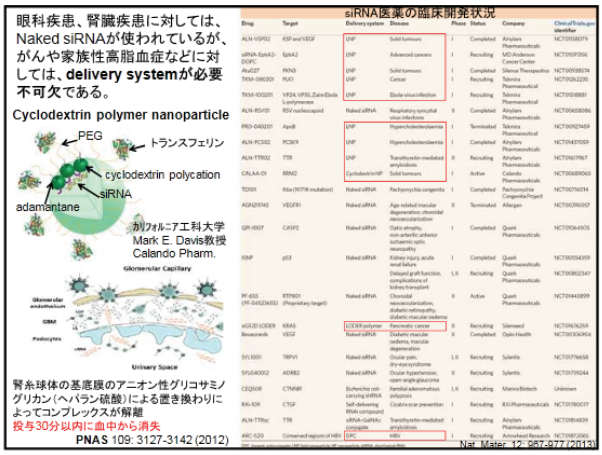


図 4-5-5-2

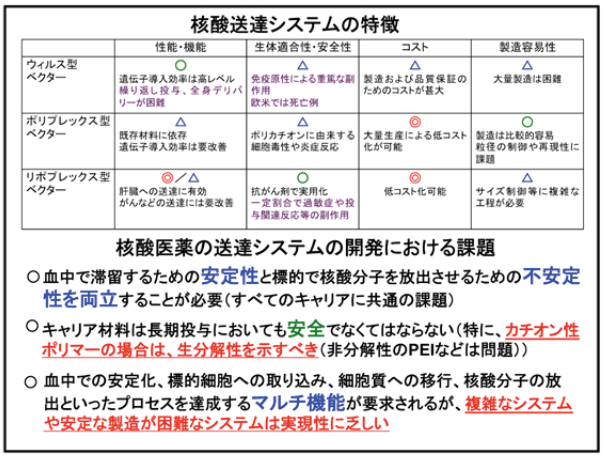


図 4-5-5-3

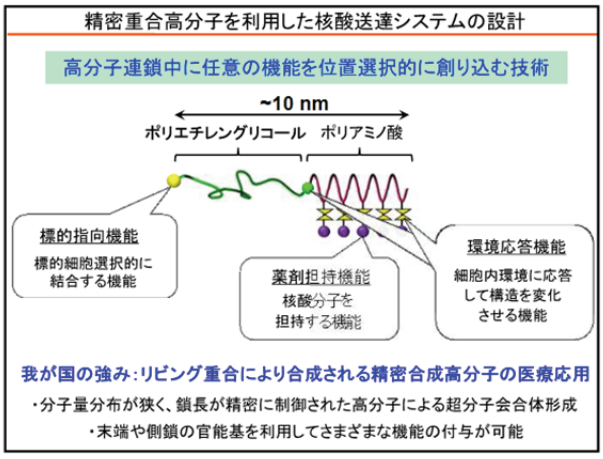


図 4-5-5-4

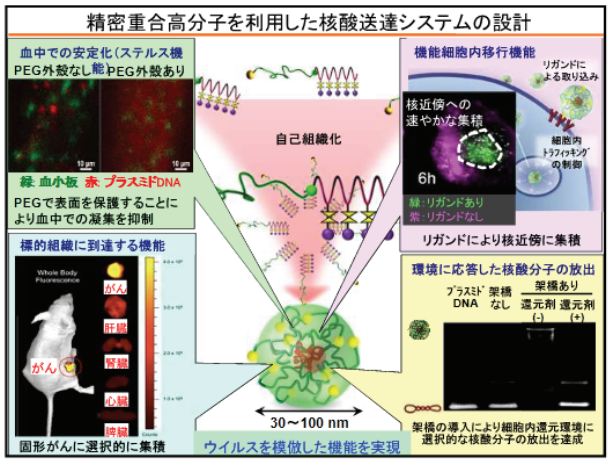


図 4-5-5-5

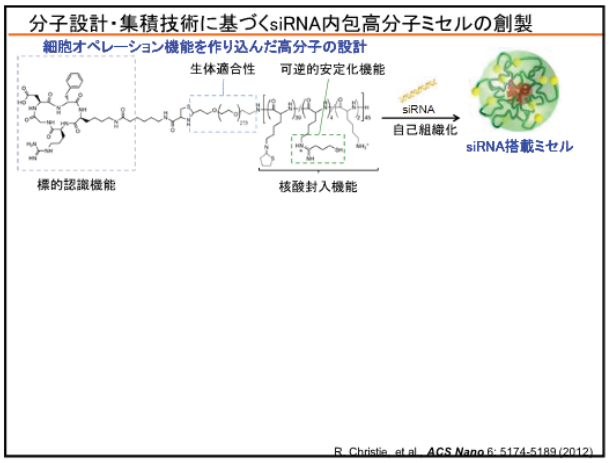


図 4-5-5-6

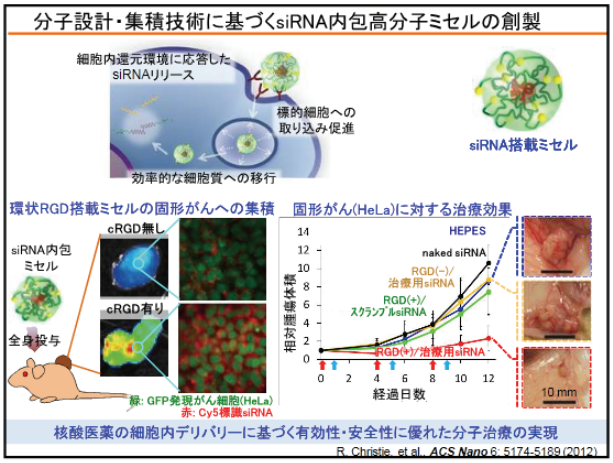


図 4-5-5-7

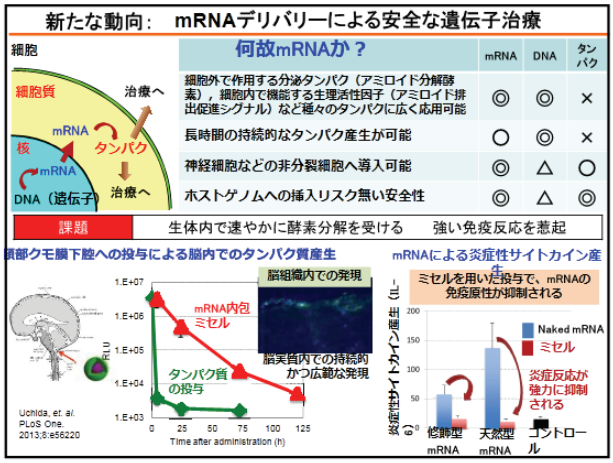


図 4-5-5-8

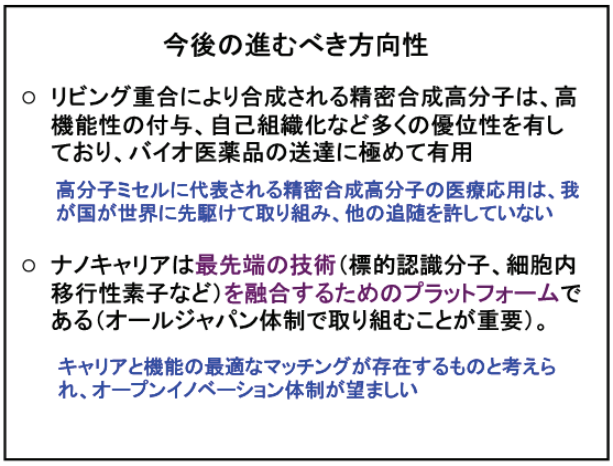


図 4-5-5-9

（質疑応答）

（**坂本先生**）：細かい話で恐縮だが、メッセンジャーRNA デリバリーは、あれはハーバード大の研究室で開発したもので、アストラゼネカがかなりお金を出して共同研究を始めているそうだが、この結果はそちらとの共同研究とは独立したものか。

（**西山先生**）：今のところ、実はこれは既に S-イノベのプロジェクトで、会社と一緒に共同研究は行っている。もちろんアストラゼネカ等もデリバリーシステムと一緒に開発していることは存じ上げている。ただ、我々自身も特許は申請している。私自身はこの技術に関して直接かかわっていないため、特許がどのように差別化されているか等の詳しいところまで把握してはいないが、差別化できているものと考えている。ただ、核酸医薬の方は、大本の特許のライセンスをどのようにするかに関して、実用化に向けて考えて行かなければいけない点だと思う。

（**浜窪先生**）：すごい技術だと思う。その先を教えていただきたいのだが、これはがんに選択的に集積していて、ほかの脳内系の例えば骨髄や肝臓には取り込まれないのか。

（**西山先生**）：これはまずこれはステルス化しているということが非常に重要であって、ミセルにはタンパク質が吸着しないので、補体による活性化も受けないし、貪食細胞による取り込みも非常に抑えられている。一方、がんにおいては血管透過性が亢進していることが知られており、血中を長期滞留できる高分子ミセルはがん組織によく集まることができる。

（**浜窪先生**）：これはどこから排泄されるのか。

（**西山先生**）：高分子ミセルの一つ重要な特性は、ずっと安定なわけではなくて、介入期は安定だが、生体内でだんだん壊れていく。壊れて最終的な分子量は 2 万以下なので、腎臓から排せつされる。だから長期的には体内に蓄積しない。もし可能であれば、もう一つ技術を紹介させて頂きたい。先ほど抗体-薬剤コンジュゲート(ADC)のお話が出ていたが、高分子ミセルをプラントフォームとした ADC をつくることができる。ここでは高分子ミセルの表層に Fab フラグメントを導入しているが、実は Fab を 1 個導入するだけで十分選択性が出て、ミセルの中には多量の薬剤を搭載することができる。そうす

れば、DM1 等の非常に毒性の強い薬を使う必要がなく、一般的な抗がん剤で ADC をつくれる。しかも先ほど薬の結合法も重要だというお話が出たと思うが、例えば pH 応答性結合にヒゾラゾン結合を利用すれば、固形がんの pH が下がったところで切断され薬が放出される。ヒゾラゾン結合は平衡反応なので希釈によっても解離するが、これをミセルに利用すると、希釈が起きてもミセル構造は維持されるのでヒゾラゾン結合は安定である。従って、高分子ミセルでは pH にのみ応答して薬を放出させることができる。このように高分子ミセルは現在のバイオ医薬品の課題を解決することができるプラットフォーム技術であるので、皆様にはバイオ医薬品を実現したいというときに DDS を使うことも頭の片隅に入れていただきたいと私は思っている。

（**松田先生**）: 先ほどの RDG を結合させた構造式を見せて欲しい。このものがエンドサイトーシスで細胞内に入るとするとどのようにエンドソームから脱出するのか。

（**西山先生**）: これは詳しいメカニズムはまだ分かっていない。環状 RGD は、$\alpha v \beta 3$ インテグリンに結合するが、これを使うと非常に速く細胞質の中に入って行って、トラフィッキングが変わっていることは分かっている。また、環状 RGD を利用することによって、siRNA の機能が上がるということも分かっているが、それがどのようなメカニズムでエンドソームから細胞質に移行するかは、まだ明らかにできていない。ただ私が述べたいのは、基本的にはこれはプラットフォーム技術なので、例えば R8 でも構わないし、いろいろなものを搭載できる。

（**松田先生**）: 聞いているのは、あの構造を見て、長鎖の PEG の末端に標的化分子が付いている。それがエンドサイトーシスで取り込まれた後にどのように脱出するのかというのが単純な質問である。

（**西山先生**）: 決してすごく効率がいいわけではない。ただ、どうして環状 RGD を使用しているのかというと、まず機能が上がるという点と、あと環状 RGD 自身がシレンジタイドという名の悪性脳腫瘍に対するオーファンドラッグとして承認されているからである。なるべくシンプルな構造で必要な機能を実現していかないと、実用化はなかなか難しい。決して効率がすごく良いというわけではないが、エンドソームの効率が悪くても、例えば血中滞留性を 10 倍高めて、がんに集積性を高めることができれば、例え移行効率が数パーセントでも構わないと思う。もしもっと効率的に、例えば細胞質に移行するような分子があれば、それを搭載すればもっとよくなって行くという、今回は一つのプラットフォーム技術としてこういうものがあるということを理解していただければと思う。

（**松田先生**）: まだ理解が難しいということか。

（**西山先生**）: おっしゃるとおり。トラフィックが変わることは分かっているので今後解明していきたいと考えている。

４－５－６．DDS 化技術／薬物輸送システムの開発
＜原島秀吉　教授：北海道大学大学院薬学研究院薬剤分子設計学研究室＞

我々は遺伝子のデリバリーシステムを開発しており、体内動態それから細胞内動態を制御できるシステムを開発している。その遺伝子デリバリーとして窮極的な自然界で進

化を重ねて発達してきたウイルスは非常に効率がいいということは皆さんご存知で、アーティフィシャルなものは一個一個の性能を比べるとものすごく違う（図 4-5-6-1）。

これは dose-response curve で細胞当たり何個の遺伝子、粒子を投与したかということ、縦軸が活性であるが、これは dose-response curve が 3 桁から 4 桁ぐらい違う。要するに一個一個の性能は 1,000 倍から 1 万倍は優にウイルスのほうが良い。ただし、たくさん non-viral は打つので、kinetics はほとんど同じように見える。この 1 万倍の違いがどこにあるかということを知るために、我々は細胞の中の遺伝子あるいはキャリアの動きを定量的に評価する方法を、そういうものはまったく世の中になかったので、自分たちで確立して 2004 年に発表した（図 4-5-6-2）。

共焦点レーザー顕微鏡を使って、細胞の断面を、核や酸性コンパートメントを染めて、それからキャリアあるいは遺伝子を染め分けて、どのくらいあるかということを核断面で定量化して細胞 1 個に直すという方法を開発して、アデノウイルスとリポフェクタミンプラスを比較した。同じ発現が出るのに必要な投与量は 200 対 6.7 掛ける 10 の 5 乗ぐらい、1 万倍ぐらい差があるが、最終的な効果は同じである。どこに差があるかということが分からなかったのでこの方法で調べたが、驚くべきことに、エンドソームからの脱出効率や核への移行効率に 1 万倍を説明する原因は全くなかった。そのほとんどが、8,000 倍が核に到達したプラスミドが転写、翻訳される過程にあるということが、この解析から初めて分かった。当初はエンドソーム脱出、核移行というところをデリバリー屋としては改良すれば問題が解決すると思ったが、遺伝子発現の場合は、核の中に入ってからも、まだものすごく課題があることがこの研究から明らかになってきた（図 4-5-6-3）。

われわれはウイルスをお手本として、ナノ粒子でデリバリーシステムをつくっている。我々のパッケージコンセプトは、輸送メカニズム、分子機構に基づいて戦略をきちんと立てて、それを実際に実現するためのナノデバイスを分子設計して、それを直径 100 ナノメーターぐらいのナノ粒子にプログラム化してアセンプルする技術を確立しようという理念で研究を進めている（図 4-5-6-4）。

最初の突破口は二木先生との共同研究で、R8 を修飾することにより細胞への移行性、核への移行性が非常に上がって、緑がアデノウイルスの発現、赤が R8-MEND。我々のシステムは、Multifunctional Envelope-Type Nano Device で略して MEND と呼んでいるが、ほとんど同じぐらいになったということで、これは非常に大きな進歩であったが、まだ樹状細胞に遺伝子導入して抗原提示をして DNA ワクチンに使えるかというと使えなかった。まだ不十分であった。DC 樹状細胞は非常に遺伝子導入が難しく、特に Non-viral ほとんど壊滅状態になっている。R8 もだめだったが、その後、かなり年月はかけたが、最終的には KALA という pH 応答性のシステムと、あといろいろな細かな改良も重ねて、最終的には遺伝子発現化、これは樹状細胞でもウイルスの世界に入ってくる。これは抗原提示 MHC Class- I もきちんと誘導できるようになって、DNA ワクチンとしての抗腫瘍効果も出せるようになってきたということで、これは Non-viral による DNA ワクチンとして、ぜひ実用化に持っていきたいと考えている（図 4-5-6-5、図 4-5-6-6）。

それから、体内動態をいかに制御するかということで、2009 年に概算要求プロジェク

トとして血管を標的とする医薬分子送達システムの開発というプロジェクトが始まり、がん、肝臓、脂肪の組織の血管あるいは血管を越えた実質細胞への送達システムも確立しようというプロジェクトが始まった。その中でのいい成果を紹介させていただく。これは、肝臓の実質細胞への送達システムであるが、先ほどのものは免疫担当細胞に直接かける、ある意味、試薬のような形で投与しているが、これを静脈内投与で肝臓を持っていって、フェネストラを通り抜けて、実質細胞まで送達して、今回は siRNA でノックダウンするという方法で、このときのコンセプトは、pH に応答して、ナノ粒子の表面の電荷が変わって、血液循環中では中性で免疫系からの認識を回避して、取り込まれてエンドソームで酸性になったら、脱出効率が飛躍的によくなるというコンセプトである（図 4-5-6-7、図 4-5-6-8、図 4-5-6-9）。

西山先生の発表でも、Alnylam の話が出たが、Alnylam は現在 MC3 が、siRNA の投与が 0.015 ミリグラム/キロで十分な効果が出せる。我々の R8-MEND は 1 ミリグラム/キロぐらいであったが、この pH 応答性のシステムに替えることにより 100 倍ぐらい性能をアップすることに成功して、現在、MC3 とぴったり同じぐらいのところまで来ていて、さらにこれを追い抜いて実用化に持っていこうと考えている。このドーズは、先ほどまで出ていた何ミリグラム/キロとは全然別の全く低い投与量の世界で、この性能だとほとんど自由に Hepatocyte で発現している遺伝子を十分にノックダウンすることが可能である（図 4-5-6-9）。

これは東京都医学総合研究所の小原先生との共同研究で、C 型肝炎の治療実験である。ヒト肝臓キメラマウスを使って C 型肝炎を感染させて、それをノックダウンすることによって、ウイルスをやっつけることができるという成果が今出てきている。それから、肝臓は血管内皮に穴が空いていて、実質的にアクセスしやすいわけですが、ナノキャリアで一番難しいのは、正常な血管をどのように攻略するか、これはほとんど成功例がないが、脂肪の血管も穴が空いていないので攻略が非常に難しくて、送達性はなかった。ナノキャリアを脂肪組織に送ることができなかったが、ここに非常にいいペプチドリガンドを付けることにより、脂肪の血管内に選択的に認識して入っていけるようになって、詳細は飛ばして結論ですが、脂肪の血管内皮にアポトーシスを起こすペプチドを送ることができて、抗肥満効果も誘導できるようになった。これはアクティブターゲッティングがリンクもきちんとできるという、非常に有意義なデータだと思う。このようにいいリガンドを見つけてナノキャリアとして最適化していけば、脳も攻略可能だと考えている(図 4-5-6-10)。

こういうナノキャリアを実用化するときに、西山先生のシステムはここが非常に速くいって素晴らしいと思うが、われわれのシステムはやはりより複雑なので、これを実用化するときに大きな死の谷に直面している(図 4-5-6-11)。

問題は、滅菌できるかという事と、均一なものを大量につくれるかということが大きなバリアとなっている。これを越えるために今、方法を幾つか考えている。マイクロ流路を用いた連続的なナノ粒子の製造法を検討している。通常のマイクロ流路では衝突した 2 種類の流体は混合しづらいので、Staggered Herringbone Mixer を用いて効率的な混合を実現し、粒径の整った MEND を安定に構築可能となります。名古屋大学の馬場先生たちとの共同で、実際にチップ上で非常に均一なものをつくれるようになっていて、

こういう連続流路のシステムであれば､先ほどの死の谷は越えられるのではないかと今、原理的には考えている（図 4-5-6-12)。

ナノメディシンの実用化を行なうときに、レギュラトリーサイエンスの観点からも非常に促進することが重要ということで、これは革新的医薬品事業の一環としてナノメディシンに関して北大を中心にして、東大の片岡先生、西山先生、木村先生、それからがんセンターの松村先生、それから国立衛研の加藤先生らと連携して、レギュラトリーサイエンスの観点からも頑張ってリフレクションペーパー、ガイドラインの作成を進めている。それから、今年 2014 年のマスタープランの公募があり、3 月に日本薬剤学会からナノ医療に基づいた革新的医薬品の創出拠点の形成ということで提案している。オールジャパン体制で、GLP/GMP 基準で製造できる拠点を日本につくって、それから性能の統一的な評価、標準化した性能評価をできるような拠点をつくることにより、ボトムアップの研究はたくさんやられているが、どうしてもこの辺のところはなかなか個人の研究では越えられないところである。低分子は製薬企業が簡単にというか確実にやってくれるが、ナノメディシンの場合は製薬企業はなかなかやってくれない。私は塩野義製薬と共同して少しチャレンジしたことはあるが、そう簡単ではないということで、やはりナノメディシンの場合はここまでトップダウンでつくってしまったほうがいいのではないかと考え提案させていただく（図 4-5-6-13)。

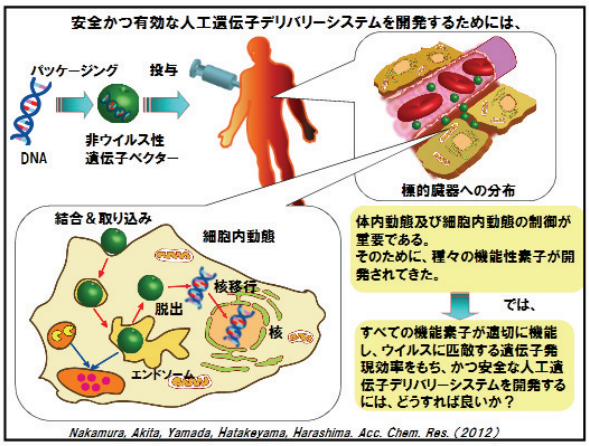


図 4-5-6-1

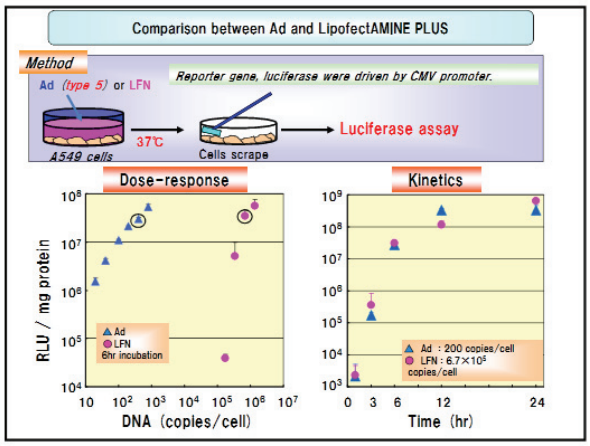


図 4-5-6-2

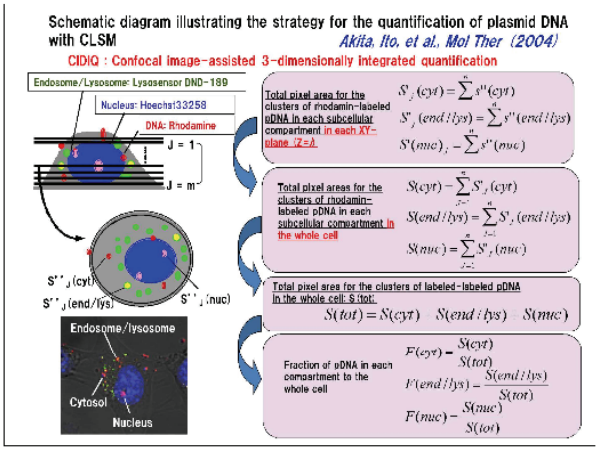


図 4-5-6-3

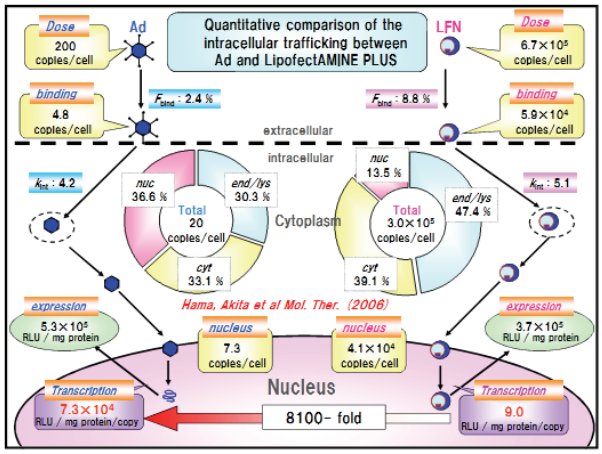


図 4-5-6-4

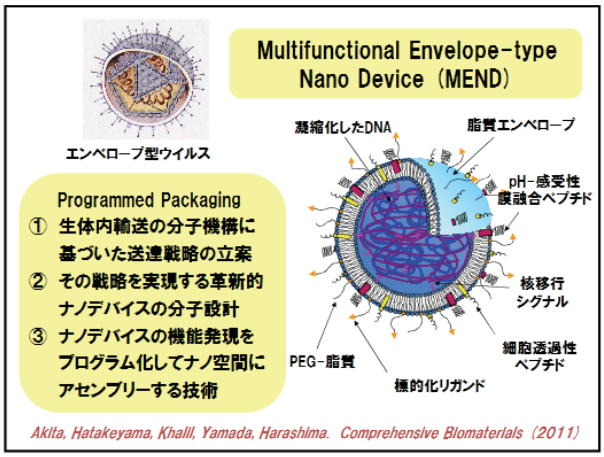


図 4-5-6-5

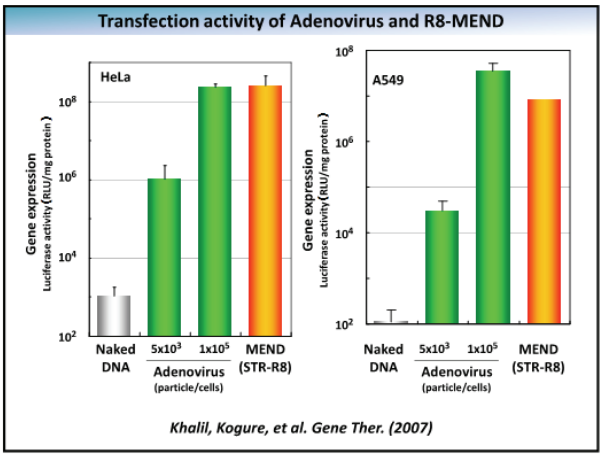


図 4-5-6-6

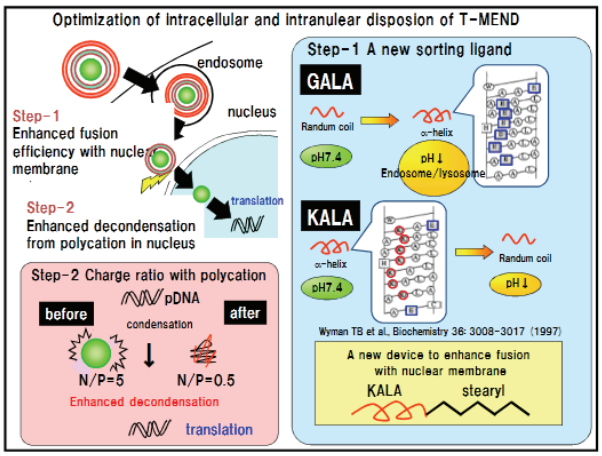


図 4-5-6-7

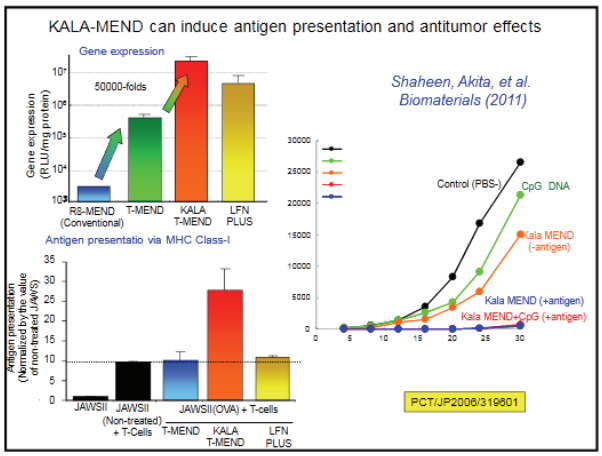


図 4-5-6-8

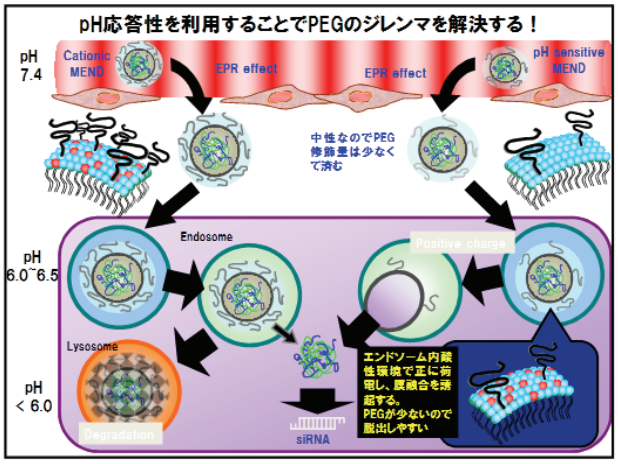


図 4-5-6-9

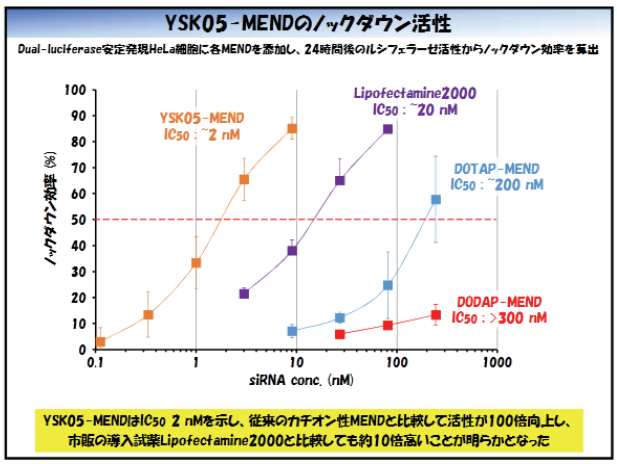


図 4-5-6-10

図 4-5-6-11

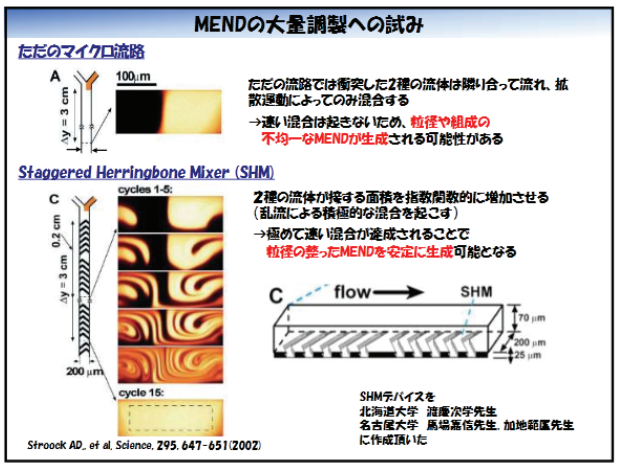


図 4-5-6-12

ナノ医療に基づいた革新的医薬品の創出拠点の形成

- 本計画では、オールジャパン体制で革新的医薬品を創出するプラットフォームを構築し、全国から提案された独創的なDDSの体内動態・細胞内動態、遺伝子・核酸医薬の導入効率などの性能を統一的に評価可能な拠点を形成する。
- 本拠点において、国立医薬品食品衛生研究所と連携して客観的な評価方法を確立すると同時に、実用化においてボトルネックとなっていたGLP/GMP基準の製造法を各拠点に整備する。
- 各拠点は、最も優れていると評価されたDDSの非臨床試験・臨床試験実施を支援すると同時に、統一的な評価結果を共有することでさらに優れた次世代DDSの開発へとフィードバックする。
- 各拠点で統一的に評価されたDDS性能情報はDDSライブラリーとして管理・統括し、種々の機能性医薬分子とのマッチングを行い、ナノ医療として貢献する。

図 4-5-6-13

（質疑応答）

（松田先生）： pH 応答性の脂質を使うことにより、Alnylam 社と同じぐらいの投与量で肝臓に効くようになったが、その中で一番重要な点はどこだったのか。
（原島先生）: このシステムは R8、もともと我々のシステムもエンドソーム脱出能力はかなり高いと思っていたが、やはりそこが段違いに違う。それは pH に応答して膜障害作用を in vitro で測ったが、それが非常に強くて、この脂質は脂肪酸のアシルに二重結合に二重結合が二つ入っているものがあって、それがやはり膜融合性を非常に高めるのではないかと思う。
（松田先生）: ということは、やはりエンドソーム脱出がキーということか。
（原島先生）:エンドソーム脱出は絶対にキーである。サイトゾルで効くものにとっては、エンドソーム脱出は最大のバリアと思う。ただし、我々の研究では、脱出した後にももう一つ律速段階があるのではないかと今考えているが、詳細はまだ分からない。しかし、エンドソーム脱出はその前の段階なので、絶対に大きなバリアである。
（松田先生）:一般論としては、エンドソームから脱出するのに、プロトンスポンジ効果、それに伴うアンブレラ効果というものがあり、もう一つは今原島先生がやっているような膜融合効果というものがある。そのうちのどちらが重要だと原島先生はお考えか。
（原島先生）:ウイルスもエンベロープ型のウイルスとアデノウイルスのようにエンベロープを持たないウイルスが二つに分かれている。エンベロープ型のウイルスはやはり膜融合で出る。アデノのようなものは膜はないから膜融合ができないので、デタージェントのようなメカニズムで溶かしていってデストラップして出てくる。ですから、どちらもありとは思うが、エンベロープのタイプのウイルスのほうが種類的には多い。
（萩原先生）: 今エンベロープの話が出ていたが、ただ HIV 型にしてしまえば一発で入って問題ないのではないかという気もするが。
（原島先生）: 細胞膜との直接フュージョンですよね。
（萩原先生）: はい。
（原島先生）: それは本当にやりたいが、なかなか難しい。それができるようになったらエンドソーム脱出がごちゃごちゃ言わずに一発でストンと入る。だからもともと二木先生の CPP はそれができるのではないかという可能性で共同研究を始めたが、実際には Penetration ではなく、マクロピノサイトーシスを誘起してということであった。だから、HIV のようにダイレクトフュージョンができれば、しかもそれを細胞選択的に膜融合ができる、プラズマメンブレンで膜融合できれば一番理想的だと思う。
（萩原先生）:エンベロープだけだと比較的容易に培養細胞であればつくれますよね。だからちょっと原始的になるが、それをそのままリポソームに取り込むような形でできないのか。
（原島先生）:膜融合を起こすときには不安定化を起こさないといけない。プラズマメンブレンなり endosomal membranes なりを不安定にしないと、彼らは安定な構造を取って存在しているわけですから、1 回不安定にしないといけない、やはりプラズマメンブレンというのは外界と接している防波堤なので、そう簡単にはくずれてくれないのではないかと思う。

（**二木先生**）：今のと関連して、直接入るためには選択性が出ないですよね。
（**原島先生**）：だからレセプターで細胞選択性を与えて、結合した後にダイレクトフュージョンとすればいいと思う。細胞選択性はレセプターでリガンドで選択性を与えることが多分できると思うが、やはり我々にとって一番難しいのは、プラズマメンブレンとpH7.4の状況でダイレクトフュージョンさせることが現時点においてはそう簡単にはできない。

４－６．セッションⅤ　次世代医薬拠点（安全性評価技術）

４－６－１．次世代バイオ医薬品における安全性評価技術
＜川﨑ナナ　部長：国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部＞

このスライドは、今までに起きた生物製剤の有害反応の代表的なものを示している。抗 TNFα抗体の感染症、抗 EGF 受容体抗体の皮膚障害、抗 Her2 抗体の心筋症などはよく知られている。TGN1412 は抗 CD28 抗体であるが、治験の歴史に残るような重篤な有害反応を起こしたもので、被験薬を投与された 6 人全員が、多臓器不全により ICU に搬送されている。そのほかに，抗体医薬品等によるインフュージョン反応、エポエチンアルファの再生不良性貧血、ソマトロピンバイオシミラーの抗薬物抗体の出現がある．ヘパリンに関しては 2007 年、アメリカで 100 名近くの患者さんが亡くなる大きな有害事象が起きており、フィブリノゲンによる C 型肝炎ウイルス感染は記憶に新しいところかと思われる。これらは特徴から三つに分類することができる。一つ目は、有害反応が薬理作用（受容体応答・標的作用）の延長線上に起きているということである。予測できるが防げないケースと、未知の作用により予期せぬ有害反応が起きるケースがある。二つ目は、過剰な免疫応答を生じるケースがあるということで、サイトカイン等の放出が起きる場合や、自己抗体が産生されることがある。三つ目の特徴は、品質・製造方法上に問題があるということで、不純物の残存や、異物あるいは感染性因子が混入することにより有害反応が起きることがある。ただ、ペプチドやタンパク質医薬品の場合は、代謝されてもアミノ酸になるだけなので、化学薬品のような代謝物による有害反応は起きないのが普通である。では、この三つの有害反応の特徴を考えながら、次世代バイオ医薬品の安全性評価について、薬理・免疫作用と品質の二つの面から考えていきたいと思う（図 4-6-1-1、図 4-6-1-2)。

まず、薬理・免疫作用と安全性評価の件である。今回取り上げられている医薬品候補の多くは分子標的薬であり，種特異性が高くて、適切な動物モデルがない場合が多い。このようなケースでは,臨床試験で安全性上の課題が明らかになることがある。そこで、初回ヒト投与臨床試験（ファーストインヒューマン（FIH））の推進と安全性を確保するということと、臨床データや市販後安全性データを有効活用することが重要になる。FIH の安全性確保において重要なことは、リスク要因を特定し、リスク低減のための対策を講じることである。そのためには作用機序の理解が重要で、具体的には受容体、標的結合親和性、占有率、類似薬の安全性データ、分子構造に関する新規性に関する研究を進める必要がある。標的分子の理解も必要で、構造、組織分布、疾患特異性、多型など、また，使用している動物モデルの妥当性評価なども重要である。臨床データ、市販後安全性データの活用については、バイオ医薬品の薬剤疫学はまだ日本ではあまり進んでないと思うが、安全性データベースをいかに有効活用するかという議論を進めることが重要になると思う(図 4-6-1-3)。

では、分子標的性の高い医薬品を早く FIH に持っていくためにはどのような研究が必要かを少し考えていきたいと思う。まずは作用機序と標的分子について十分に検討し、生体への影響の重大性を予測する。例えば，免疫系を活性化あるいは抑制するもの、複

数の標的を活性化するもの、フィードバック作用がないものは、重大性が大きいと予測される。これは短期的には、FIH などにおいてアナフィラキシー様のインフュージョン反応や、サイトカインストームを引き起こす可能性があり、長期的には感染症、がん、I 型糖尿病などにつながる可能性がある（図 4-6-1-4）。

つぎに，動物モデルの妥当性を評価すし、そのモデルの不確かさを考えていく。もし動物モデルの妥当性が低く、類似薬もない場合は，安全性を予測できないので、データの不確かさが増すことになる．これは，ヒトに対する投与量、投与計画の設定が困難になることを示唆している（図 4-6-1-5）。

生体に対する影響の重大性、動物モデルの妥当性に基づいて、このようなリスクマトリックスを作成した。ここでは，赤枠で示した医薬品は、リスクが高い医薬品と考えられる。例えば，免疫抑制作用を解除するような抗体、ADCC 活性などを増強している抗体、あるいは ADC などがここに入ってくるのではないかと思う。このようなリスクの高い医薬品に対する低減策として今議論されているのは、FIH において，従来から利用されてきた NOAEL，すなわち，動物実験から求めた無毒性量から投与量を算出するだけでなく，薬理作用から投与量を算出する MABEL の考えも採り入れようということである。MABEL の設定法については様々な方法があるので、製薬企業でも高い関心を持っていると思われる。また，臨床試験、承認後得られたデータは有効活用すべきだと思う（図 4-6-1-6）。

つぎに，品質に由来する安全性評価について考えてみたい。次世代バイオ医薬品が、新しい分子特性を持っているとき、品質リスクマネジメントを実施する際に、新しい技術の開発も必要になってくると思う。一般に，品質上のリスクと考えられているのは，ウイルス等の感染性因子の混入、宿主に由来するタンパク質、装置等からの溶出物、また残存試薬などの工程由来不純物であり、これの解析と管理技術の開発が求められる。例えば，高感度検出法の開発、混入・残存リスクのない工程の開発である。また、有効成分の分子変化体の解析と管理技術の開発も重要であり，タンパク質の場合は、糖鎖等の翻訳後修飾、薬物等結合不均一性、凝集体・断片、酸化体等などの解析が重要である。もちろん理化学的な解析技術の開発が必要であるが、本日冒頭に津本先生が述べられたように、物性と機能のクロストークの解明が重要であり、具体的には理化学的解析技術によって検出されたピークがどのような生物活性を持っているのかなど、PK、薬理作用、免疫原性、安全性、安定性との関係を明らかにしていく必要があると思う（図 4-6-1-7）。

次世代バイオ医薬品開発と安全評価についてまとめた。次世代バイオ医薬品開発では、まず非臨床段階で十分にリスク要因を解明して、リスク低減策を講じて治験を実施する。Ⅰ相からⅢ相、そして市販後とさまざまなリスク要因が加わっていく。市販後は遺伝子多型、併用薬、特異体質などいろいろな背景因子を持っている患者さんが加わる。それらを包括したリスクアセスメントが重要である。そのリスク評価結果に基づいて医薬品を適正に使用すること、また，類似薬の開発にその評価結果を利用していくことが求められていると思う（図 4-6-1-8）。

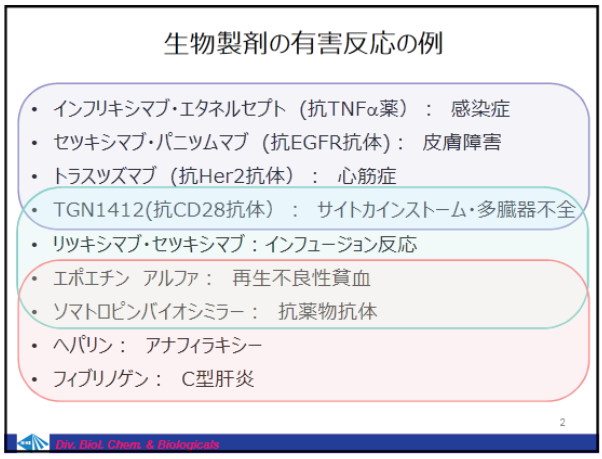


図 4-6-1-1

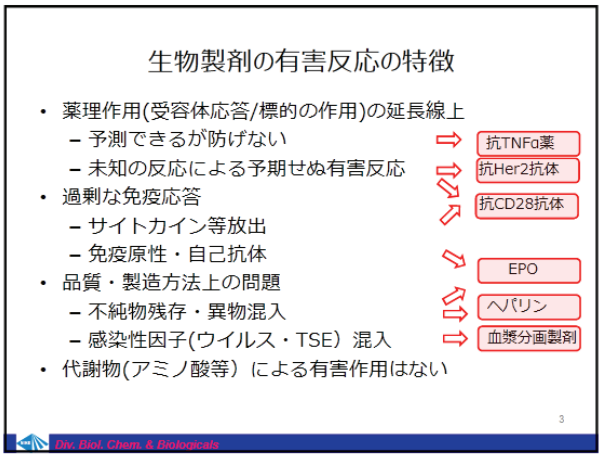


図 4-6-1-2

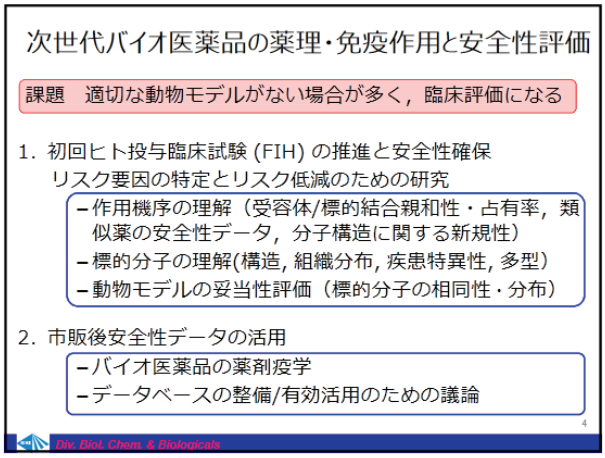


図 4-6-1-3

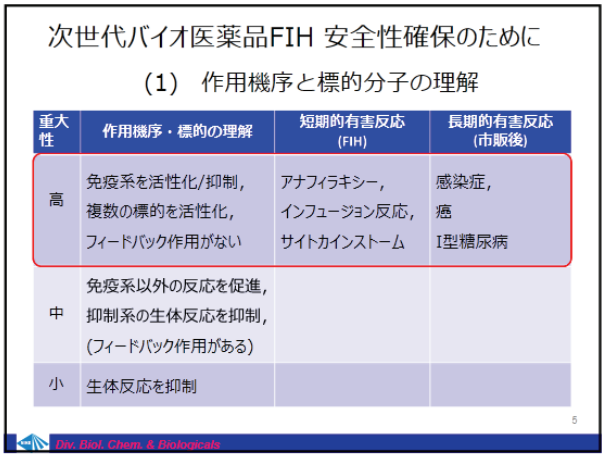


図 4-6-1-4

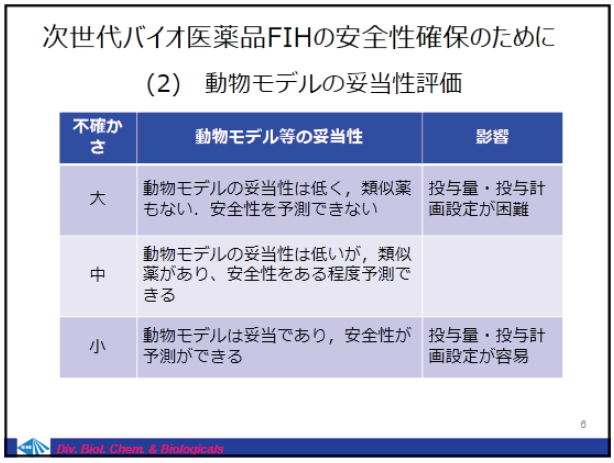


図 4-6-1-5

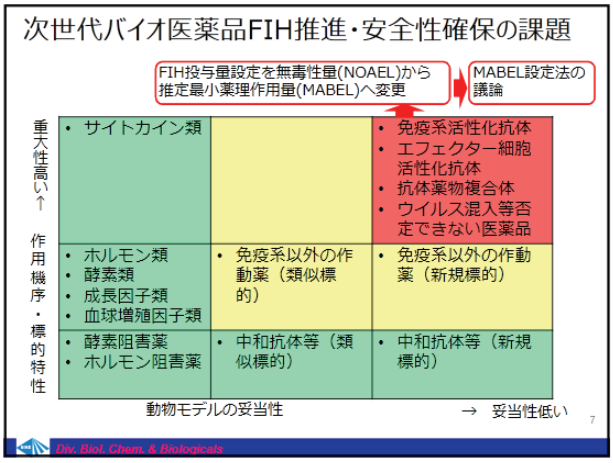


図 4-6-1-6

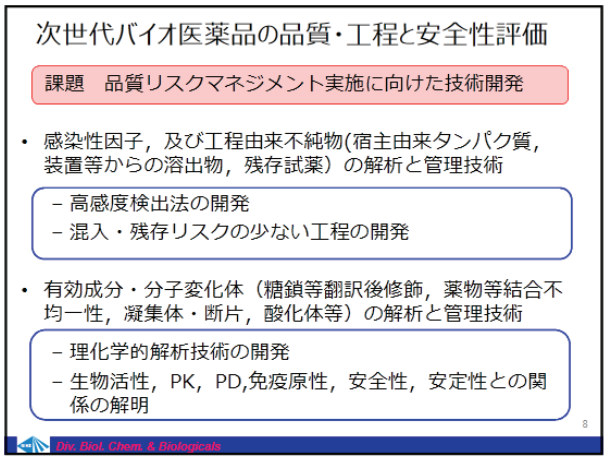


図 4-6-1-7

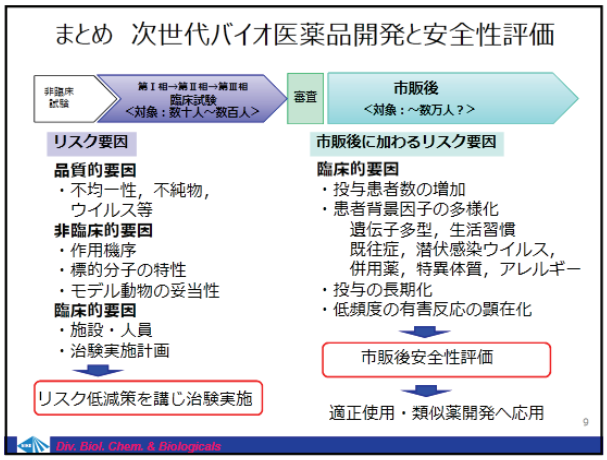


図 4-6-1-8

（質疑応答）

（**白井先生**）：とても興味深い話をありがとうございます。本日のお話にあったようなデータをもっと徹底的に解析するというか、アカデミアの先生の力も入れて解析することにより、副作用の毒性等を徹底的に分析することによって、単純にもう少しメカニズムが分かって、それをオーバー化にするようなバイオメーターの戦略などが普通に考えられると思う。そういったイニシアチブをとることはされないのか。

（**川﨑先生**）：このような分子標的性の高い薬品は、ヒトに投与してから本当の意味での薬理作用や安全性が分かってくるわけで、このような市販後のデータは有効活用するべきではないかと。ターゲットが異なるリウマチ薬で副作用が異なるとき，それは作用機序の違いを示唆している．また，併用薬と副作用との関係などが、今後の医薬品開発に役立つ知見が得られるだろうと思う。私達の研究の一つとして、今後もこのようなバイオ医薬品の安全性評価を行っていきたいと思っている。

（**白井先生**）：なぜこのような質問をしたかというと、市販後安全性データの活用(図4-6-1-3)のところで、まだデータベースの整備が出ているけれども有効活用のための議論が不十分だと言及されたと思うが、そうすると、ただ一応安全性データを集められていて公開されてという立場なので、何らかの形で誰かがイニシアチブを取って、そこを進めていく必要があると思うが、その動きの中心になるのはどこになるのか。

（**川﨑先生**）：状況を見ていると、データベースの整備は各大学等が行っているし、PMDA をはじめ国もやろうとしている。ただ、そのデータをだれがどのように使っていくかということ、特にバイオに関しては、これからの議論ではないかと感じている。

４－７．企業の視点

４－７－１．企業がアカデミアに求める革新的基盤技術
＜坂田恒昭　部門長：塩野義製薬株式会社イノベーションデザイン部＞

今、わが社を例にして内資の会社がバイオ医薬品に対してどういう位置付けにあるかということだが、大抵の製薬企業は今から 10 年ぐらい前にバイオ医薬品をかなり熱心にやっていた。ところが 10 年ぐらい前に、あまりにももうからないということでバイオ医薬品を、われわれはバイオの塩野義と言われていたが全部切ってしまった。そして今新たにペプチドや核酸をやり出して、また新たにバイオに対する CMC、安全性、製剤ということを再構築しだしているところである。

その中で、皆さんよくご存知のように医薬品の開発は費用が数百億円掛かかる。しかも長期間かかるものになる（図 4-7-1-1）。

日本の製薬企業に対してアンケートを取った結果研究開発費はうなぎのぼりに増加している（図 4-7-1-2）。これは大きな負担となっている。どうしてかというと、一番の大きな原因は、今 High throughput screens(HTS)で低分子化合物をどんどんスクリーニングしていって、それを医薬に仕上げていくということを主にやっている。ところが、初めに HTS をロボットでかけてしまって、ずっとシークエンシャルに流れてしまい、結局ヒトでやって有効性が示されなくて落ちてしまうところが多いわけである。それをデータで示したのがこの図である。即ちフェーズⅡで落ちてしまう。Phase Ⅱ Attrition という言葉で言われるが、マウスで効いてもヒト臨床で有効性が認められず中止するケースが一番多い。これは低分子化合物に対するデータが主である。今日の先生方のように、バイオ医薬品、分子標的薬をやっている方々に対して、われわれ製薬企業は、それに対してこのような臨床有効性を早期に予測できて、しかも早期に臨床に対して有効性を示せれば、今言った研究開発費用の削減、期間の短縮に役立つのではないかということで非常に大きな期待を持って見ている。今申したように、この臨床有効性をどのように担保していくかということが、われわれ製薬企業が求めている技術の一つである（図 4-7-1-3）。

それは、皆さまのような剤型を研究されている先生方の力を借りることが重要な点である。もう一つは、いろいろな方法があるが、バイオマーカー、特に動物とヒトとをつなぐバイオマーカーが必要である。研究レベルでは動物ではよくやられて有効性が示されているが、それがヒトに応用されていくとなかなか有効性が示されなくて、結局臨床の現場で落ちてしまう。もう一つは、臨床試験でバイオマーカーが欲しい。これはわが社では痛みというものを一つの重点領域にしているが、痛みを測るバイオマーカーもしくは測定法がないということで、臨床の有効性がなかなか示されない。もう一つは、適切な動物モデル。今のような動物モデルはいくらやってもなかなか難しい。製薬企業では動物の薬をつくった人はたくさんいるが、ヒトの薬がなかなかできないということがある。それに対する期待として、iPS、ES 細胞などのようなヒトに近い細胞を用いていく。それともう一つは、今日は白井さんがいらっしゃるが、私どもは大阪大学で「京」を利用しているが、システムズバイオロジーの関係で、パスウェイ解析、臓器シミュレーションをどんどん発展させていき、動物よりもヒトにもっと近い方法、もしくは動物愛護の観点からもこのようなことをどんどん進めていく。それに対してもっと臨床予測

性を高くしていき、剤型を考えていくことも必要ではないかと思っている(図 4-7-1-4)。

これは TRANSLATION MEDICINE についてお示しする。ヒトと動物モデルをつなぐような大きなシステムが必要である。それはバイオマーカーや、今言ったような痛みを測る、もしくはアルツハイマーの原因を測るということで、イメージングをどのように導入していくかといったものである（図 4-7-1-5、図 4-7-1-6)。

わが社では、大阪大学の中に PET 分子イメージングセンターというものをつくっておあり、先ほど述べたファーストインマン、もしくはマクロドージングをここでやろうとしている。もう一つは iPS をどのように取り組んでいくか。それによって臨床予測性をどのように上げていくかということを利用して、ヒトでの早期臨床予測に応用したいという希望がある。これは先の話になるが、システムズバイオロジーの方法をも使ってやっていきたいと期待をしている（図 4-7-1-7、図 4-7-1-8)。

もう一つは、やはりわれわれとしたら日本発の何か新しい剤型を考えていって、それを実用化していきたいという夢がある。色々な剤型があり、ロスバスタチンは、クレストールというわが社の一番売れ筋の薬だが、私たちは低分子化合物医薬品が主であった。ところが最近では核酸、ペプチドというところにかなり力を入れている。それで次の医薬品のコンセプトは何かということをつくっていきたいという期待を持っている（図 4-7-1-9、図 4-7-1-10、図 4-7-1-11、図 4-7-1-12)。

そのような意味でも、これは弊社の取り組みの一つであるが、FINDS というのは 2007 年からやっている。これは 10 年ほど前にバイオを切ったと同じ時期に、私がいた基礎研究所も閉鎖されてしまった。そのような新規の研究シーズをアカデミアに求めていくというふうに方向転換した。ドメスティックなアカデミア、もしくインターナショナルなアカデミアに求めていって、それをインキュベートしていこうという仕組みもつくっている（図 4-7-1-13)。

その中で今日の主題の一つ、どのような技術をわれわれが提示しているかということだが、ここに示すのは今年 2013 年のテーマである。これによると、やはりイメージングブローブ、早期でヒトの臨床予測、医薬品のスクリーニング、薬効評価、創薬標的に解析に有用な技術、それと化合物の化学構造最適化に利用可能なタンパク質-低分子化合物の相互作用絵を検出する技術を挙げている（図 4-7-1-14)。

もう一つは、これこそ今日の主題かもしれないが、わが社はタンパク質をいったんやめてしまったために抗体医薬品でかなり遅れてしまった。次は何かということで、核酸医薬品をメインにやろうと思っている。その為にアンチセンス医薬品創製のためのプラットフォーム技術を何かアカデミアの皆さまと一緒にやっていきたいと思っている。今日のもお話にもあったデリバリー、安定化など色々な事をやっていきたいと思っている。それと、これは 2007 年からテーマとしてずっと挙げているが、次世代先端医薬品につながる創薬プラットフォーム技術ということで、何か”ふわっ”としたアイデアだが、そのような新しいものをアカデミアの皆さまと見つけていって、それを育てていこうという取り組みをしている。

このように今のわれわれのような規模の製薬企業は、バイオ医薬品をいったん切ってしまったためにビハインドしているので、早急にキャッチアップする仕組みをつくっていくということで、実際に臨床に上がっているがんペプチド、もしくは今やっている DNA も含めて、そのような生産から CMC を含めて取り組んでいるところである（図 4-7-1-15)。

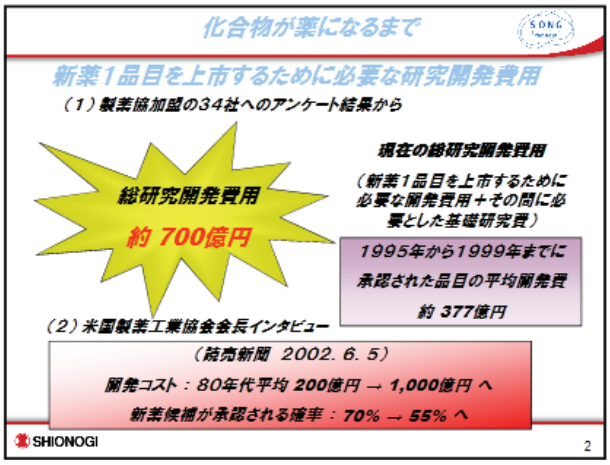


図 4-7-1-1

図 4-7-1-2

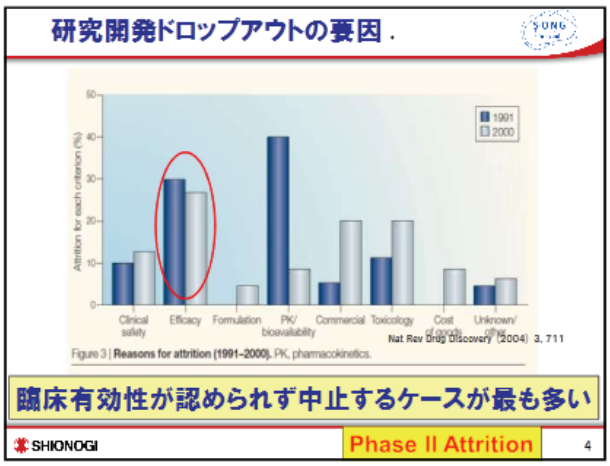


図 4-7-1-3

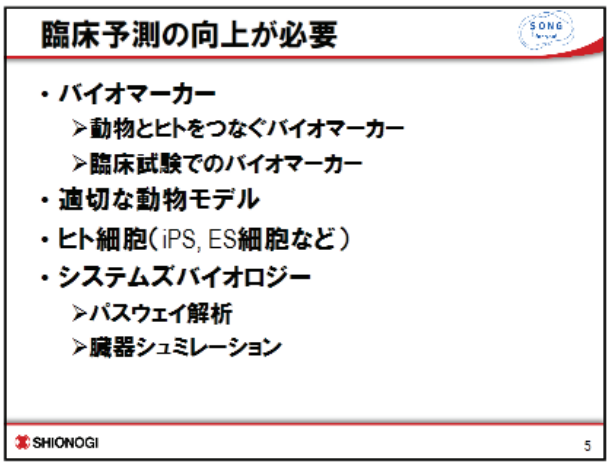


図 4-7-1-4

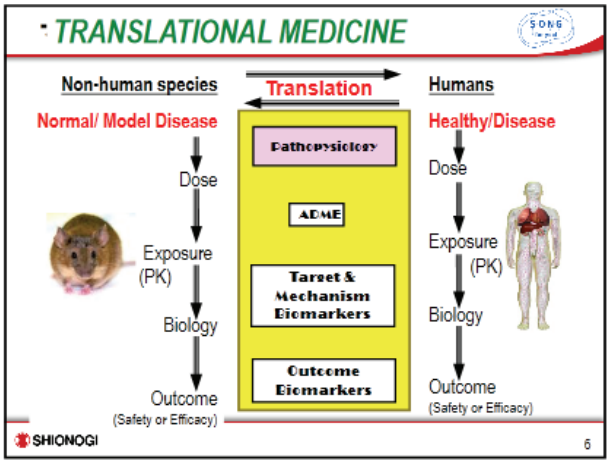


図 4-7-1-5

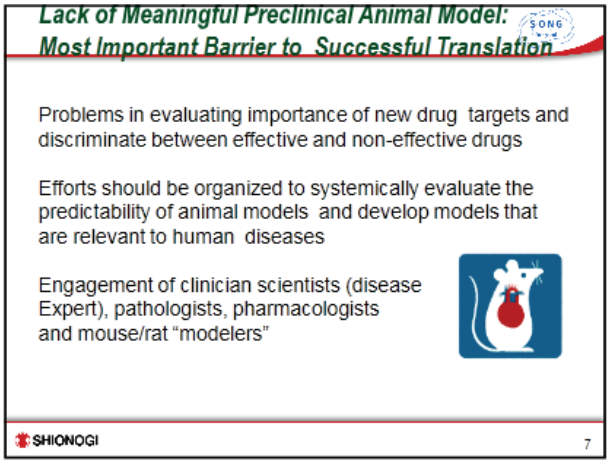


図 4-7-1-6

図 4-7-1-7

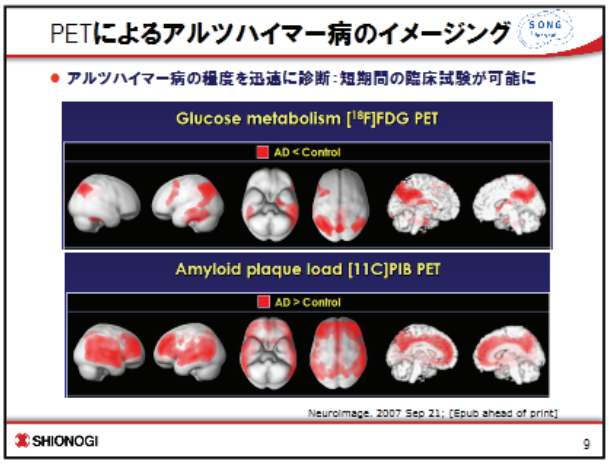


図 4-7-1-8

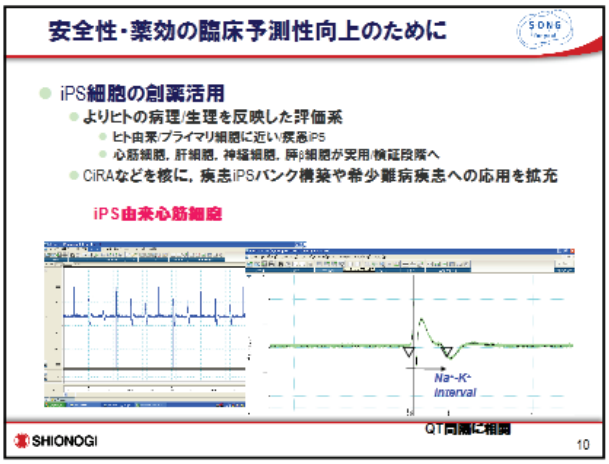


図 4-7-1-9

図 4-7-1-10

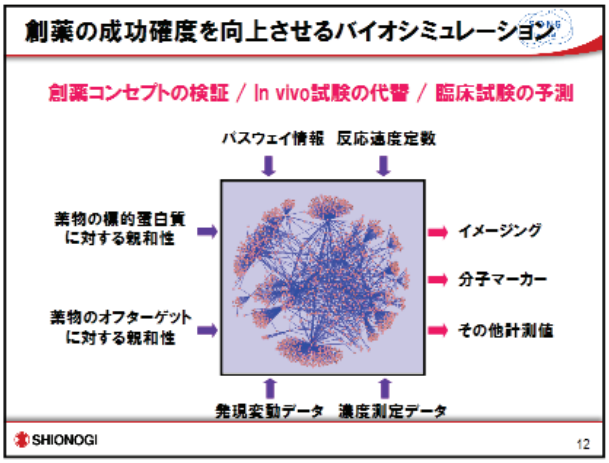


図 4-7-1-11

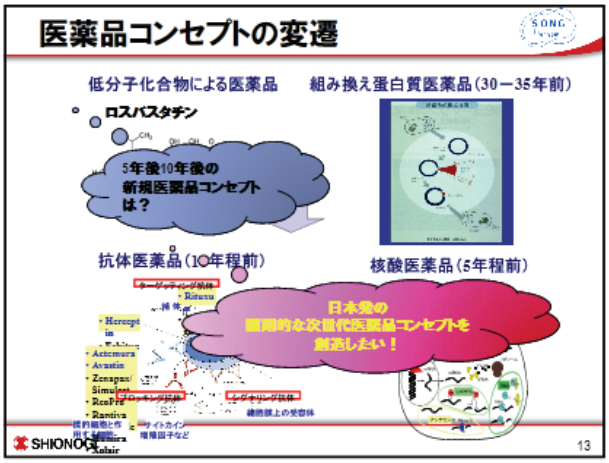


図 4-7-1-12

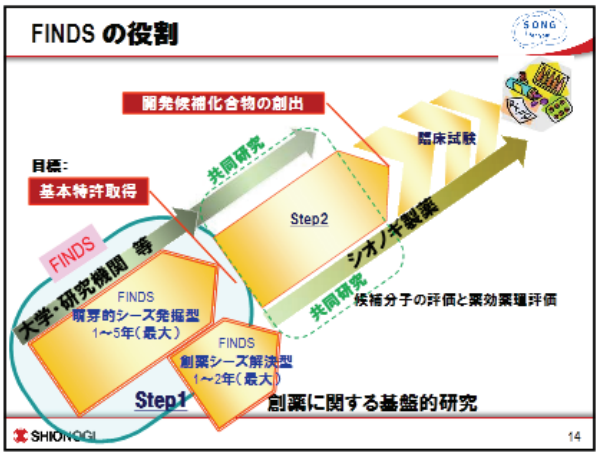


図 4-7-1-13

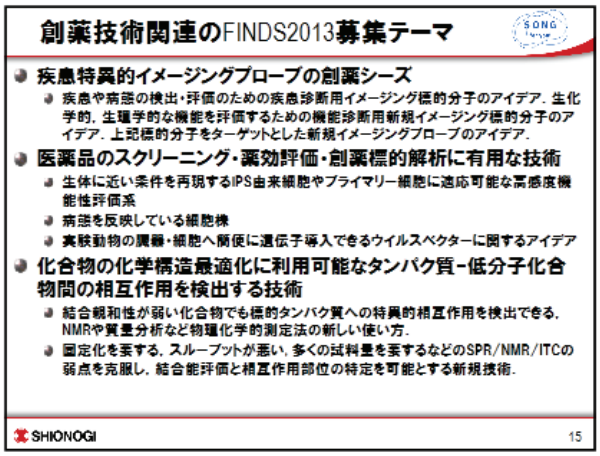


図 4-7-1-14

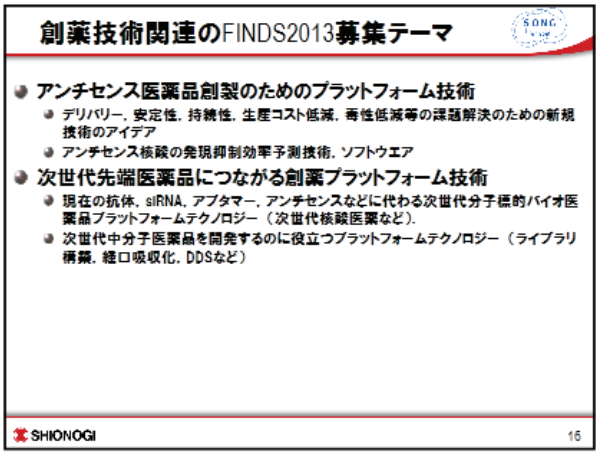


図 4-7-1-15

（質疑応答）

（**松田先生**）:大手の製薬会社ではアカデミアからいろいろなテーマを募集して一緒にやろうということをやっているが、私は日本の製薬会社、特に大手の製薬会社は信用できない。実は、私は低分子だが、抗癌剤、それから降圧剤も含めて約六つ、臨床試験を製薬会社とやったことがある。ある大手の製薬会社とやったときに、数年間共同研究をやったら弁護士を連れてきて、「もうあなたには十分お金を払ったからあなたとは縁切りだ」と言われたことがある。何かそういうことをされるのではないかという気がいつもするが。

（**坂田先生**）:今は大学のほうでもかなり権利主張をかなりされている。大学の知財本部があったり、TLO があったりして、そこと交渉しながら、TLO が先生たちの権利を守りながら、われわれに交渉しているのが現状である。制度的にかなり変わってきていると私は思う。

（**菅先生**）：やはり大学と企業において win-win のシチュエーションを非常に明確に出して頂いた方が、多分大学としては本当に最短の技術で一緒にやっていきたいと、手が組めると思う。その辺の win-win のシチュエーションを今、御社の特に上部の人たちがどのように思っているかということを教えていただけると。

（**坂田先生**）：win-win というのは、今のオープンイノベーションの基本。やはりそれは win-win に育てていくというのが前提になる。このシステムも私が最初に組んだときにはそういうことをやろうということで、上部、私の上は社長であるが、社長はそれで納得して、このシステムを始めているということになる。やはり契約マターなので、契約に対する教育を大学の中でもやっていくことが必要だと思う。それと逆に質問だが、外資というのはそういうのを取られていなのか。

（**菅先生**）：私は個人的に外資とやったことはない。国内の企業とはやったことはあるが、結果的に共願強制したり、このアイデアはそもそも私のところにあったアイデアでしょうというものを、一緒に共願しましょうと言われても、ちょっと待ってください、あなたのコントリビューションは●●●万円だけでしょうという感じになってしまう。

（**坂田先生**）：知財という観点からすれば、我々は発明者主義である。発明者に知財を既存させる。我々はその実施権を買うというスタンスである。

（**松田先生**）：これは御社の話ではないと思うが、最近核酸医薬に参入したいという会社が幾つかある。ところが、そういう会社が何か基礎技術を持っているのか、例えば DDS の技術を持っているのか、核酸の誘導体を何か持っているのかと聞くと、単なる今のトレンドだからやりたいということで何もない場合がある。果たしてそういうことでいいのかということを、私は非常に疑問に思う。

（**坂田先生**）：我々もここにいる何人かの先生と一緒にやらせて頂いているが、常にディスカッションしながら、われわれは産業化に向けて上流の技術はアカデミアの先生がやるべきだと、ただ下流の CMC や安全性は多分われわれのほうがたけていると思う。だから、そこを協力して薬を作り上げていくということで、われわれは win-win の関係をつくっていきたいと思っている。

（**坂本先生**）：今回の医療の中でかなり日本にはベンチャーがなくて、真ん中のアプリケーション、development のところは、ベンチャーが欲しいという話が出てきたが、日本の会社の立場から見たときに、そういう議論に関してどのように考えるのか。例えば FINDS はベンチャー機能をどのように捉えているか。

（**坂田先生**）：日本のベンチャーキャピタルは長期タームでしか考えていなくて、だけどお金が潤沢に出せないということを聞く。我々は事業会社がそういうことをやるべきだと考えて、FINDS を作った。ベンチャーが、今の基礎研究と応用研究の間の範囲を埋めるのり付けをすべてだと思う。そのような繋ぎをどこでやるかということが非常に大切で、我々もアカデミアに対する再現性を、どこで担保を取っていくかというのが今大きな悩みになっていて、自社でやってもなかなか再現性が取れないということもある。ただ、そこをどう担保していくかということが、やはり今一番の大きなポイントになっている。

４－７－２．企業がアカデミアに求める革新的基盤技術
＜木村廣道　特任教授：東京大学大学院薬学系研究科＞

今日のお話は大変感銘を受け、勉強になった。私が大学に勤務するようになったのは10年前で、そのころ東京大学には「菓子折りでくれてやるのが先端技術」という川柳があった。一方最近では、おれたちはこんなにいい研究をしているのに製薬会社はなぜ振り向かないのかというご不満が非常に多く渦巻いており、まだまだ改善するところがたくさんあると思っている。その中でいかに効率よくイノベーションをつくっていくかというと、今お話にあったオープンイノベーションが一つの鍵になっていて、今非常ににぎやかになっている。オープンイノベーションにはいろいろな定義があるが、アカデミア、企業、多業種を巻き込んで破壊的イノベーションを目指す。ここで先ほどお話があったようにwin-winの仕組みをつくっていくことが重要である。よくこういう場で例に出すのはアステラス製薬と京都大学のAKプロジェクトである。AKプロジェクトとはクローズド・オープンイノベーション、1対1で、それぞれの特徴、技術を持ちよって、世の中にものを出していこうということで、大変な成功例としてよく議論に上がる。それから、ちょっと違う分野であるが、企業同士のオープンイノベーション、1対1の対応例としては、血清ができない長寿命補助人工心臓、テルモとNTNというベアリング会社がタッグでやってきた。このようなことは1社ではなかなかできない。2社が協力して初めてできないことができるようになったという例がある。他にもまだいろいろなスタイルがある。その広い科学技術と洗練されたニーズの出会い、これは日本の一つの特徴である。先ほど、議論があったが、要素技術は日本にたくさんあると言うが、こんなに要素技術に満ちあふれた国はあまりないと思う。これは日本の非常な強みだと思う（図4-7-2-1）。

また一方、洗練ニーズ、特に医療に関する日本の市場は、やはり世界を先行しており、洗練度が非常に高い。だから、日本の市場をとらえたビジネスは、多少時差があるかもしれないが、おそらく世界で通用する。そういう場でのオープンイノベーション、1社と1社の例は、先ほどのアステラスと京都大学のイノベーションがある。それから、例えば複数社の技術を持ち寄って一つの製品をつくっていこうというのは、いわゆる機械系はこういうものである。先ほどお名前が出てきた医療機器のda Vinci、コンピューター、スマホなどは全部ここに当たる。複数社の技術を持ち寄って初めてできないことができるようになった。それから1社の技術を多様なアプリケーションに展開する、これは例えばiPS細胞などがこのような例になってくると思う。これから議論されるのは、きっと複数社が技術を持ち寄って、複数のアプリケーションを選ぶ、これがこれから目指すところだと思う。そしてこのような領域は先ほど述べたような日本の強みが表れる領域だと思う。1社と1社、アステラスと京大がなぜうまくいったのかという議論がよくあるが、これはトップのコミットメントが非常に大きな鍵だと分析されている。具体的な名前を言うと分かるかもしれないが、竹中・成宮という2人の大物同士が組んでやったことが特徴である。複数社対複数社というのは利害が非常に対立する複雑系である。Busy kitchenという。こういう部分は、やはりプロジェクトマネジメントが非常に重要になる。プロジェクトマネジメントというと、一般には特にアカデミアの世界では雑用

である。俺たちがやっている仕事ではない、雑用だ、誰かやっておけというところがあるが、例えば企業などでのプロジェクトマネジメントは、やはりトップエリートがする仕事である。こういう図の中にヒントがあるのかなと思っている。日本が今後、プロジェクトマネジメントの技を少し磨けば、世界のリードになるような要素は十分あるのではないかと考えている。オープンイノベーションによって、速い、安い、うまい研究開発ということが実現しているのでないか(図 4-7-2-2)。

こういうことは海外では呉越同舟で、特に先ほどお話があったが precompetitive research collaboration など、基盤的な技術という例は複数の会社が組んで基盤技術ベンチャーの創製、さらに投資をしていくというビークルが幾つかできている。左側が Enlight 社、右側は TransCelerate BioPharma 社というのがあり、ここも共通治験基盤の整備でバイオマーカー、リスクモニタリングのシステムを開発している。こういうところに日本の会社はなかなか入っていないが、このケースではよくよく見たらアステラスが入っている。先ほどもアステラスは例に挙げさせていただいたので、アステラスはこういうところにどんどん先行して入る遺伝子を持っている企業なのかなとも思う。日本の会社もだんだんこういうところで活躍する余地が出てきたのかなと思っている。こういうプラットフォームをつくっていくと、またイノベーションが洗練される（図 4-7-2-3）。

そういうオープンイノベーションが今後進んでくると、次の課題は今日もずいぶん出てきたが、バイオベンチャーの成功は何がキーなのか。特に私は答えを持っているわけではないが、現状をもう一回よく見直してみると、ご存じのとおり 2000 年から 2005 年、今から 10 年ほど前、政府の後押しで、例えば経済産業省が大学発ベンチャー1,000 社といって、当事養老の滝の 1,500 社はすごいのと同じ感じでつくられていた。ここはクローズドの会ということで述べるが、やはり粗製乱造がずいぶんあったと思う。当事はやはり金融系のベンチャーキャピタルがたくさんあった。そうすると、金をばらまいて、あとは「果報は寝て待て」的な経営の仕方をする。当事は上場が最優先課題だったので、当事ベンチャー企業の上場の基準はあまりはっきりしなかった。次から次へ上場したということで、株価もつり上がった。やはりそういうものは長く続かないで、バイオバブルが底をついてバブルがはじけた。当事上場された企業は、あるのは上場のときのお金だけ、何と中身がない、どうしようというような状況であった。今は、去年ぐらいまで冬の時代といわれていて、お金も出ない、ネタもないというところであった。ところが、去年の暮れぐらいから急速に、やはり冬だからいつかは必ず春が来るということで、皆さんよくご存じで、それから関わりある方もいらっしゃると思うが、こういうところから資金調達をしてきた。これもすべてがいい会社、すべてが本物かというと議論が分かれるところだと思う。何だこんなやつらと思うようなところもたくさんあるが、重要なことは、きっかけがあればお金はどんどん出てくる。お金がボトルネックだというのは多分間違いだと思う（図 4-7-2-5）。

この図は株価を示した図であり、左側から時系列に、去年 10 月から急に株価が上がっている。オレンジ色のラインは日経平均であり、それと比較してもどんどん株価が上がっている会社がある。この株価が上昇している会社は私たちが創立した会社である。株価が上昇しているということは、これで会社の価値が変わっているということだが、

中身が変わったのかというとそうでもない。やはり株価の高騰、下落に一喜一憂してはいけない。群集心理とかそれぐらいに思っていないと経営を間違えてしまう。それで経営を間違えた会社もたくさんある（図 4-7-2-6）。

そういう環境の中、やはり地に足を付けてイノベーションをやっていくために、breakthrough を生むような融合拠点を、Under One Roof でやっていくことが今後できないかということで、私は今お手伝いしているのが京浜臨海部ライフイノベーション特区である。川崎の殿町に、実は国立医薬品食品衛生研究所が 2 年後に引っ越し、あとは複数の大学も拠点を形成する予定である。ここに新設の研究所を設立して、なおかつ、そこにベンチャーキャピタルも併設させていこうという計画がある。国際競争に対して、産官学の総力を結集することを目指している（図 4-7-2-7）。

この絵は、先端イノベーションを申請するときのヒアリングの資料である。先ほど西山先生の研究が具体的な内容であり、体内病院とナノマシーンという言葉を使っていた。やはりコミュニケーション力は非常に重要で、審査をする人たちに、考えていることをどうやって効率よく短時間で伝えるか、こういうことが今ますます研究の現場で必要になってきたのではないかと思っている（図 4-7-2-8）。

アカデミア発のバイオベンチャーにおいてハードルが次から次へと存在する。その中で今問われているのは、やはりマネジメント人材かなと思っている。お金がボトルネックではない、それから要素技術は満ち満ちている。こういう環境ができないのは本当にもったいない。そのため、要素技術に横串を刺して、イノベーションを生み出すということ、そういうことができる人たちを教育したいと思っている。今、東京大学ではそのような人材養成のプログラムが始まった。お手本はスタンフォード大学で、バイオデザインが医療機器、SPRAK（スパーク）というプログラムが創薬での人材育成プログラムである。この間、日本でもやっていこうとスタンフォード大学で議論してきました。まずは世界に追い付き、そして追い越そうということをやっている最中である（図 4-7-2-8）。

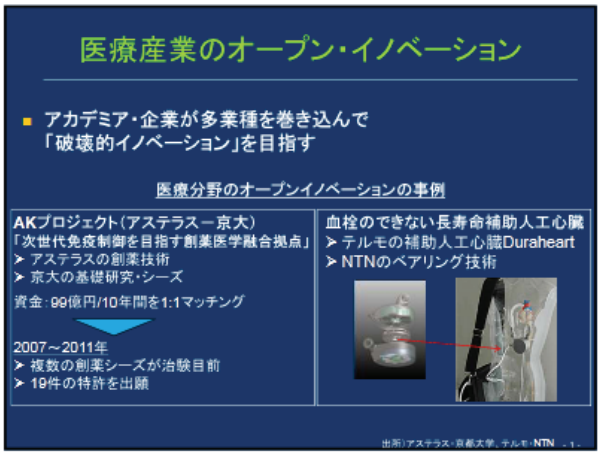


図 4-7-2-1

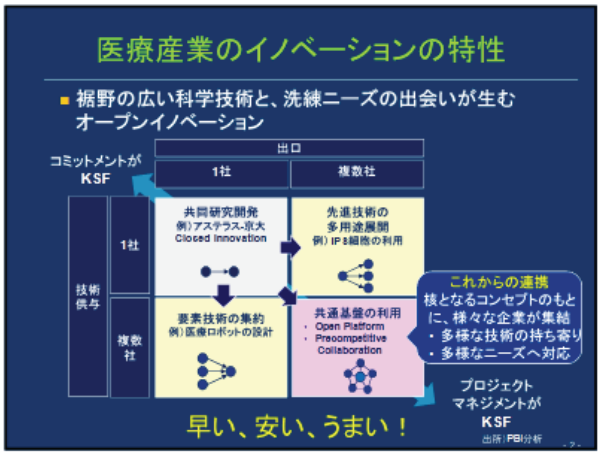


図 4-7-2-2

図 4-7-2-3

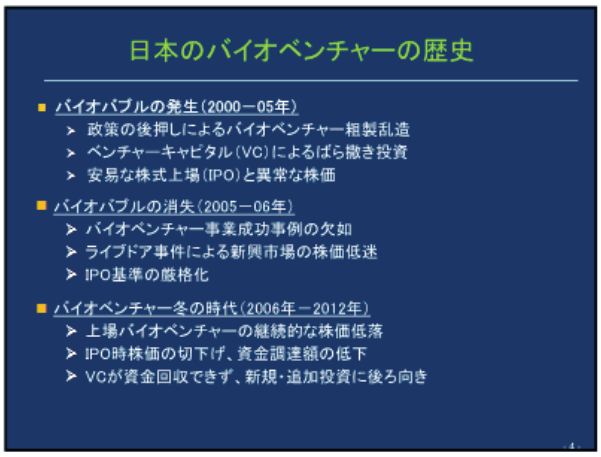


図 4-7-2-4

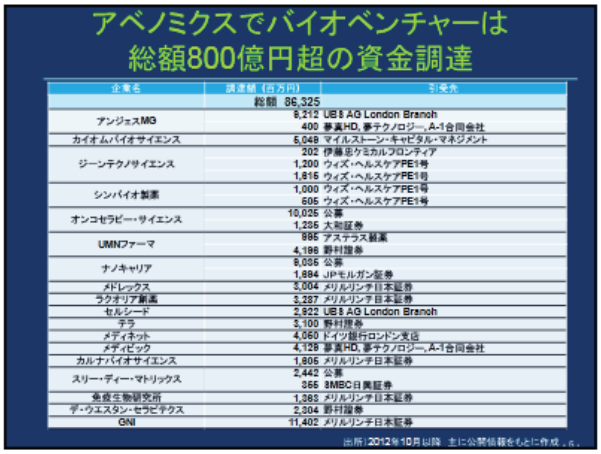


図 4-7-2-5

図 4-7-2-6

図 4-7-2-7

図 4-7-2-8

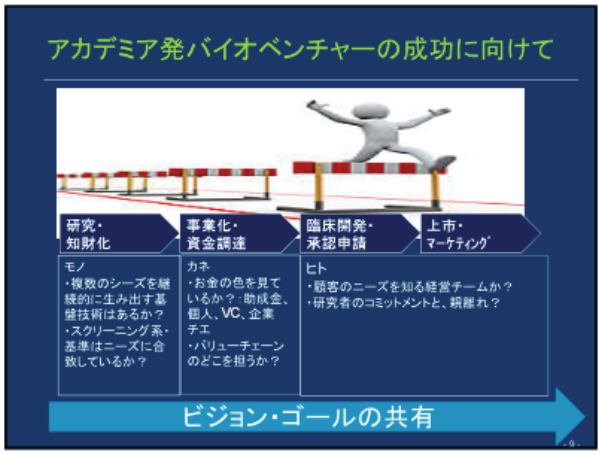


図 4-7-2-9

（質疑応答）

（浜窪先生）：オープンイノベーションの考え方というか、複数の会社あるいは複数の研究機関が入って、知財や研究開発に向けて具体的にどのようにやっていくシステムになるのか。

（木村先生）：まず一つのテーマは、やはり基盤技術の研究開発である。今おっしゃったとおり、知財を切り分けることは非常に複雑で、一つ一つのパイプラインについてとなると、これは関係者の利害が対立する。今、私たちと片岡先生を中心としたグループでは FIRST というプロジェクトでずいぶん勉強しており、その中でグループ内でのルールを作り、それが各研究機関のルールとマッチするシステムをつくった。これは大変な時間と労力がかかった。そういうことを丁寧に進めていくことがまずは一番重要だと思っている。

（浜窪先生）：実際に国のプロジェクトマネジメントを私たちは NEDO とかでやっているが、それから複数の大学と含めて、三つ、四つになると TLO もお手上げだと。どの

ようにやっていくのかということも、要するに案件が出てから考えようというようになっている。

（木村先生）：詳細なところはそういう場合もあったが、大原則となるルールはやはり始める前にきちんと統一してアグリーをしていかないと、混乱を招くと思う。
（浜窪先生）：どのように成果を取っていくかというところの一番のポイントは。
（木村先生）：良い成果が出たら出たで、あとはルールを作っておかないとバトルが始まるので、その点はきちんと前をもってルール作りが必要だろう。それによって脱落するところがあっても仕方がないと思う。
（藤井先生）：海外での企業同士の共同研究についてご紹介して頂いた。私は大阪府立大学に赴任する前にタンパク工学研究所にいた。この研究所は，通産省といくつかの製薬会社が協力して、バイオ医薬の基盤技術をつくろうと始めた研究所である。研究成果は出たが、いろいろな企業が入っていたため，特許が絡むような研究成果を出すのは大変難しかった。お話しを聞いていると，今は逆に，海外が日本のタンパク工学研究所のような産官の協力システムをまねしているように思える。海外のそのような複数の企業が入っているような研究機関は，実際にうまくいっているのか
（木村先生）：先ほどお示ししたようなものは成果が出ていると聞いている。
（坂田先生）：我々の所でもその点の問題は非常にある。新しいことを考えて、新しいものを見つけて、それを内部の研究とうまく整合性を取りながら進めていく創発人材をどのように見つけ出すかということだが、どう見つけ出すか。
（木村先生）：マネジメント人材は、例えば医工連携、異なる専門をお互いに学び合う会をつくっているが、そこにあとマネジメントスキルなど、いわゆる経済的、社会的な面を同時に教育して、ケーススタディーを一緒にやるということで、非常にスキルアップにつながってきている。若いとき、Under graduate のときにこうした異分野融合をやっていくと異なる分野へのレセプターができるだろう。それでその後、大学院、博士課程ぐらいになって、今度は自分の具体的なテーマを持つ。それに対してどう取り組むかということをケースとして学んでもらうと、非常に効果があるようである。
（白井先生）：スタンフォードのビジネスモデルは有名だが、一方でヨーロッパの例えば EFTA、IMI の提供を受けたプレコンペティティブな動きのほうが、例えば日本の社会的基盤、文化的な背景にかえって馴染むのではないかという意見を言う向きもあると思うが、その点はいかがか。アメリカのベンチャーはビジネストークがかなり強い。ヨーロッパは割と何回かの信頼を重ねているタイプが多いので、それは多分 EU が自分が資金提供しているから安心して本当のことが言えるというところがあると思う。
（木村先生）：実際のビジネスのコラボレーションというのは、ヨーロッパの体質のほうが日本に近いと思う。一方、人材教育ということになると、アメリカのシステマティックな教育やアグレッシブな環境は、日本が今足りないところを補うという意味では非常に効果的だと思っている。だから、今スタンフォードに学ぼうとしているのは、人材教育の部分だと思っている。

４－８．総合討論

（オーガナイザー）
＜津本浩平　教授：東京大学医科学研究所疾患プロテオミクスラボラトリー＞

（**津本先生**）：まず 1 目のポイントだが、領域、技術基盤に関して、本日の議論に加えて何かコメント等、積極的なコメントをお願いする。
（**松田先生**）：核酸医薬だが、今アメリカからアンチセンス医薬が一つ、それからアプタマーが一つ出ている。それらはいずれも DDS を使わないで単独で投与している。今日、原島先生はあまりはっきり述べなかったが、やはり核酸医薬を DDS に搭載するほうが投与量を減らすことができる。投与量が減るということは、毒性も出にくくなるし、そこで上手にターゲッティングできるということになると、それは世界に勝てる技術になる。しかし、DDS のほうの歩みが遅くて、いまだ肝臓しか狙えていないというところがあるので、その辺をもう少し、例えばがん、ほかの臓器をきちんと狙えてくると、一本鎖核酸でもそういうものに搭載してもっと効果的な投与ができると思っている。
（**小比賀先生**）：そこに関連して、我々も臓器へのデリバリーはとても大事なポイントだと思っている。核酸医薬におけるもう一つのポイントは、細胞内での動態制御であろう。我々の実感として、恐らく細胞内動態の改善、それから標的臓器へのターゲッティングという二つのデリバリー技術が完成すれば、100 倍以上効果は上がると感じている。これらは非常に大事な点だと思っている。
（**菅先生**）：私も合成がいかに重要かということはよく分かっているつもりである。一つやはり重要なのは、アメリカの後追いをしている研究ばかりを取り上げて、それに追い付こうとしては決して何も生まれてこないのはもう分かっていることなので、やはり後追い的なことはここから排除するぐらいのつもりで取り組まないと、結局 5 年たっても世界をリードするものにできないということになると思う。私は原島先生とも一緒にやっているし、原島先生がおっしゃっていた小原先生と一緒にやっていたり、いろいろな人とやっているが、やはりこういうところの場でうまく組み合わせをもっと強化していき、目標ははっきりしていて、次世代バイオ医薬は細胞の中に入るかどうかというだけだと思います。だからそれに対するすべての知識と技術を合わせて取り組んでいくことをすれば、アメリカの後追いというようには結果的にはならないのではないかと思う。
　だから、例えば二木先生の話もあったが、ああいう新しいアイデアで取り組んでいくとか、目標は次のバイオ医薬は必ず細胞の中にきっちり入って、ターゲットががんならがん、何とかなら何とかと決まっていけることが目標だとはっきり思う。
（**関根先生**）：私は先ほどの筋ジスの治療薬をやっていたが、結局、普通の筋肉ではなくて、患者さんが死ぬのは心臓にダメージを受ける。そうすると部位特異的なターゲッティングはそのときに大事である。そういう意味からして、心臓に集積させる技術は今ペプチドで一つしかない。だから、今日の話では、ペプチドと核酸医薬の合成、それから関連の集まりがあったので、お互いに情報を交換するとよりよい、普段皆さん考えていないようなことを融合して考えるいいチャンスだとつくづく思っている。
　それから、革新的技術基盤と書いてあるので、やはり新しい反応、基本的には新しい

ものがないと追い付くことや追い越すことはあり得ないと思う。やはりオリジナリティーの高いものを第一において、このプロジェクトをきちんと進めたほうがいいと思う。

今まであるものの組み合わせでもいろいろなことができるが、やはり革新的な新しさが、日本の国力というか、製薬業界の悪口ばかり松田さんと一緒に言って、ちょっと元気がないので、やはり基本的な新しい技術があれば元気になりますので、それからトップを目指せばいいのかなという気もする。

（**原島先生**）：われわれ DDS の研究は大体ボトムアップでやっているが、トップダウンで拠点をつくることもすごく重要だと思う。それがないと越えられないところがやはり幾つかある。そのときに性能を標準的に評価することができるかどうかということは、すごく大事だと思う。アメリカも National Cancer Institute の中にそういうラボをつくって、世界中からものを集めて評価を無料で行なうと言っているから、みんなそこへ行く。やはり例えば国衛研など国の機関が、誰もがその方法で評価してもらうのなら異存はないというように、中立な立場、ナショナル、国の機関がいいと思うが、そういうところに標準的な評価方法を確立してもらいたい。特に核酸医薬の場合、細胞の中の動きを評価することも重要になるであろう。効果に関する評価も、それぞれ別のやり方で自分のものが一番いいと言って来るので、やはりどれが一番いいのかということを客観的に評価する方法を確立すべきである。その結果をフィードバックすることで、みんながさらに発展して行くことが可能となる。大学のほうはより良いものをつくるところにかなりウエイトがかかっていると思うが、国の方は、評価のところをがっちりと押さえてもらえるとすごくいいと思う。

（**坂田先生**）：企業の側からも全く同意見で、対応性、標準化をどこで取るかである。だからそれはやはり今おっしゃったように、国研かどこかで担ってほしいというのが大きな期待である。そこからベンチャーが生まれる、企業への橋渡しができるということは一つのステップになると思う。

（**西山先生**）：今日、松田先生が述べたように、肝臓以外にターゲッティングしていくことがすごく重要だと思う。なぜ肝臓かというと、肝臓が一番簡単だからである。がんの場合だと血中滞留性もある程度実現しなければいけないし、そういう意味では、やはりマルチな機能を一つのキャリアの中に創り込んでいくことが重要である。私は今日プラットフォームということを強調してお話ししたが、それは自前の技術だけだと達成できない部分が多く存在し、本日多くの先生にご講演頂いたように日本にはこれだけ沢山の素晴らしい要素技術があるわけですから、それをオープンイノベーションの形で組み合わせてやることによって、理想の薬剤が開発できると考えている。欧米も太刀打ちしていくためにはオープンイノベーションを推進していくことが今後の鍵になると思っている。

また様々な機能を付加し複雑になると、そういうものが本当に薬になるのか、特に企業としては実現性があるのかと疑問に思われ、なかなか参入しにくくなると思う。そういう意味で、原島先生が最後ご紹介されたように、DDS のガイドラインを策定し、評価系をつくっていきたい、こういう評価方法で評価する、ここまでいけばヒトへの投与まで進めるという成功例を出しながらガイドラインを作っていくことで、より企業が参入しやすくなると思う。

（**津本先生**）：重要な意見が述べられた。一つは、後追いは駄目、とにかくメイド･イン･ジャパンでという点。核酸医薬の充実、既に日本がこうだというものは力があるので、さらに伸ばしたいということと、新しい独創的というかモダリティが高いものというご意見。あともう一つ重要なのは、評価。TR 等々につなげるときに、評価機関、オーガニゼーションするところが大事だろう。そこの大きな壁というか、そこを開発しなければいけないのは、どうやって細胞に入れるかということを含めて、デリバリーは強化しなければいけないということである。

（**松田先生**）：もう一つ、例えば核酸のグループは 3 人ともみんな合成屋なので、われわれが一番困るのは、何をターゲットにするかということが分からない。だからターゲットを選んで、バリエーションしてくれるバイオロジストは、お医者さんでも良いがやはり必要である。そこがないと合成屋はどこかの論文に出ている標的をやらざるを得ない。そこが困ったところであるが、そういうものもきちんと入れたプラットフォームができるといいなと思う。

（**浜窪先生**）：私もそう思った。今日は皆さん、すごいレベルでいろいろな技術を持っているが、企業、製薬が乗ってきてくれないとかは私も経験している。それから、最終的には臨床、患者さんのほうに行くわけだが、そこに行くのにどうやっていくのかを戦略的にやる必要がある。イメージングの機械も結局アメリカから全部買っている。そういう評価していく機械の開発も、やはり並行して日本でやれるといいと思う。抗体医薬にしても、新しい技術は日本で思い付いてほしいという感じがしている。

（**白井先生**）：革新的技術基盤というところで、一見地味に見えても良いので、非常に玄人受けするというか、本当につながっていく、例えば先ほどの先生の話であるが、どういう標的を取ればと。例えば GPCR のようなものでも、GPCR になると普通のスモールリガンドがくっつきそうであるが、必ずしもそうではなくて、実は抗体がいいか。でも、抗体でも取れないところがあったりする。そういうものを例えば普通のタンパク工学なり、あるいは核酸でも取れたら良いと思う。

ですから、結構身近なところにフロンティアがあって、そういうところにものすごく画期的という、素人受けはしないけれども、うまくひねるようなことで世界中で誰も取ってないようなモダリティを取っていくことが実は求められているのかなという気がする。

（**菅先生**）：私はお医者さんやバイオロジストという人たちがこの中に入らないといけないと思う。あともう一つ、われわれの問題は、私は合成屋さんだからとか、私はこの薬学会に所属しているから薬学会しか行きませんということではなく、やはり脳（神経）外科学会、分子生物学会、生化学会、病理学会にも、いろいろなところに出ていかないと駄目だと思う。私は今結構いろいろなところに呼ばれるから出ていくが、そうすると必ず 1 人や 2 人は一緒にやってくれませんかという人が来る。ターゲットを持ってきてくれるので、その人たちと一緒にやるのが医療の研究が前に進む可能性が一番高いので、そういうわれわれ自身のバリアも取り除く。それからそういう人たちがこの中に入らないと、そういうバリアは取り除けないと思うので、その辺も考慮して拠点をつくってくださるのがいいと思う。

（**藤井先生**）：逆にお伺いしたいが、拠点とはどのぐらいのタームで考えているのか、半永久的なのか。

（**津本先生**）：もちろんできるだけ長くですが、まずあるターゲットがあって、それに対して走らせるような要素技術があり、走らせて、数年ぐらいで見直してということが先ほども説明があったと思うが、そのようにしていけばいいのかなと思っている。
（**菅先生**）：ターゲットとは薬のターゲットか？
（**津本先生**）：例えば、薬のターゲットもそうであるし、あと例えば既にディベロップしているものは核酸の配列や、抗体があったとしたらそこがスタートということもあると思う。
（**菅先生**）：そのバリデーションは難しい、正しいかどうか。
（**津本先生**）：はい。だから具体的に走らせる前に最初のところでの議論は重要であると考えている。今重要なご意見があったけれども、拠点づくりという意味でのご意見についてお願いしたい。
（**坂本先生**）：今はターゲット、特に薬の開発を目指しての出口をどうするのかというのはあると思うが、どうしても拠点をつくると拠点のための拠点になりがちで、そこを何とかしないといけない。それは目標を掲げる最初に、こういう病気に対してみんなで力を合わせたいという場合もあるし、こういう技術をつくるためにみんなで力を合わせたいということもあると思う。出口主導に考えて拠点をつくらないと、今こういう技術があるからその技術中心に拠点をつくってしまうと、技術のための技術、拠点のための拠点になりがちだということはあると思う。
（**菅先生**）：多分こういうときに重要なのは、製薬企業がどう取り組んでくださるかということがすごく大きな要になっていくと思う。オープンイノベーションというのは、言うのは簡単であるが、私の会社もそうであるが、オープンイノベーションとは内部の本当のことはオープンにできないという状況で保っていかないといけない。その仕組みづくりはすごく重要になる。それができていないと多分製薬企業は入ってこないので、そこをどうするかというのはきちんと議論したほうがいいと思う。製薬企業なしではやはり本当の意味での次世代バイオ医薬品はなかなかできないと思う。
（**坂田先生**）：多分プレーヤーが多くなればなるほど、非常に難しい問題になると思う。疾患ターゲットというのはごまんとあるので、どれを選ぶかということを十分考えないと駄目だと思う。だからそこに合わせてやはりいろいろな話題に取り組んでいくという、今おっしゃった話だと思うが、どのようにたくさんのメンバーを、出口に向かって利益をどう持っていくかという仕組みづくりは非常に大事だと思う。
（**津本先生**）：なるほど。そういう意味では、今ここにも書かれているが、参画時期がいつかということにずいぶんつながると思うが、取りあえず、あるメンバーが入っていて、この話になったらこういうふうに入ってほしいというのか、それは如何か。
（**坂田先生**）：製薬企業の入る時期は早い時期であればあるほどいいと思う。ディスカッションをしながらやっていくというのは、今の理想形であるが。
（**萩原先生**）：拠点は出口指向で、技術でまとめるものではないという話があったが、私個人的には、これは夢のような話であるが、例えばこのメンバーで創薬タイプを三つ決めて、全員の技術で本当に薬を出すという形がいいと思う。製薬メーカーさんがやってくれたらいいなと思うことは、トップでなくてもいいけれども、これはいい創薬ターゲットだというものを具体的に出してもらって、我々の中でこれは核酸、これは抗体とい

うのができて、利益は製薬メーカーさんにきちんとバックする。個別の技術はすごく優れているけれども、やはり核酸は核酸、抗体は抗体となってしまう。なので、我々できちんと共有して、いい創薬開発に向けて努力するような形、例えばその中で、がん拠点にするとほかのプロジェクトと重なってしまいそうだが、そういう形で分けられると、横ぐしも通せるしいいのかなとは思う。

（**津本先生**）：もしこういうプロジェクトがあるとすれば、その技術を成立させるということもあるけれども、拠点を走らせるときにまずターゲットで走らせて、その中で組織を作りながら進めるということか。

（**萩原先生**）：難しいとは思うが。だから恐らく創薬ターゲットを決めてしまうと、このプロジェクトは成立しないような気もする。だからそれをうまいことごまかしながら、核酸の技術開発はきちんとこのプロジェクトで核酸向けのこのターゲットというのを含んでまとめておく。抗体だったら抗体でまとめる。例えばアルツハイマーはまだ抗体でいけるという気もしていて、でもそれは細胞の中に入れる別の技術開発の必要がある。そこは抗体となると、他の技術と横ぐしが通っていいのかなという気がする。

（**菅先生**）：本来は例えば orphan disease を決めて、だけどある程度マーケットがないと絶対に製薬企業は乗ってこないので、その中でもマーケットがありそうなものを製薬企業さんに選んでいただいて、それに対して共同研究するとか。そのようなやり方をしないと、一般的にマーケットが大きいものでやろうとすると、どうしても製薬企業が既にやっている場合が多いと思う。

（**関根先生**）：今まで結構いろいろな製薬企業とお付き合いしたが、結局守秘義務があって、いろいろなディスカッションをしても外になかなか出てこない。それから、製薬企業さんの内々の方針などが見えない。よほど腹を割って長期間お付き合いして、何とか長い付き合いができる企業だと良いのだが、企業側のプロジェクトなので 2～3 年ですぐに終わってしまう。だからその辺の兼ね合いが、タイミングを外してしまうと企業は乗ってこない。アステラスはよく分からないけれども、結構そういう経験をしたので、少しうまくやらないと難しい。

（**松田先生**）：ちょっと現実的な話だが、先ほどの JST の話だと、A 大学、B 大学、A 国研何とかというようなバーチャルな拠点がいいという話だが、例えば大学でいうと、われわれはいつも学生、大学院生と仕事をしている。要素技術ができたとして、次に企業とやるときには、やはり実用化に向けて研究をするが、それに学生を投入すると、今度は発表できない、論文が書けないという問題が出てくる。だから、大学は当然入って要素技術の先鋭化などいろいろなことをやりたいが、そこに投入する人の問題を解決できるような資金にしてくれないと、大学としてはなかなか参画できないような気がする。

（**津本先生**）：まさにそこが核心と考えている。要するに今の技術を束ねるという考え方は、取りあえずわれわれが始めないといけないとは思う。だが、将来的なことを考えたら、できれば 1 つのところで、そこへ行ったら何かができるというような拠点があると良いと思う。だが、現時点ではやはり各々の技術は素晴らしいと思うので、そこを何とか先鋭化して、それがあるところで拠点にまとまると良いと思う。今の時点では先生が述べられた通りで、そこを何とかしたいというのが本音である。

（**松田先生**）：ただ、例えば核酸医薬といっても、私がつくっているものと、他の方が作

っているものは違う。先ほど言ったように核酸医薬に標的はたくさんある。だから、一つの要素技術ですべてをカバーできるかどうかはわからない。私の技術は siRNA には良いかもしれないが、関根さんの技術はアンチセンスにいいかもしれないので拠点は一つだけでは足りないと思う。例えば抗体の ADC にしても、今は細胞毒性の強いものを結合して、がんしか狙えない。しかし、もう少し工夫したら別の病気も狙えるかもしれない。だからやはり拠点は 1 個では駄目だと思う。

（**津本先生**）: 先ほどの図で、支援領域となっているのがそれを意味している。それで幾つか助けて頂きたいと思っている。

（**小比賀先生**）: 先ほど出た図では、拠点が線で結ばれている感じであった。我々自身も元々合成からバイオロジーの方へと展開し、そして今はヒト臨床まで考えるようになってくると、その時々で必要な技術要素が横の広がりを持ってくる。それぞれの技術をつないでいく線ができると、今度はそれを面に広げていくことが大事であると認識している。今後、これらの拠点でも、縦と横の両方に広がりを持たせることが必要ではないか。

（**坂田先生**）: 参考になるかどうか分からないが、大阪大学を中心として創薬バリューチェーンという仕組みがある。中心だから京都大学も大阪府大も入っているが、それは技術組合をつくり、いろいろな要素技術を持ち寄って、化合物ができたときに製薬企業に会ってライセンスを落とそうと、そういう技術組合をつくっている。だからそのような仕組みで、製薬企業を入れなくてもある程度まで自分たちでやってライセンスアウトするという仕組みもあると思う。今の話は構造で化合物であり、バイオ医薬品ではない。

（**藤井先生**）: やはり公的な拠点なので、全くの秘密にはできない。みんなの要素技術を集めて、まずは公表しても問題のないターゲットを設定し，医薬品開発を試みる。そういう中で，製薬会社から興味ある要素技術にアプローチしてもらい，その後は，個別に研究開発を進めるのも一つの手だと思う。

（津本先生）: おおよそまとまっているような気はする。かなり確論のところまで煮詰まったという気がする。

（**木村先生**）: 今日集まっていただいたのは、それぞれのご専門でトップリーダーとして走られている方ばかりである。専門性が高くなればなるほど、普通はたこつぼに入って自分のこと以外は興味を持たないが、これだけやはり意見交換ができるということは、将来の明るい希望を持てるかなと思っている。今日の議論だけでもヒントを得て、こういうことをやってみようかということがまた出てきているように感じた。

私は先週、da Vinci をつくっている Intuitive Surgical という会社の社長と意見交換をしてきた。そうしたら「日本は素晴らしい」と言われるので「何で」と聞いたら、「いい部品がたくさんある」と言われた。「またか」と。やはり部品で勝負するのではなく新しいコンセプトをつくって、そこに戦略があって、そこをカスケード的に組み上げる。こういうものが必要だと感じた。新規物質を創薬につなげていくというのは王道かもしれないが、もう一つ今日の議論であった、ナノレベルでの部品を組み合わせて今までできないことをできることにしていくということが重要なアプローチとなるだろう。そういう意味では、日本には要素技術が満ち満ちていることがよく確認できた。これはやはり医療機器と考え方はよく似ている分野で、その分、日本が勝てるような要素が非常にあると思う。一方、お金は政府から何とかしてくれと言っているが、世界に冠たる借金

大国としてどこまでできるか非常に心配である。企業にもぜひ期待したいところであるが、やはり世界との競合の中でなかなか大変なところがたくさんあるだろう。もう一つは、やはりベンチャーキャピタルを中心とする資金である。自ら資金を調達できるぐらいの組織、それは一人一人の研究者は難しいかもしれないけれども、こういう大きな拠点に対して、一つ期待できる機能かもしれない。今日の議論をそれぞれ研究者の方はお持ち帰りいただいて、またいろいろな場でご発信、ご発言いただいて、新しい枠組みをつくれればと思っているところである。

４－９．要点整理

＜次世代バイオ医薬品開発の俯瞰、拠点体制、方向性＞

【概要】

今回の WS では次世代バイオ医薬品（革新的タンパク、特殊ペプチド、核酸）開発に必要な領域（(1)新規標的探索領域、(2)分子設計・解析領域、(3)高機能化領域、(4)DDS 化領域、(5)生産・製造領域、(6)機能・安全性評価領域）について議論を行った。

次世代バイオ医薬品の働きを考えた場合、一つの要素技術だけではなく、創薬に必要な一連の領域を含む技術を集結しないと目的は達成できない。重要なポイントは、到達点が何であるか明確にし、それに対して要素技術を集結し必要なモノを作っていくコンソーシアム（拠点）の設立が必要である。これら拠点を推進するにあたり、全体戦略の立案統括ならびに事業推進戦略の策定を行なうヘッドオフィスの設置も重要であることが示唆された。

拠点において特に重要な取り組むべき革新的技術・領域として、(1)DDS（組織、細胞内、核内送達技術）、(2)分子複合体技術（抗体-核酸ハイブリッド、抗体-ドラッグ複合体ハイブリッド等）、(3)ターゲティング技術（従来の概念を超える新しい標的（核内、複数分子にまたがる標的等））、(4)生産・製造技術（核酸医薬、革新的タンパク医薬における生産製造技術）、(5)安全性・技術評価（オープンイノベーション・拠点における共通の安全性・技術評価方法の作成、臨床予測性向上技術の開発）が挙げられた。

以上のような拠点を整備し推進することにより我が国初の創薬シーズを実用化へつなぐことが可能となる。

◆拠点の具体的な体制取組み

（推進体制）

- 創薬シーズの実用の為に、必要な要素技術を集結させる。
- 全てのツールを使えるような拠点の整備を行う。
- アカデミアの要素技術を臨床につなげる仕組み、体制が必要。
- 拠点はバーチャルで始め、出来れば物理的に拠点を集約する。

◆拠点で取り組むべき革新的技術

- DDS 化技術：投与量の低減、各臓器、細胞内への移行性を目的とした DDS の開発。
- 分子複合体技術：抗体-核酸ハイブリッド、抗体-ドラッグ複合体ハイブリッド等の開発。
- ターゲティング技術：従来の概念を超える新しい標的（核内、複数分子にまたがる標的等）の解明及びそれを利用した新規創薬。
- 生産・製造技術：核酸医薬、革新的タンパク医薬における生産製造技術
- 安全性・技術評価：オープンイノベーション・拠点における共通の安全性・技術評価方法の作成、臨床予測性向上技術の開発。

第 5 章　考察

1．健康・医療研究費開発に対する社会の期待

少子化・高齢化が急速に進展する我が国では、健康長寿社会の実現に向けた医療・介護のニーズが増大しており、医療技術の高度化等も相俟って医療費・介護費の高騰が続いている。

我が国の人口構造は図 5-1 に示す通り大きく変化している。19 歳未満の急激な減少は将来の生産年齢人口の減少と直結する事から、より多くの子どもが健康に成長し働き手となるための方策が求められる。また、高齢者人口の増大は健康長寿の実現に向けた方策の重要性の高まりと同時に、医療費・介護費に与える影響も大きい。例えば平成 24 年度の医療費は 38.4 兆円と、平成 24 年度の税収（42.3 兆円）に匹敵するほどの額となっており、2025 年には医療費 66～67 兆円、介護費 19 兆円に達するとの試算も出されている（図 5-2）。

薬剤における治療満足度を見てみると、すでに新薬の登場により、治療満足度は向上している疾患がある一方で、治療満足度の向上が必要ないわゆる「アンメット・メディカル・ニーズ」とよばれる疾患が存在する。こうした疾患に対して、画期的新薬へのニーズは極めて高いものと考えられ、近年、希少疾患に対する治療薬（オーファンドラッグ）の開発も推進されつつある（図 5-3）。

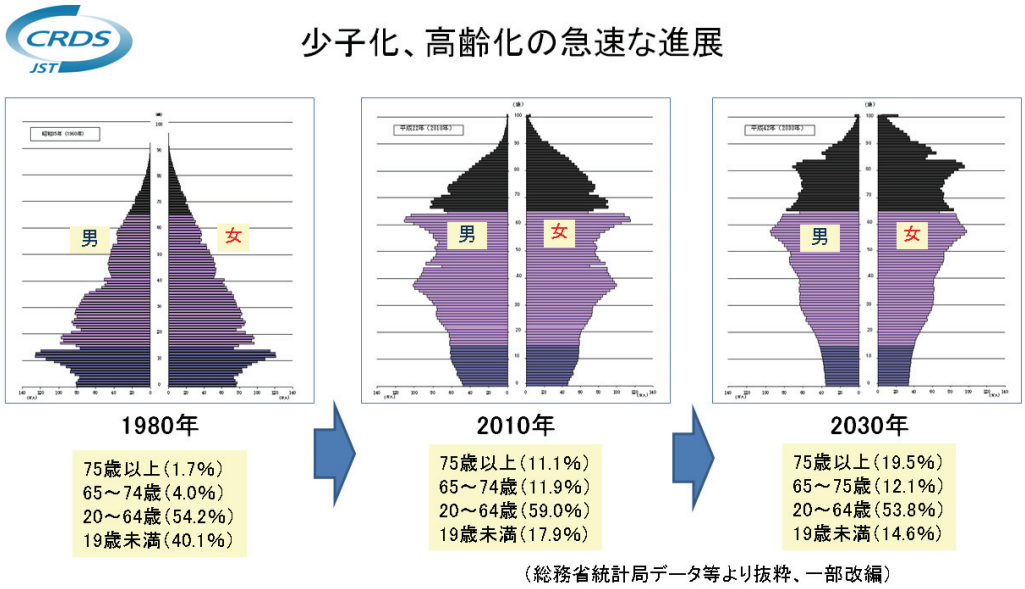


図 5-1. 少子高齢化の急速な進展：我が国は少子高齢化が急速に進んでいる。

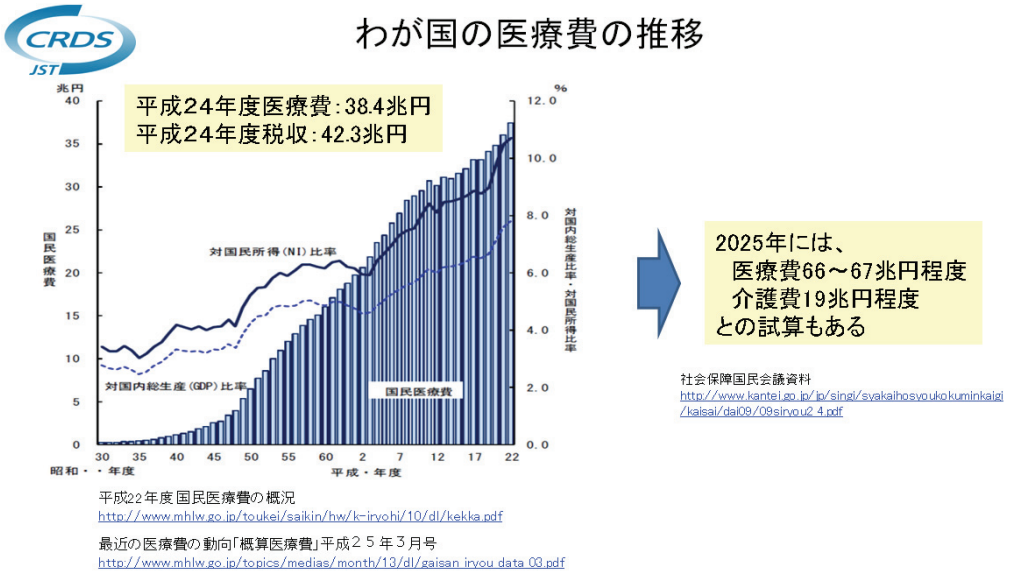


図 5-2. 我が国の医療費の推移：医療費の高騰は財政上の大きな課題となる

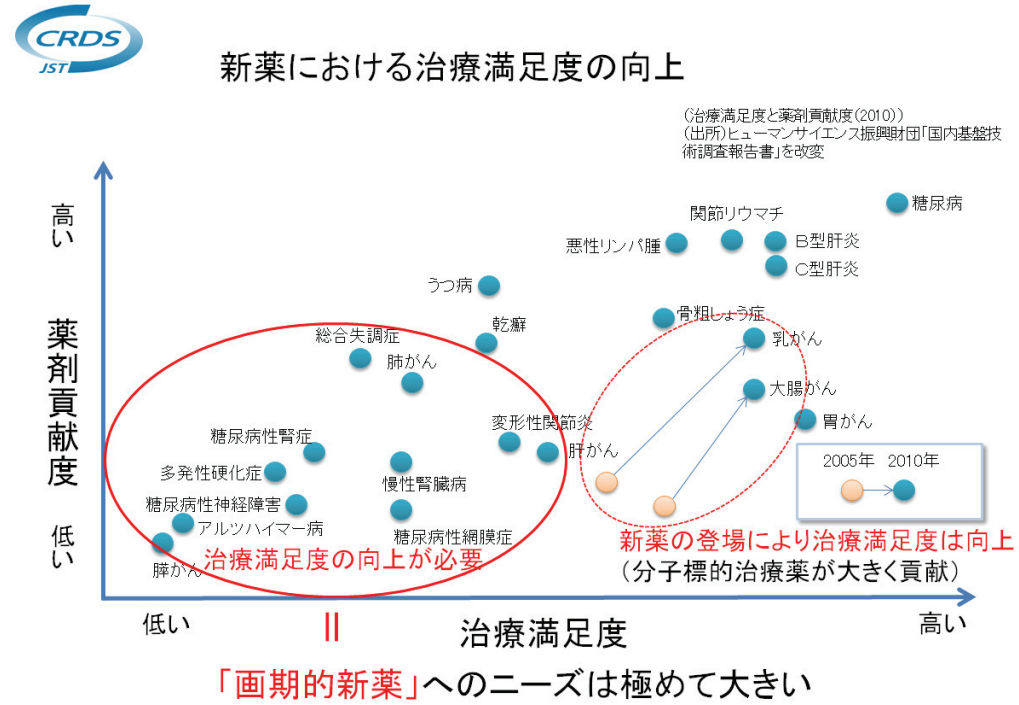


図 5-3. 新薬における治療満足度の向上：「画期的新薬」へのニーズは極めて大きい

また、我が国の成長は自動車や半導体などの製造業に支えられてきたが、昨今では新興国の躍進が目覚ましく、我が国のプレゼンスは低下傾向にある。そこで、世界的な高齢化の進展、新興国の経済発展に伴う医療ニーズの増大や多様化等による市場の拡大が期待される、医療産業への期待が大きく高まっている。医療産業は高度な科学的知識や技術が求められ、我が国の基礎研究のレベルは主要先進国の中でもトップクラスにある

ことから、基幹産業となるだけの土壌は十分にある。しかし、優れた基礎研究の成果が必ずしも産業に結びついておらず、医薬品、医療機器ともに輸入超過の状況が続いている（図 5-4 参照）。従って、引き続き基礎研究を強力に推進しつつ、得られた成果の橋渡し・実用化を加速し企業が世界の市場へと医療技術を展開することで、日本初の新たな診断・治療・予防のコンセプトが次々と創出され、将来的には我が国を支える基幹産業として成長することが強く期待される。なお、医療を産業としてとらえる傾向は諸外国にも既に見られており、医療技術のトレンドが大きく変化する中、各国は医療産業の活性化に向けた様々な施策を競って推進している。そのような中、我が国のこれまでの取り組みは必ずしも十分とは言えず、各国の動きに取り残されつつあると思われる。従って、まさに今、長期的なビジョンの元で大胆な施策を遂行する事が、我が国が引き続き医療産業分野で国際的なプレゼンスを示すためのラストチャンスであると考えられる。

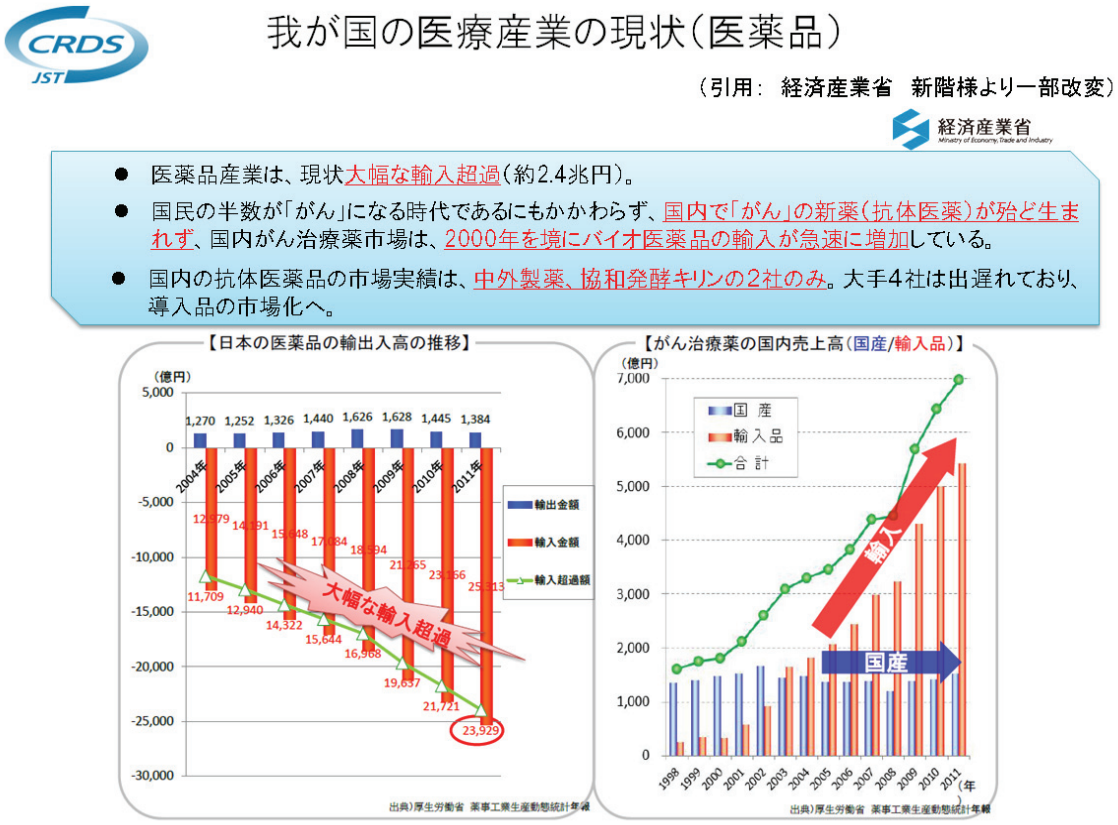


図 5-4. 我が国の医薬品輸出入額の推移：我が国の医薬品の輸入超過額は年々拡大

以上の状況を踏まえると、医療に対する社会的期待とは、1）国民視点：少子化・高齢化および多様化する医療ニーズの充足を通じた健康長寿社会の実現、従来の技術では治療困難な疾患の克服 2）行政の視点：医療経済的な妥当性を有する医療技術の提供を通じた医療制度の持続性の確保、3）産業の視点：我が国の優れた基礎研究の迅速な実用化を通じた医療産業の活性化、国産品開発による輸入超過の歯止め（知財・標準化戦略）であると考えられる（図 5-5）。そして、それら全てを同時に達成しうる医療技術の創出こそ、我が国の健康・医療研究開発に求められる最大の課題であると考えられる。

図 5-5. 医療に対する社会的期待（JST-CRDS 作成）

3 つの社会的期待（健康長寿社会の実現、医療制度の持続性確保、医療産業の活性化）を同時に達成しうる医療技術や医療の在り方等を検討し実行していく事が求められる。

2．医薬品の創出

(1) 医薬品開発の現状と課題

現在の医薬品開発の標準的なプロセスは、探索研究、開発研究、臨床開発の 3 つに大別できる（図 5-6）。探索研究は、対象疾患に対する標的分子（創薬シーズ）を同定、妥当性の検証を行ない、作用分子（低分子有機化合物、抗体、核酸分子など）を創製する段階である。一般に、この段階が基礎研究と呼ばれる。次の開発研究からが一般に応用研究と呼ばれ、開発候補化合物を選抜し、物性、安全性、体内動態（ADME）を精査し、人体に使用して問題ないかの検討を行なう。最後に、臨床開発は実際に人に投与し、安全性と有効性を確認するステージであり、その目的に応じ三つの試験段階に分けられる。

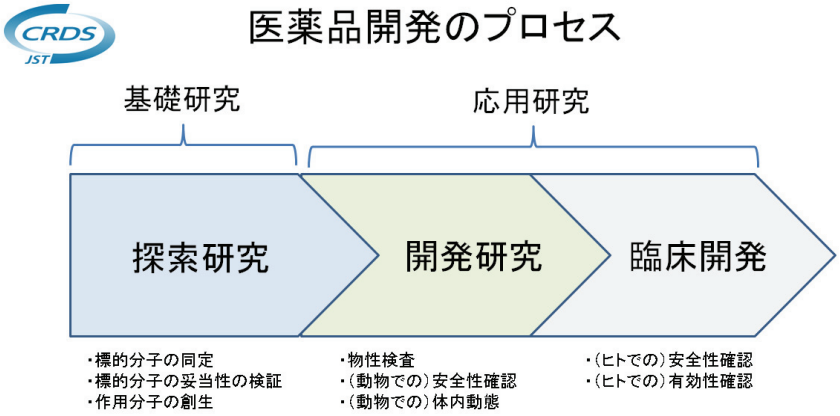


図 5-6. 医薬品開発のプロセス

医薬品開発のプロセスは、探索研究、開発研究、臨床開発の 3 つに大別できる。一般に探索研究段階を基礎研究、開発研究移行を応用研究と呼ぶ。

我が国の基礎研究レベルは高く、実際に創薬につながっているものも多い。例えば、近年、肺がんの新薬として注目されている ALK 阻害剤は、我が国の基礎研究の成果が創薬シーズとなったものである。今後も持続的に我が国初のシーズを生み出すためには、基礎研究の継続的な支援が最重要である。米国 NIH もファンディング予算の半分以上は基礎研究に投資されており、米国の強力な競争力の一因は基礎研究の強さにあることが推察される。

しかしながら、上述の肺がん新薬の例においても、実際に新薬として製品化したのは海外のメガファーマであり、我が国の基礎研究から応用への橋渡しの弱さが露呈した形となっている。1998 年から 2007 年に FDA が承認した新薬における大学やベンチャー企業の貢献が、米国では約 60%であるのに対して我が国は 20%と低い。アカデミア側の原因としては、アカデミアが創薬を必ずしも重視していない傾向があること、ヒトサンプルへのアクセスがしにくいこと、疫学データの有効な活用（基礎研究者による疫学データからの仮説立案や、基礎研究から導き出された仮説の疫学データでの検証など）が必ずしも行われていないことなどが挙げられる。製薬会社側の原因としては、自社研究に固執する傾向があること、ベンチャー企業のポテンシャルを適切に評価できる目利き人材が不足していることなどが挙げられる。また、我が国では、失敗を糧に何度もチ

ャレンジするという文化的風土が醸成されておらず、ベンチャー産業が育ちにくい環境にあることも一因である。基礎研究の成果を創薬に結びつけるためには、このような死の谷をいかに埋めるかが重要である。

(2) 医薬品開発のトレンド

これまで、医薬品の多くは低分子医薬であったが、ここ 10 年でバイオ医薬の存在感が増してきている（図 5-7）。現在の世界の医薬品売上高 TOP10 の半数以上は、バイオ医薬となっており、市場予測でもバイオ医薬は今後拡大すると予想されている。このように、医薬品のトレンドは低分子医薬からバイオ医薬へ遷移している。しかしながら、我が国はこの流れには乗れておらず、バイオ医薬は欧米企業の独占場になっている。また、現行バイオ医薬は、タンパク医薬や抗体医薬がほとんどであるが、革新的バイオ医薬品として、革新的タンパク医薬、核酸医薬、特殊ペプチド医薬などが注目されている。

バイオ医薬品の市場推移

世界の大型医薬品売上高ランキング（2012年）

低分子医薬品　バイオ医薬品

順	製品名	薬効等	メーカー
1	ヒュミラ	関節リウマチ	アボット/エーザイ
2	レミケード	リウマチ/クローン病他	J&J/メルク/田辺三菱
3	エンブレル	リウマチ他	アムジエン/ファイザー/武田
4	アドエア/セレタイド	抗喘息薬	GSK/アルミラル
5	クレストール	高脂血症/スタチン	塩野義/アストラゼネカ
6	リツキサン	非ホジキンリンパ腫	ロシュ/バイオジェン・アイデック
7	ランタス	糖尿／インスリンアナログ	サノフィ
8	ハーセプチン	乳がん	ロシュ/中外製薬
9	アバスチン	転移性結腸がん	ロシュ/中外製薬
10	ジャヌビア	2型糖尿病/DPP4	メルク/小野薬品/アルミラル

「出典：セジデム・ストラテジックデータ(株)ユート・ブレーン事業部

図 5-7. バイオ医薬品市場推移

3．バイオ医薬品の課題

現在のバイオ医薬品における課題として(1)ターゲティング、(2)特許、(3)活性、(4)安全性、(5)コストが挙げられる（図 5-8）。

(1)ターゲティング：抗体医薬においては、抗体医薬の成功と市場拡大を受け、有望な標的抗原に対し、開発が集中している。一方で調整が難しい標的抗原が存在する事も課題として挙げられる。また、現状の抗体医薬は細胞内へ送達させることは困難である。核酸医薬においては、細胞内へ到達させるためのキャリアが必要である。また、現在、局所もしくは肝臓以外への臓器へのターゲティングが難しい。

(2)特許：抗体医薬において、抗体作成から生産に至るまで多くの類似特許が関与しており、特許ライセンスに対する対価の課題が挙げられる。核酸医薬では siRNA やアンチセンス核酸の特許は殆ど海外が保有（Alnylam 社、isis 社）しており、DDS 技術も海外企業が先行(Tekmira 社、Samyang 社)している。

(3)活性：抗体医薬において、安定性の向上・親和性の向上が必要となる場合も多い。核酸医薬において、現在 siRNA やアンチセンス核酸を用いた治療は大量の核酸が必要となる場合がある。

(4)安全性：抗体医薬において、生体における免疫原性の評価、予測を正確に行なう技術・手法は十分でない。また、併用、連続投与の安全性を十分に考慮しなくてはいけない。核酸医薬では、高容量投与による核酸毒性や、副作用（オフターゲット）が懸念される。

(5)コスト：抗体の製造コストは CHO 細胞で改善されている傾向はあるものの、宿主に依存している。抜本的な宿主の改良が望まれる。核酸医薬においては、現状、1 回あたりの投与単価は抗体に比べ高い。製造プロセスの改善が課題となる。

CRDS JST

現在のバイオ医薬品の課題

課題	抗体	核酸
①ターゲティング	➢ 細胞内に到達できない ➢ 有望な標的抗原に開発が集中 ➢ 標的抗原の調整が困難	➢ 細胞内へ到達するためのキャリアーが必要 ➢ 局所もしくは肝臓以外への臓器へのターゲティングが困難
②特許	➢ 抗体作成から生産に至るまで多くの類似特許が関与 ➢ 権利ライセンス対価	➢ siRNAやアンチセンス核酸の特許の多くを海外が保有(Alnylam、isis) ➢ DDS技術は海外企業が先行(Tekmira、Samyang)
③活性	➢ 安定性の向上、親和性の向上が必要 ➢ ポテリジェント技術、リサイクル抗体により少量でも高い効果	➢ 現状の活性では、治療に大量の核酸が必要
④安全性	➢ 生体における免疫原性の評価、予測を正確に行う技術・手法は不十分 ➢ 併用、連続投与の安全性も考慮すべき	➢ 高容量による核酸毒性や副作用(オフターゲット)が懸念
⑤コスト	➢ 抗体の製造コストは宿主に依存	➢ 1回あたりの投与単価は抗体に比べ高額

図 5-8. 現在のバイオ医薬品の課題

このような課題がある中で、我が国の製薬企業は抗体医薬への参入が遅れ、海外のメガファーマが高いシェアを占めている状態である。また、前述の通り、多くの特許が海外で取得されているといった権利ライセンスに対する対価の課題があり、この状況で今から既存のバイオ医薬に注力しても、海外に圧倒されるのは明らかである。

将来的に我が国を支える基幹産業としてバイオ医薬品分野を活性化させる為には、現状のバイオ医薬品を凌駕する新技術の研究開発、そして既存技術を基盤とした創薬研究を両輪としアカデミア、企業、関連府省と連携して戦略的に推進する必要がある。次章では、我が国で取り組むべき革新的バイオ医薬品に対する開発戦略について述べる。

第 6 章　革新的バイオ医薬品の実現に向けた研究戦略

1．革新的バイオ医薬品

昨今のバイオ医薬の薬価高騰を受け、例えば英国では保険収載を行わない決定を出すなど、極めて高額な薬価が社会に受け入れられない可能性も示唆され始めている。また、現状のバイオ医薬品の課題として、権利ライセンスだけでなく、ターゲティング、活性、安全性、生産コストの課題も挙げられる。これらの状況を踏まえ、我が国としては、現行のバイオ医薬分野を欧米の後追いで推進するのではなく、既存のバイオ医薬品を凌駕する高機能かつ、低コストである革新的のバイオ医薬品（図 6-1）の開発をオールジャパンで取り組むことにより、国内市場はもとより海外市場においても日本のシェア拡大を狙う。

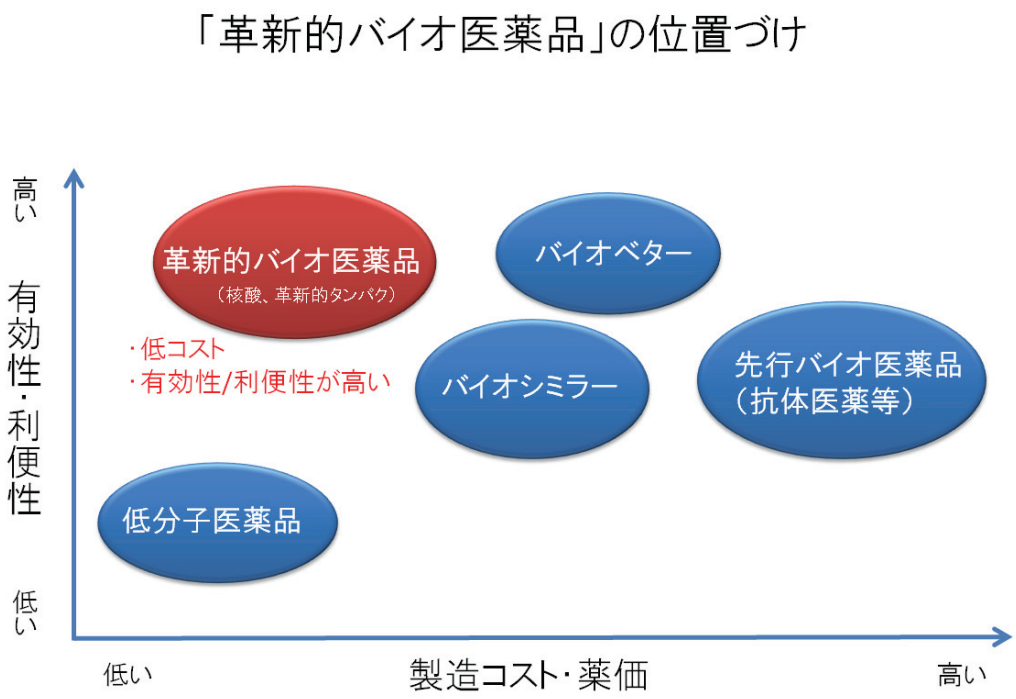


図 6-1.　革新的バイオ医薬の位置付け

有効性や利便性が高く、製造コストや薬価が低い革新的バイオ医薬品の重要性が今後大きく高まるものと考えられ、実現に向けた革新的な技術開発、及びその研究体制の構築が重要である。

革新的バイオ医薬品は、これまで取り組みが不十分であった分子設計の概念を大きく取り込むものであり、以下(1)-(3)に示す要件の実現が期待される。(1)高機能化：多機能化、標的への結合力向上、(2)標的組織への送達・機能発現化：組織・細胞内・核内送達技術の開発、投与方法の開発、(3)低コスト化：安価な生産技術の開発。

革新的バイオ医薬品の具体的な例としては、高機能かつ安価な革新的タンパク医薬（抗体由来の分子骨格を有するタンパク、低分子化抗体といった抗体スキャホールド、抗体様の特異的分子認識能を付与したタンパク、融合タンパクといった非抗体スキャホールド、細胞内標的特殊ペプチド）、核酸医薬（新規アンチセンス核酸、RNA/DNA ヘテロ核酸、人工塩基導入核酸）が挙げられる（図 6-2、図 6-3、図 6-4）。

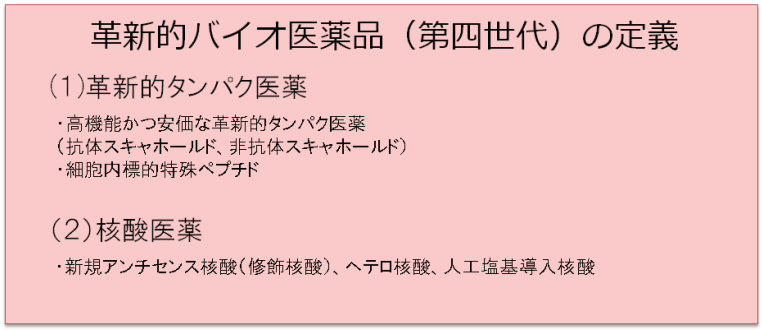


図 6-2. 革新的バイオ医薬品の定義

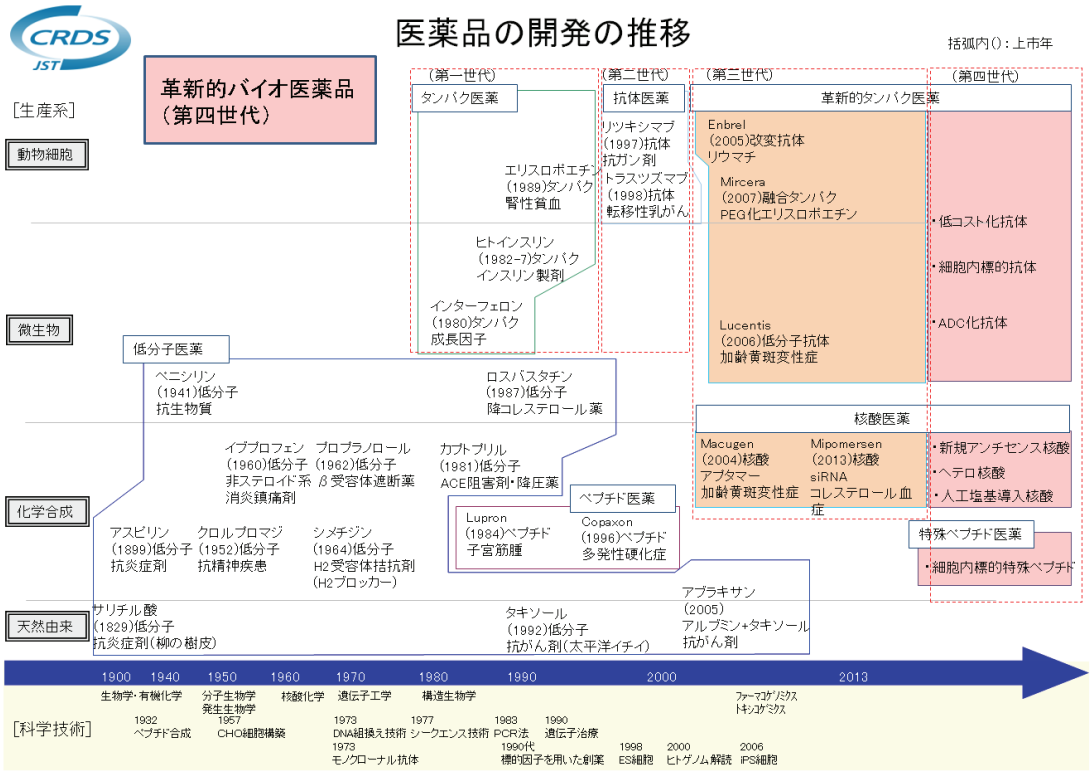


図 6-3. 医薬品の歴史と今後推進すべきと考えられる革新的バイオ医薬品

革新的バイオ医薬品として革新的タンパク医薬品、核酸医薬品などが挙げられる。

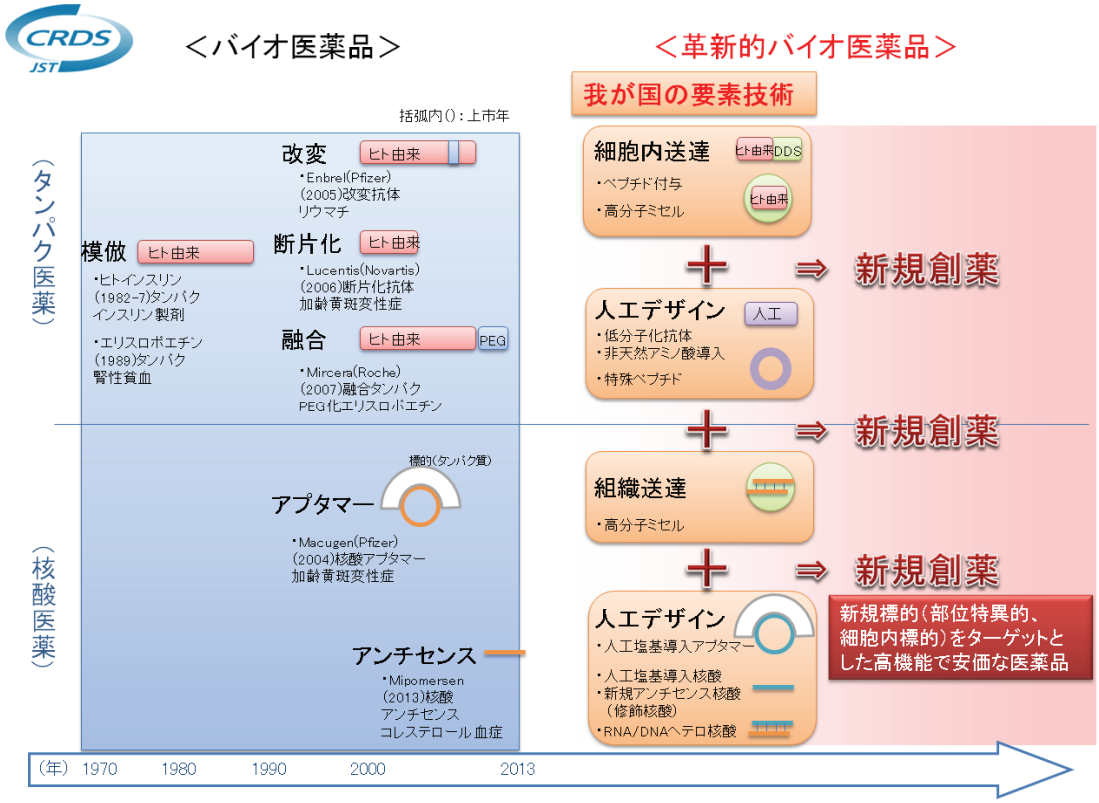


図 6-4. 革新的バイオ医薬品のイメージ

2．革新的バイオ医薬品における研究開発課題

革新的バイオ医薬品の開発を行なうためには、シーズの研究開発だけでなく、製造技術や安全性評価技術についても研究を行ない、新規医療技術の上市を強力に指向したプロジェクトを推進する必要がある。革新的バイオ医薬品開発において必要な研究開発課題としては、(1)新規標的探索領域、(2)分子設計・解析領域、(3)高機能化領域、(4)DDS化領域、(5)生産・製造領域、(6)機能・安全性評価領域である（図 6-5）。

（1）新規標的探索領域…創薬標的の解明と拡大、疾患に特異的な治療モダリティの選択

・疾患特異的遺伝子の同定技術、エピトープ解析技術
・適切な動物モデルの開発技術

（2）分子設計・解析領域…新規標的をターゲットとした創薬の開発

（革新的タンパク医薬、ペプチド医薬）
・分子動力学を駆使した分子設計
・特異性・親和性解析（物理化学）
・抗体設計技術（ファージディスプレイ、低分子化）
・ペプチド設計（環状、非天然アミノ酸）
（核酸医薬）
・核酸分子設計（主に主鎖、人工塩基対、ヘテロ核酸）

（3）高機能化領域：高機能化、高活性化創薬の開発

（革新的タンパク医薬、ペプチド医薬）
・抗体改変技術（改変、改良、多重特異性）
・糖鎖制御技術（vivo と vitro）
・化学修飾法（toxin-conjugation、部位特異的技術等）
（核酸医薬）
・核酸修飾技術（塩基部、糖部、リン部）

（4）DDS 化領域：組織、細胞内、核内送達技術の開発

・細胞内・部位特異的送達技術（ペプチド付与、高分子ミセル、生体分子付与）

（5）生産・製造領域：低コスト生産系の開発

（革新的タンパク医薬、ペプチド医薬）
・抗体製造技術（生産技術、巻き戻し、製剤開発、精製リガンドの開発とプロセス設計等）
（核酸医薬）
・核酸製造技術（低コストプロセス開発）

（6）機能・安全性評価領域：新規機能評価・安全性評価技術の開発

・先端技術安全性評価技術（会合凝集体、免疫原性予測等）

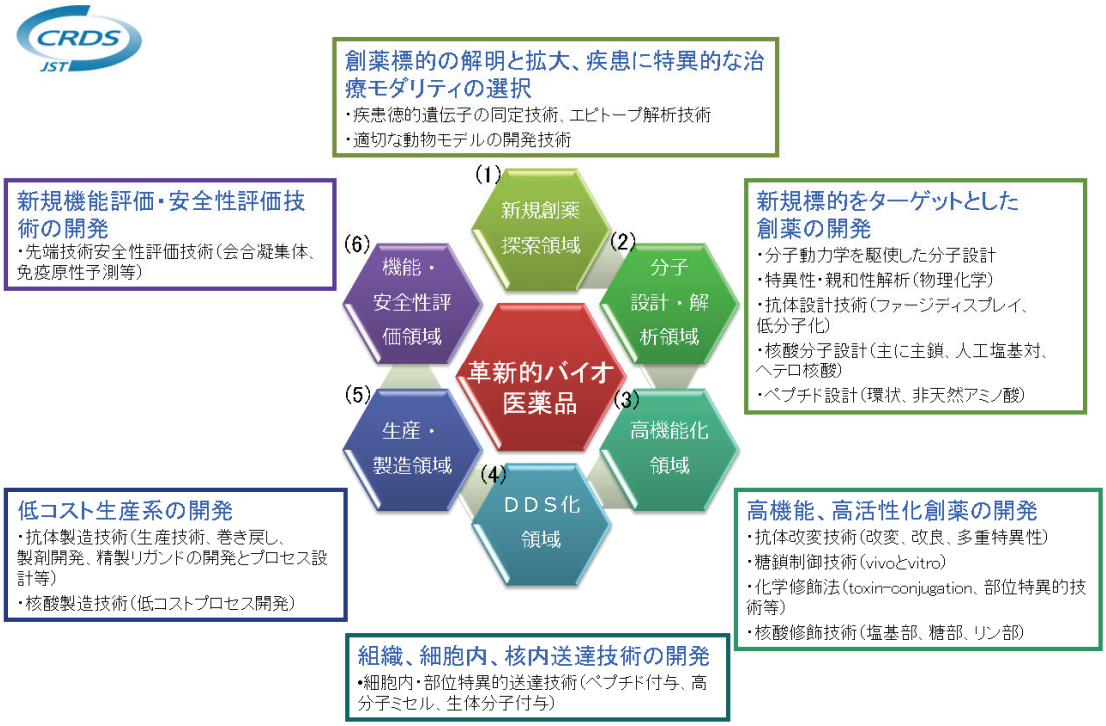


図 6-5. 革新的バイオ医薬品創出に向けた研究開発課題

探索研究から、開発研究、臨床開発まで一気通貫で行なうことにより革新的バイオ医薬品創出を目指す。

3．プロジェクト推進体制

我が国は，要素技術は着実に整備進展されているが、それらの戦略的な結合が大きな課題となっている。実際の革新的バイオ医薬薬の働きを考えた場合、一つの要素技術だけではなく、創薬に必要な一連の領域を含む技術を集結しないと目的は達成できない。重要なポイントは、到達点が何であるか明確にし、それに対して要素技術を集結し必要なモノを作っていく体制（拠点）の構築である。それぞれの要素技術の間でクロストークが起こり、上手く融合すれば、革新的バイオ医薬品の開発は加速する。

具体的には、(1)新規標的探索領域、(2)分子設計・解析領域、(3)高機能化領域、(4)DDS化領域、(5)生産・製造領域、(6)機能・安全性評価領域を束ね、縦軸の研究（技術）領域に対し、探索・基礎研究から実用化研究まで、文部科学省、経済産業省、厚生労働省等の関連機関とも連携した横串を刺すような拠点（例：革新的タンパク拠点、核酸医薬拠点）が必要である（図 6-6）。

また、これら拠点を推進するにあたり、関連府省の連携のもとで全体戦略の立案統括ならびに事業推進戦略の策定を行なうヘッドオフィスの設置も重要である。

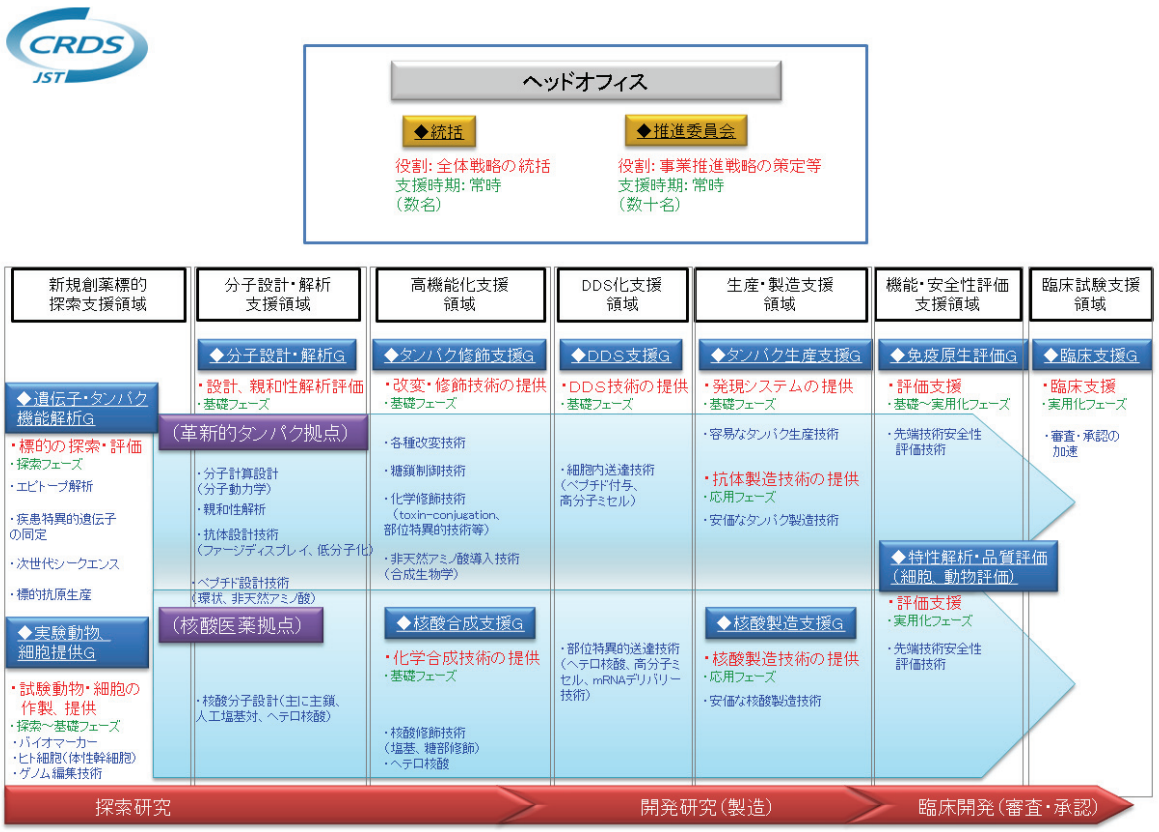


図 6-6. 革新的バイオ医薬品開発に向けたプロジェクト推進体制

４．拠点において推進すべき革新的技術・領域

革新的バイオ医薬における様々な研究開発課題の中でも、特に重要な取り組むべき革新的技術・領域としては、(1)DDS、(2)分子複合体技術、(3)ターゲティング技術、(4)生産・製造技術、(5)安全性・技術評価が挙げられる。

(1) 組織、細胞内、核内送達技術：各臓器、細胞内、核内での動態を制御可能な技術。投与量を減らす為の技術。
(2) 分子複合体：抗体-核酸ハイブリッド、抗体-ドラッグ複合体ハイブリッド等。
(3) ターゲティング：従来の概念を超える新しい標的（核内、複数分子にまたがる標的等）。
(4) 生産・製造技術：核酸医薬、革新的タンパク医薬における生産製造技術。POC（Proof-of-Concept）検証の加速化並びに、臨床試験に向けた製剤化、大量合成、安定供給、装置開発を行なうための製造拠点。経済産業省 製造産業局 生物化学産業課で進められている「次世代医薬品製造拠点」を含む製造拠点と協力し革新的バイオ医薬品全体を考慮した生産・製造技術。
(5) 安全性・技術評価：オープンイノベーション・拠点における共通の安全性・技術評価方法の作成。臨床予測性向上技術の開発。

５．拠点の推進体制

● 拠点の形成

我が国の探索研究、開発研究（製造）、臨床開発（審査・承認）における各施策、拠点を束ねることにより革新的バイオ医薬品の開発は加速する（図 6-7）。探索研究拠点では以下①、②の仕組みが必要である。①アカデミアの持つ要素技術（新たな標的・作用機序の発見、改変・修飾による高機能化、細胞内・組織移行性といった DDS 化等）を臨床につなぐ体制を整備するために、要素技術の高度化を行ない、治療技術候補の創出を目指す。②高度化した要素技術を企業において開発が進んでいない治療候補物質（抗体、核酸、ペプチド、低分子等）と組み合わせることで既存の治療候補物質の再利用を推進する。

①で得られた高度な技術を②で活用し、更に②で得られた知見を①にフィードバックすることで拠点の成熟化が期待される。疾患ターゲットの有無、新たなアンメット・メディカル・ニーズに合わせた開発を推進する。

開発研究（製造）については、経済産業省 製造産業局 生物化学産業課で進められている「次世代医薬品製造拠点」等の製造拠点を整備し、革新的バイオ医薬品全体を考慮した製造技術の開発を推進する。同拠点と協力のもと、合理化された製造プログラムを活用すると共に治験実施体制との連携を進めることによって、迅速に治験製剤を得ることでより短期間に治験結果を入手することができ、POC（Proof-of-Concept）検証を加速化することが可能となる。臨床開発（審査・承認）については、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）と薬事戦略相談を含めた連携を行なう。PMDA での審査業務の従事制限について利益相反に配慮しつつ、最先端の技術に高い見識を有する人材の活用を促進し、薬事戦略相談、GMP 実地調査を含めた連携を行う。これら、各施策、拠点を取りまとめるヘッドオフィスを設置し、全体戦略ならびに事業推進戦略の推進の対策に活用する。

● ヘッドオフィス（ディレクター、推進委員会（事務局））、総括

ヘッドオフィスには、拠点全体を率いる日本医療研究開発機構、関連府省、PMDA、アカデミア、企業からなる推進委員会を設置し、プロジェクトの成果を最大化するための支援組織として、世界の最新動向の把握、知財戦略を含めた全体戦略の推進、事業推進戦略の策定を行なう。特に、我が国の国際的な地位の向上を目的として、全ての拠点の付加価値を高める事を目指した積極的なマネジメントを行なう。

総括は、拠点（例：革新的タンパク拠点、核酸拠点（図 6-7））において推進する各プロジェクトの進捗管理並びに、実際にプロジェクトにかかわるプレーヤーのコーディネートを行なう。

● 運営体制

拠点ではある程度明確なゴールを設定して拠点を運営する。定期的に進捗評価を行なうことで、プロジェクトの中止や入れ替えも考慮した体制の見直しを行なう。人材育成の観点から、拠点に参加する大学、国研、企業、PMDA 間の人事交流を積極的に支援す

る。出口をイメージしたコアとなる技術を育て、拠点間での要素技術を展開する。

● 知財戦略

拠点参加者（大学、国研、企業、PMDA）は、ヘッドオフィスの管理のもと、拠点内のバックグラウンド IP やフォアグラウンド IP を、プロジェクトの推進のために利用することができる。

拠点参加者が保有しているバックグラウンド IP については、可能な限り研究目的に無償で提供するが、所有権は保有者に帰属し、拠点や別の機関に移ることはない。拠点の成果として生まれたフォアグランド IP については、拠点が保有し、拠点参加者への無償での実施権の付与、プロジェクト終了後のビジネス展開の際に相当の実施料を対価とした実施権の付与などのビジネスモデルを提案することで、各参加者の拠点への積極的な参画を促進する。

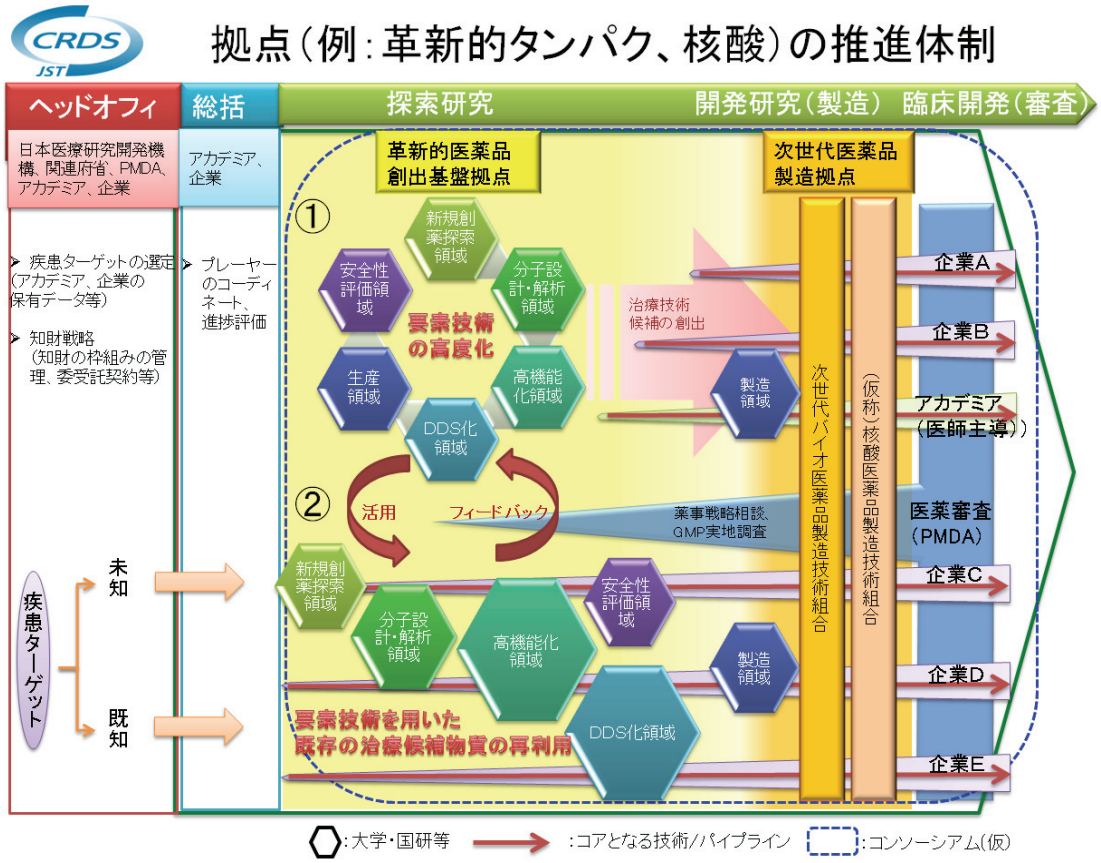


図 6-7. 革新的バイオ医薬品開発に向けた我が国の拠点推進体制

参考資料１　「バイオ医薬品製造技術などに関する戦略検討会」＜プログラム＞

開催日：平成 25 年 2 月 13 日
場　所：JST 東京別館（五番町）2 階 A1 会議室

プログラム：

15:00～ 15:30	【開会の挨拶】 浅島　誠（CRDS 上席フェロー） 木村　廣道（CRDS 特任フェロー） 【ワークショップ趣旨説明】（総合司会） CRDS 検討経緯、趣旨：　辻　真博（CRDS フェロー）
15:30～ 17:30	①探索的研究（シーズ創出） 発表：清水　典明（広島大学）～バイオ医薬品の基礎・基盤的研究～ 指定コメント：松浦　善治（大阪大学） ②応用化研究（改良、最適化） 発表：津本　浩平（東京大学医科学研究所）～主にタンパク、抗体工学～ 指定コメント：浅野　竜太郎（東北大学） 石井　健（（独）医薬基盤研究所） 平林　淳（（独）産業技術総合研究所） ③製造技術 発表：大政　健史（徳島大学）～国内外の製造技術の動向～ 指定コメント：上平　正道（九州大学） 山地　秀樹（神戸大学） ④企業およびレギュラトリーサイエンスの視点から 発表：内田　和久（協和発酵キリン（株）） ～産業ニーズ、学への期待等～ 指定コメント：荒戸　照世（北海道大学） 松崎　淳一（中外製薬（株））
17:30～ 18:00	まとめ、挨拶（CRDS）

参考資料１　「バイオ医薬品製造技術などに関する戦略検討会」＜参加者リスト＞

＜有識者＞

浅野竜太郎　(東北大学大学院工学研究科バイオ工学専攻　准教授)
荒戸　照世　(北海道大学大学院医学研究科レギュラトリーサイエンス部門　教授)
石井　　健　((独) 医薬基盤研究所アジュバント開発プロジェクトリーダー)
内田　和久　(協和発酵キリン（株))
大政　健史　(徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部　教授)
上平　正道　(九州大学大学院工学研究院化学工学部門　教授)
清水　典明　(広島大学大学院生物圏科学研究科 生物機能開発学専攻　教授)
津本　浩平　(東京大学医科学研究所疾患プロテオミクスラボラトリー　教授)
平林　　淳　((独) 産業技術総合研究所幹細胞工学研究センター糖鎖レクチン工学研究チーム)
松浦　善治　(大阪大学微生物病研究所分子ウイルス分野　教授)
松崎　淳一　(中外製薬（株))
山地　秀樹　(神戸大学大学院工学研究科　教授)

＜関連府省＞

経済産業省　生物化学産業課
文部科学省ライフサイエンス課
ほか

＜JST-CRDS＞

浅島　　誠 (CRDS 上席フェロー)
木村　廣道 (CRDS 特任フェロー、東京大学大学院薬学系研究科　特任教授)
川口　　哲 (CRDS フェロー)
西村　佑介 (CRDS フェロー)
辻　　真博 (CRDS フェロー)
ほか

参考資料２　「バイオ医薬品製造技術などに関する戦略検討会」＜プログラム＞

開催日：平成 25 年 7 月 18 日
場所：JST 東京別館（五番町）2 階 A1 会議室

プログラム

14:00～ 14:20	【開会の挨拶】 浅島　誠（CRDS 上席フェロー） 木村　廣道（CRDS 特任フェロー） 【ワークショップ趣旨説明】（総合司会） CRDS 検討経緯、趣旨　飛田　浩之（CRDS フェロー）
14:20～ 14:50	＜セッションⅠ　国内外の研究開発動向＞ １．アカデミアに求める基礎研究開発 発表：伴　寿一（富士フイルム(株)） ２．核酸医薬品の開発、薬物複合体合成技術 発表：武田　伸一（国立精神・神経医療研究センター）
15:30～ 17:30	＜セッションⅡ　基礎技術の研究開発動向＞ ３．分子設計技術/タンパク質の高精度分子シミュレーション 発表：泰地　真弘人　（（独）理化学研究所） ４．生産制御技術/代謝改変による有用物質生産 発表：大西　康夫（東京大学大学院） ５．高機能化技術/人工アミノ酸を用いた交代薬物複合体の生産技術 発表：横山　茂之（（独）理化学研究所） ６．高機能化技術/ PURE Ribosome Display 技術 発表：上田　卓也（東京大学）
15:50～ 16:05	＜休憩＞
16:05～ 16:35	＜セッションⅢ　応用技術の研究開発動向＞ ７．分子設計技術/抗体における親和性向上のための合理的設計技術 発表：津本　浩平（東京大学医科学研究所） ８．生産・制御技術/人工抗体生産技術、巻き戻し技術 発表：江島　大輔（味の素（株））
16:35～ 17:30	まとめ、挨拶（CRDS）

参考資料２　「バイオ医薬品等の次世代医薬品、生産技術の俯瞰に関するワークショップ」＜参加者リスト＞

＜有識者＞

上田　卓也　(東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカルゲノム専攻　教授)
江島　大輔　(味の素（株）先端医療研究グループ　主席研究員)
大西　康夫　(東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻　教授)
泰地真弘人　((独）理化学研究所　チームリーダー)
武田　伸一　((独）国立精神・神経医療研究センター　トランスレーショナル・メディカルセンター長)
津本　浩平　東京大学医科学研究所疾患プロテオミクスラボラトリー　教授)
伴　　寿一　(富士フイルム(株))
横山　茂之　((独）理化学研究所　上席研究員)

＜関連府省＞

経済産業省　生物化学産業課
文部科学省ライフサイエンス課
　ほか

＜JST-CRDS＞

浅島　誠　　(CRDS 上席フェロー)
木村　廣道　(CRDS 特任フェロー、東京大学大学院薬学系研究科　特任教授)
飛田　浩之　(CRDS フェロー)
辻　　真博　(CRDS フェロー)
矢倉　信之　(CRDS フェロー)
西村　佑介　(CRDS フェロー)
鈴木　響子　(CRDS フェロー)
峯畑　昌道　(CRDS フェロー)
　　ほか

参考資料３　「バイオ医薬品製造技術などに関する戦略検討会」＜プログラム＞

開催日：平成 25 年 12 月 19 日
場所：JST 東京別館（五番町）2 階 A1 会議室

プログラム：

12:30～ 12:50	【開会の挨拶】 浅島　誠（CRDS 上席フェロー） 木村　廣道（CRDS 特任フェロー） 【ワークショップ趣旨説明】（総合司会） CRDS 検討経緯、趣旨　飛田　浩之（CRDS フェロー）
12:50～ 13:05	＜１.プラットフォーム構想＞ 革新的創薬を支える技術基盤プラットフォームの構築 発表：津本　浩平（東京大学医科学研究所）
13:05～ 13:35	＜２.次世代医薬品拠点（新規創薬標的の探索技術）＞ 企業がアカデミアに求める革新的基盤技術 発表：白井　宏樹（アステラス製薬(株)研究本部分子医学研究所） 次世代バイオ医薬品における新規標的探索技術 発表：浜窪　隆雄（東京大学先端科学技術研究センター）
13:45～ 15:15	＜３.次世代医薬品拠点（低分子抗体、タンパク、ペプチド医薬）＞ 分子設計技術/低分子化抗体、タンパク、ペプチドデザイン技術 発表：藤井　郁雄（大阪府立大学大学院） 発表：菅　裕明（東京大学大学院） 発表：萩原　義久（(独)産業技術総合研究所 高機能化技術/人工アミノ酸を用いた抗体、タンパク薬物複合体の生産技術 発表：坂本　健作（(独)理化学研究所） ＤＤＳ化技術/ペプチド付与による細胞膜透過技術 発表：二木　史朗（京都大学） 生産制御技術/次世代抗体、タンパク質生産技術 発表：大政　健史（徳島大学大学院）
15:15～ 15:25	＜休憩＞

15:25～ 16:55	＜４.次世代医薬拠点（核酸医薬）＞ 分子設計技術/人工核酸デザイン技術 発表：松田　彰（北海道大学大学院） 発表：杉山　弘（京都大学） 高機能化技術/核酸修飾技術 発表：関根　光雄（東京工業大学） 発表：小比賀　聡（大阪大学大学院） ＤＤＳ化技術/薬物輸送システムの開発 発表：西山　伸宏（東京工業大学） 発表：原島　秀吉（北海道大学大学院）
16:55～ 17:10	＜５．次世代医薬拠点（安全性評価技術）＞ 次世代バイオ医薬品における安全性評価技術 発表：川崎　ナナ（国立医薬品食品衛生研究所）
17:10～ 17:40	＜６.企業の視点＞ 企業がアカデミアに求める革新的基盤技術 発表：坂田　恒昭（塩野義製薬(株)） 発表：木村　廣道（東京大学大学院薬学系研究科）
17:40～ 17:50	＜休憩＞
17:50～ 18:50	＜7.総合討論＞ オーガナイザー：津本　浩平（東京大学医科学研究所） ＜閉会挨拶＞ 木村　廣道（CRDS 特任フェロー）

参考資料３　「次世代バイオ医薬品の俯瞰ワークショップ」＜参加者リスト＞

＜有識者＞

大政　健史（徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部）
小比　賀聡（大阪大学大学院薬学研究科）
木村　廣道（東京大学大学院薬学系研究科）
川崎　ナナ（国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部）
坂田　恒昭（塩野義製薬(株)グローバル医薬品開発本部）
坂本　健作（(独)理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター）
菅　　裕明（東京大学大学院理学系研究科化学専攻生物有機化学教室）
杉山　　弘（京都大学大学院理学研究科化学専攻）
白井　宏樹（アステラス製薬(株)研究本部分子医学研究所）
関根　光雄（東京工業大学大学院生命理工学研究科）
西山　伸宏（東京工業大学資源化学研究所高分子材料部門）
津本　浩平（東京大学医科学研究所疾患プロテオミクスラボラトリー）
萩原　義久（(独)産業技術総合研究所健康工学研究部門）
浜窪　隆雄（東京大学先端科学技術研究センター）
原島　秀吉（北海道大学大学院薬学研究院薬剤分子設計学研究室）
藤井　郁雄（大阪府立大学大学院理学系研究科生物化学専攻生体分子科学分野）
二木　史朗（京都大学化学研究所生体機能設計化学研究領域）
松田　　彰（北海道大学大学院薬学研究院創薬科学部門創薬化学分野）

＜関連府省＞

経済産業省　生物化学産業課
文部科学省ライフサイエンス課
ほか

＜JST-CRDS＞

浅島　誠　（CRDS 上席フェロー）
木村　廣道（CRDS 特任フェロー、東京大学大学院薬学系研究科　特任教授）
飛田　浩之（CRDS フェロー）
辻　　真博（CRDS フェロー）
矢倉　信之（CRDS フェロー）
西村　佑介（CRDS フェロー）
鈴木　響子（CRDS フェロー）
峯畑　昌道（CRDS フェロー）
ほか

謝辞

本報告書作成にあたって、多大なるご指導ご助言を承りました木村廣道先生（CRDS 特任フェロー、東京大学大学院薬学系研究科　特任教授）に感謝申し上げます。また、次の先生方に多数の貴重なご意見並びに国内外の最新の研究動向等の情報提供を賜りました。心よりお礼申し上げます。

（以下 50 音順、敬称略、役職は当時）

赤澤　陽子	(独) 産業技術総合研究所 健康工学研究部門ストレスシグナル研究グループ研究員
浅野　竜太郎	東北大学 大学院工学研究科 バイオ工学専攻　准教授
荒戸　照世	北海道大学　大学院医学研究科連携研究センター　教授
池田　壮一朗	旭硝子 (株) バイオ医薬事業グループ主幹　営業リーダー
石井　健	(独) 医薬基盤研究所　アジュバント開発プロジェクト プロジェクトリーダー
位高　啓史	東京大学大学院医学系研究科　疾患生命工学センター臨床医工学部門 医学部整形外科　特任准教授
伊東　祐二	鹿児島大学大学院理工学研究科　生命科学専攻（理学系）教授
上田　卓也	東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカルゲノム専攻　教授
上平　正道	九州大学大学院工学研究院化学工学部門 分子・生物システム工学講座教授
内田　和久	協和発酵キリン (株) 経営企画部　マネージャー
梅原 崇史	(独) 理化学研究所　ライフサイエンス記述基盤研究センター 生命分子制御研究グループ　ユニットリーダー
江島　大輔	味の素 (株) 先端医療研究グループ　主席研究員
海老原　隆	ジーンフロンティア (株) 取締役、最高執行責任者
大西　康夫	東京大学大学院　農学生命科学研究科　応用生命工学専攻 醗酵学研究室　教授
大政　健史	徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部　教授
落谷　孝広	(独) 国立がん研究センター研究所　分子標的研究グループ 分子細胞治療研究分野長
小比賀　聡	大阪大学大学院　薬学研究科　生物有機化学分野　教授
片岡　一則	東京大学大学院工学研究科　マテリアル工学専攻 大学院医科学研究科疾患生命工学センター　教授
金森　崇	ジーンフロンティア (株) 事業開発部長
川崎 ナナ	国立医薬品食品衛生研究所　生物薬品部　部長
神崎　道哉	味の素 (株) バイオ・ファイン事業本部　製薬カスタムサービス部 バイオ医薬グループ長
菊池　慶実	味の素 (株) イノベーション研究所フロンティア研究所　グループ長

黒田　雅彦	東京医科大学 分子病理学講座　主任教授
坂田　恒昭	塩野義製薬(株) グローバル医薬開発本部オフィス イノベーションデザイン部門長
坂本　健作	(独) 理化学研究所　ライフサイエンス研究基盤研究センター 非天然アミノ酸技術研究チーム グループディレクター・チームリーダー
佐藤　剛	東京大学大学院薬学系研究科ファーマコビジネス・イノベーション教室 特任助教
清水　典明	広島大学大学院生物圏科学研究科 生物機能開発学専攻 分子生命開発学講座　教授
白井　宏樹	アステラス製薬(株) 分子医学研究所　専任理事
菅　裕明	東京大学大学院理学系研究科化学専攻　生物有機化学教室　教授
杉山　弘	京都大学大学院理学研究科化学専攻　教授
関根　光雄	東京工業大学　大学院生命理工学研究科　分子生命科学専攻　教授
相馬　良明	協和発酵キリン(株) 研究本部　研究企画部　マネージャー
泰地　真弘人	(独) 理化学研究所　生命システム研究センター　生命モデリングコア 計算分子設計研究グループ　グループディレクター
武田　伸一	(独) 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター　センター長
谷口　直之	(独) 理化学研究所グローバル研究クラスタ システム糖鎖生物学研究チーム　疾患糖鎖研究チーム グループディレクター・チームリーダー
田之倉　優	東京大学大学院農学生命科学研究科　応用生命工学専攻 食品生物構造学研究室　教授
千葉　一裕	東京農工大学大学院農学研究院　教授
津本　浩平	東京大学医科学研究所　疾患プロテオミクスラボラトリー　教授
富塚　一磨	協和発酵キリン(株)　研究本部　研究企画部　マネージャー
萩原　義久	(独) 産業技術総合研究所 健康工学研究部門ストレスシグナル研究グループ研究グループ長
浜窪　隆雄	東京大学先端科学技術研究センター　計量生物医学分野(富士フイルム) 教授
原島　秀吉	北海道大学大学院薬学研究院　医療薬学部門医療薬学分野 薬剤分子設計学研究室　教授
伴　寿一	富士フイルム(株) 医薬品事業部　統括マネージャー
平尾　一郎	(独) 理化学研究所　ライフサイエンス技術基盤センター 構造・合成生物学部門　合成分子生物学チーム　チームリーダー
平林　淳	(独) 産業技術総合研究所　幹細胞工学研究センター　首席研究員 糖鎖レクチン工学研究チーム
藤井　郁雄	大阪府立大学大学院理学系研究科　生物科学専攻　生体分子科学分野 教授

藤谷　秀章	東京大学先端科学技術研究センター　システム生物医学　特任教授
二木　史朗	京都大学　化学研究所　生体機能設計化学研究領域　教授
二見　淳一郎	岡山大学大学院自然科学研究科　化学生命工学専攻　准教授
松浦　善治	大阪大学　微生物病研究所　分子ウイルス分野　教授
松川　泰久	武田薬品工業(株) CMSO オフィス　主席部員
松崎　淳一	中外製薬（株）渉外調査部　シニア・プロフェッショナル（政策渉外）会長政策秘書
松田　彰	北海道大学大学院薬学研究院　創薬科学部門　創薬化学分野 薬化学研究室　特任教授・名誉教授
山口　照英	国立医薬品食品衛生研究所　生物薬品部主任研究官　抗体プロジェクト総括研究代表者
山崎　達美	中外製薬(株) 取締役副社長執行役員
山地　秀樹	神戸大学大学院工学研究科　教授
横田　隆徳	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病理学（神経内科学）分野　教授
横山　茂之	(独)理化学研究所　上席研究員研究室　横山構造生物学研究室 上席研究員
吉武　彰文	旭硝子（株）医薬品部　バイオ医薬課　課長
和田　猛	東京大学大学院新領域創成科学研究科　教授

最後に、多大なるご助言を頂いた文部科学省研究振興局ライフサイエンス課、経済産業省製造産業局生物化学産業課、厚生労働省医薬品食品局審査管理課の方々に感謝の意を表します。

■報告書作成メンバー■

浅島　誠　　上席フェロー（ライフサイエンス・臨床医学ユニット）
飛田　浩之　フェロー　（ライフサイエンス・臨床医学ユニット）
辻　真博　　フェロー　（ライフサイエンス・臨床医学ユニット）

※お問い合わせ等は下記ユニットまでお願いします。

CRDS-FY2013-RR-03

調査検討報告書

革新的バイオ医薬品

平成 26 年 3 月　March 2014

独立行政法人科学技術振興機構　研究開発戦略センター
ライフサイエンス・臨床医学ユニット
Life Science and Clinical Research Unit, / Center for Research and Development Strategy
Japan Science and Technology Agency

〒102-0076　東京都千代田区五番町 7 番地
電　　話　03-5214-7481
ファックス　03-5214-7385
http://www.jst.go.jp/crds

©2014　JST/CRDS

許可無く複写／複製することを禁じます。
引用を行なう際は、必ず出典を記述願います。

No part of this publication may be reproduced, copied, transmitted or translated without written permission.
Application should be sent to crds@jst.go.jp. Any quotations must be appropriately acknowledged.