

調査報告書

近年のイノベーション事例から見る バイオベンチャーと イノベーションエコシステム

～日本の大学発シーズが世界で輝く&
大学等の社会的価値を高めるために～

はじめに

JST 研究開発戦略センター（CRDS）では、「（研究開発の俯瞰報告書）ライフサイエンス・臨床医学分野（2021年）」（以降、俯瞰報告書2021）において、36の研究開発領域について動向、トピックスを概括し、国際ベンチマークを実施した。その結果、研究開発の国際ベンチマークにおいて、米国は基礎研究と応用研究がほぼ同時に進行するのに対し、日本は基礎研究が強くてもなかなか応用に向かっていかないという環境（構造的課題）が存在するという問題意識を提示した。また同報告書では、CRDSが注目する15の動向を抽出した。日本はこれらの新しい潮流を生み出す研究力に乏しいことと同時に、これらのイノベーション（社会実装）への貢献も低いことが見て取れた。これらから、バイオ分野の新しい科学技術の潮流を社会実装（イノベーション）する担い手としてのスタートアップ・ベンチャー企業に注目して動向をまとめたものが本報告書である。本報告書で「バイオ」はバイオテクノロジー、創薬、医療、ヘルスケアサービス全般を指す。「スタートアップ」、「ベンチャー」は、設立が2000年以降の企業と定義し、同義で用いている。

科学技術の進展が早く、多様化しており、特に2010年以降に顕著な医薬モダリティの多様化とデジタルトランスフォーメーション（DX）・AIによって、研究開発のあり方やイノベーションのプロセスが大きく変容している。遺伝子治療、CAR-T細胞療法、ゲノム編集（CRISPR）からAIや機械学習に至る技術開発のように、10年前には想像の域を出なかった方法が、世界の健康・医療ニーズに取り組むための新しい革新の波を推進している。今般のCOVID-19におけるmRNAワクチンも典型的なイノベーション事例である。そういった状況の中で製薬会社が自社製品をデジタル化するためにハイテク企業を買収し、大手ハイテク企業がヘルスケア市場に参入するなど、業界の境界線が曖昧になっている。

米国を中心に医薬ベンチャーに対して空前のM&Aなどの巨額投資が起こっている。もしこれが新しい科学技術にアクセスし、社会実装するためにベストな形だとすると日本の企業はどのように生き残っていくのだろうか。日本の半導体メーカーが90年代に新しい技術（設備）に対して投資規模で追いつけず競争から脱落した姿と重なる。

バイオ分野は、新しいサイエンスやテクノロジー、そこから生じた知的財産がそのままビジネスのコアになる一方、実装には広範な技術のすり合わせが必要で、ソフトウェアやコンピュータのビジネスとは時間軸がまったく違う。その上、リスクの管理がきわめて難しい。創薬では、前臨床試験および3段階の臨床（ヒト）試験による緻密な検証を経て、政府当局による試験についての精査を受けるといった法規制が存在する。これに応じた参入障壁があるし、資金も相応に要する。何よりも投資した資金の回収に時間を要する。こうした特徴に対応した上で、イノベーションが高い確率で連続的に起こる環境を構築していくためにエコシステム（新しい組織や社会的な制度）が必要とされる。

第6期科学技術・イノベーション基本計画（令和3年3月26日閣議決定）において、「価値共創型の新たな産業を創出する基盤となるイノベーション・エコシステムの形成」、「大学改革の促進と戦略的経営に向けた機能拡張」、「知と価値の創出のための資金循環の活性化」等が掲げられており、本報告書がこれらに資することを期待したい。

目次

医療・ヘルスケア産業を取り巻く現状	1
1 技術の進展と研究開発、イノベーションの動向	3
1.1 医薬モダリティの多様化.....	4
1.1.1 研究開発費の高騰.....	5
1.1.2 医薬価格の高騰.....	6
1.2 健康・医療の DX.....	7
1.2.1 DX と AI.....	7
1.2.2 ビッグテックの参入（医療・ヘルスケアビジネスの DX）.....	10
1.3 M&A による業界変動の加速.....	11
1.3.1 医薬品.....	12
1.3.2 医療機器.....	15
1.3.3 医薬品と医療機器の相違.....	18
2 近年のイノベーション事例（注目動向）	20
医薬モダリティの多様化	
2.1 mRNA 医薬（mRNA ワクチン）.....	22
2.2 ゲノム編集・遺伝子治療.....	26
2.3 細胞治療（CAR-T、CAR-NK）.....	31
2.4 デジタルセラピューティクス（DTx）.....	36
健康・医療の DX	
2.5 リキッドバイオプシー.....	40
2.6 AI 医療機器.....	45
2.7 ウェアラブル・埋込デバイス.....	50
2.8 AI・自動化プラットフォーム.....	55
2.9 次世代シーケンサー （ロングリード NGS、一細胞トランスクリプトーム解析）.....	57
2.10 まとめ バイオベンチャーへの投資のトレンド.....	60
コラム1 日本のアカデミアシーズが医薬品に繋がった例.....	63
コラム2 日本における医薬分野の産学連携の歴史.....	65
コラム3 医療機器の世界市場における日系企業の競争力.....	67

3	ベンチャー投資と起業の動向	68
3.1	米国	71
3.2	欧州	73
3.3	日本	73
コラム4	健康・医療分野のVC投資と国の研究開発予算の日米比較	79
コラム5	中国と欧州のベンチャーの動向	79
4	ボストンのイノベーションエコシステム	82
4.1	概要	82
4.2	ベンチャーキャピタル (VC)	83
4.3	インキュベーター・アクセラレーター	84
4.4	人材	85
コラム6	大学から大学発ベンチャーへの技術移転	86
コラム7	無形資産の特徴を捉えたベンチャー育成	87
5	日本の課題と示唆	89
5.1	日本の現状と課題	90
5.1.1	大学等を求心力としたエコシステムの不在	90
5.1.2	スタートアップへの資金供給の不足	93
5.1.3	バイオベンチャーの出口の偏り	93
5.2	日本への示唆	94

有識者インタビュー

1. 大学シーズの社会実装におけるベンチャーの重要性 濡木理氏（東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻 教授）	96
2. メドテック・エコシステムについて 内田毅彦氏（日本医療機器開発機構（JOMDD）代表取締役）	100

参考資料

1. ベンチャー支援に関連する代表的な国の政策	104
2. バイオベンチャーの上場基準の考え方	106
3. 国内の主な大学・国研発スタートアップ	107

医療・ヘルスケア産業を取り巻く現状

医薬品の世界市場規模は成長を続けており、2018年1兆2,223億ドル、2019年1兆2,624億ドルとなっている¹⁾。国別売上高は、2019年に米国5,104億ドル、中国1,419億ドル、日本879億ドル（シェア7.0%）、と日本市場は世界3位の規模である。高価格な新薬の上市が続くがんなどを適応症としたスペシャルティ医薬品、バイオ医薬品が市場の拡大を牽引している。

世界全体の市場に占める日本の製薬企業のシェアは5.4%である。海外市場へのシフトは進んでいるが市場に対して売上成長率は相対的に低いため、シェアは漸減傾向にある。

知識集約型・高付加価値産業である医薬品産業は、経済成長への貢献が期待されている。今後10年以内に自動車産業を超えて、世界最大の産業になることが見込まれている。日本は世界でも数少ない新薬開発力を有する国であり、2019年における医薬品売上高上位100品目の基本特許調査から日本が創出した製品は9品目であり、米国（49品目）、スイス（10品目）に次ぐ3位である²⁾。

しかしながら、高騰する医療費の最適化に向け、薬価の引き下げ圧力は強い。日本では実際に薬価改定が社会保障費の抑制に大きく寄与していると言われ、医薬品市場の過去5年の年平均成長率が初めてマイナスに転じたと伝えられている。マイナス成長は、先進国と中国など主要新興国を加えた14カ国中で日本のみである。日本における創薬イノベーションを促進し、市場としての透明性・予見性を損なわない財源の配分も重要な課題となっている。

このような状況は日本の医薬品輸入超過にも反映されている。2019年の医薬品輸出額7,331億円に対して輸入3兆919億円であり³⁾、2兆円以上の輸入超過となっている。2015年の輸入超過2兆4,618億円をピークに減少に転じていたが、2018年から再び増加している。

医療費の公的負担が増大する中で、ヘルスケア産業（本報告書では公的保険外サービスと定義）の活性化への期待が高まっている。健康長寿に向けた健康意識の高まりに加え、新型コロナウイルス蔓延に伴い感染症対策が社会・経済活動の前提となったことから、ヘルスケア産業のすそ野が広がりつつある。健康・医療関連サービスは、大きく「予防・健康増進」「検査・診断」「治療・疾病管理」「介護・リハビリ」の4つのカテゴリに分かれるが、ヘルスケア産業が主に担うのは「予防・健康増進」と「介護・リハビリ」、および「検査・診断」の一部である。国内の市場規模は、2016年で約25兆円と見積もられるのに対し、2025年には33兆円程度に拡大すると推計されている。

医療機器のグローバル市場規模は2018年の実績で約3,800億ドル、国内市場は2兆9,000億円であり、前者が年率5～6%で伸びているのに対し後者は微増かほぼ横ばいである。医療機器は診断機器・治療機器・その他に分類され、治療機器の市場が大きく伸び率も高い。日系企業は内視鏡をはじめとする診断機器の分野では一定程度の国際競争力を有しているが、治療機器分野でのプレゼンスは低い。売上高上位に位置する企業は欧米企業である。このため、医療機器も輸入額が多く、2018年は9,529億円の輸入超過（輸出額6,676億円、輸入額1兆6,206億円）となっている⁴⁾。

参考資料

- 1) 日本製薬工業協会（製薬協）が発行するDATA BOOK 2021など
- 2) 医薬産業政策研究所のまとめによる
- 3) 財務省貿易統計
- 4) 平成30年厚生労働省薬事工業生産動態統計年報

1 | 技術の進展と研究開発、イノベーションの動向

科学技術の進展が早く、多様化しており、これによって、研究開発やイノベーションのプロセスが大きく変容している。

2020年、バイオ市場における投資関連指標はすべて過去最高を示している。皮肉なことにCOVID-19パンデミックによるmRNAワクチンの成功などが長期的なバイオテクノロジー（ヘルスケア）への投資の必要性を再認識させたといえる。

世界のヘルスケア市場では、2020年、55万件以上の取引で合計806億ドルのエクイティ資金が調達された。



図1 ヘルスケアへの世界の投資（百万ドル），2016–2020

出典：CB Insights 2020 State Of Healthcare Report

VC（ベンチャーキャピタル）からの資金調達は過去最高の230億ドルを超え、好調だった2019年から60%以上増加した。



図2 バイオテクノロジーへの世界のVC投資

出典：Biotech bubbles during the global recession Nature Biotechnology (2021)

我々は、俯瞰報告書2021を通じて、7つの世界的な潮流と15の注目研究動向を抽出した。中でも大きな潮流として、「医薬モダリティの多様化」、「医療・ヘルスケアのデジタルトランスフォーメーション（DX）」、「バイオエコノミーの実践」の3つがある。前者2つは、新型コロナウイルス感染症とポストコロナ時代の研究にも直結する。

そこで、ここでは、「医薬モダリティの多様化」、「医療・ヘルスケアのDX」の2つを取り上げて、動向を概説する。

1.1 医薬モダリティの多様化

ライフサイエンス研究の急速な進展を原動力に、新たな医薬モダリティ（＝医薬品のタイプ）が次々と切り拓かれた。現在、製品化した新旧の医薬モダリティを例示すると、低分子医薬、タンパク質医薬、ペプチド医薬、抗体医薬、核酸医薬、遺伝子治療薬、細胞治療薬、治療アプリ、予防ワクチンなどが挙げられる。

20世紀の医薬品開発は、低分子医薬などの特定の医薬モダリティの範疇で改良・最適化することがほとんどであった。遺伝子組み換え技術とモノクローナル抗体（ハイブリドーマ技術）の誕生を機に、1976年、世界初のバイオベンチャー企業であるジェネンテック社が登場した。1986年にヒトモノクローナル抗体の技術（英国MRC）が確立、20世紀の末からバイオ医薬が登場し、2000年代半ば頃からは抗体医薬が台頭している。2019年の売上上位20品目には、抗体医薬9品目、タンパク質2品目、ペプチド1品目が含まれ、バイオ医薬品が過半数を占めている。

さらに今後、次世代治療として、遺伝子治療薬、核酸医薬、細胞治療薬、デジタル治療などの存在感が増大すると予想される。

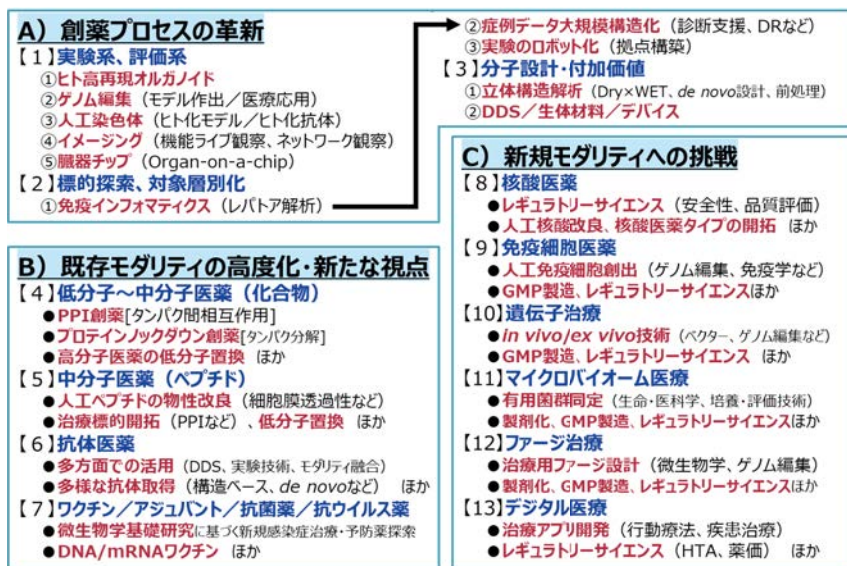


図3 医薬モダリティの多様化

出典：JST 研究開発戦略センター（CRDS）『デザイナー細胞』～再生・細胞医療・遺伝子治療の挑戦～
 俯瞰ワークショップ報告書 次世代医薬・基盤技術の動向と展望、推進すべき研究開発戦略

製薬企業が創薬開発の全てで自前主義を貫くことは困難となりつつあり、オープンイノベーションの取り組みが進んでいる。

2016～20年に米FDAで承認された新薬228製品は、共同研究なども含め238組織から生み出された。過去5年に承認された新薬の28%は、2000年以降に設立された企業由来であり、1990年以降設立の企業から47%の新薬が創出されている。アカデミア、国研から6%の新薬が創出されている。ベンチャー企業由来の医薬モダリティは68%が低分子化合物であり、承認薬全体と同様の傾向であった。

新薬を創出した組織は圧倒的に米国に多く(63%(150/238))、日本(8%(20/238))、英国(6%(14/238))が続く。日本は米国に次ぐ新薬創出国である。日本、スイスは既存企業からの新薬創出が中心で、ベンチャー企業から生み出された米FDA承認薬は少ない。

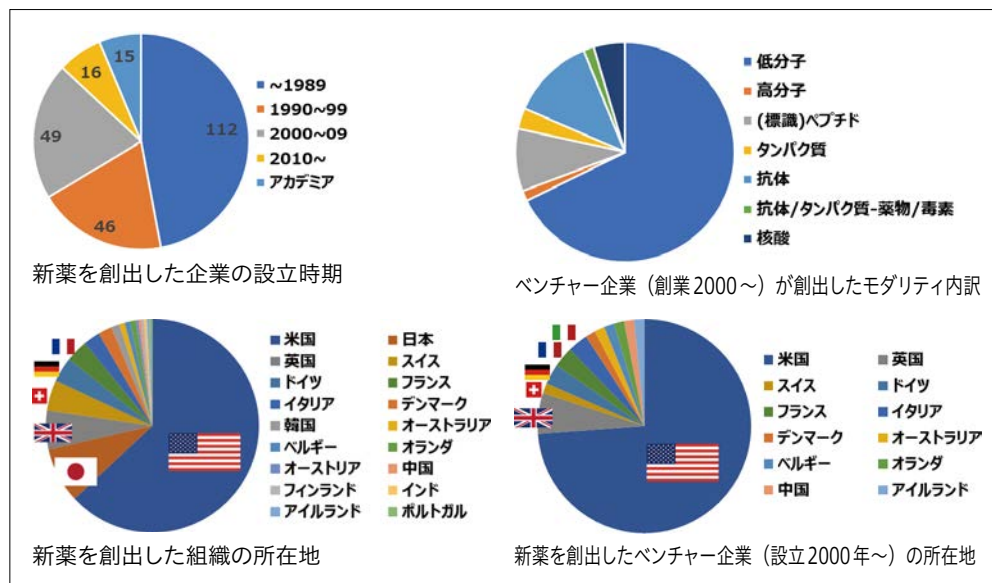


図4 2016～2020年に米FDAで承認された新薬を創出した組織

低分子化合物に強みを有していた日本の製薬企業は、バイオ医薬品の開発で欧米企業の後塵を拝することとなった。今後、中長期的に世界の主流となり得る創薬技術に注目し、広く基盤技術開発を進めることが望まれる。

医薬モダリティの多様化が進むにつれ、医薬品開発は、特定の医薬モダリティ内の競争だけでなく、複数の医薬モダリティ間の競争も繰り広げられるようになった。例えば、がんに対し、多くの低分子医薬が使用されてきたが、現在は抗体医薬も大きな存在感を示し、2017年には細胞治療薬「キムリア」(CAR-T)が成立した。血友病Aに対し、長らくタンパク質医薬が用いられてきたが、2017年には国産の抗体医薬「ヘムライブラ」が登場した。一方、脊髄性筋萎縮症に対し、2016年に核酸医薬「スピノラザ」、2019年に遺伝子治療薬「ゾルゲンスマ」が成立した。

また、デジタルセラピューティクスとして、2020年にはアプリ単独でADHD（注意欠如・多動症）に治療効果を示す「エンデバー Rx」が登場した。日本でも2020年に禁煙治療用の国産初治療アプリ「CureApp SC」が誕生するなど、アプリが様々な疾患の管理・治療に新展開をもたらしつつある。

1.1.1 研究開発費の高騰

医薬品開発は難易度を増している。日本で2000～2004年（5年累計）に1つの新薬（低分子化合物）の承認を得るために合成された化合物は12,888化合物であったのに対し、2014～2018年では22,407化合物であった。約15年間で新薬開発の確率は約1/2に低下している。¹⁾

日本の製薬企業の研究開発費上位10社の平均は、2005年に875億円だったものが2019年には1,633億円と2倍近くに増大している。海外製薬企業の研究開発費は、上位10社の平均として2000年に3,241億円から2019年には9,454億円へと3倍に増大した。

タフツ大学の調査では、1995～2007年に臨床試験が行われた106開発品の開発コストは1開発品あたり25億5,800万ドルであり、1983～1994年の調査に比して約2.5倍増大したことが示された²⁾。最近の報告でも、2009～2018年に米FDAで承認された新薬355品目のうちデータにアクセス可能な63品目で調査した結果、

1 品目当たりの研究開発投資中央値は9億8,530万ドルであったことが報告されている³⁾。

国内の産業別にみた研究開発費の対売上高比率（2018年度）は医薬品製造業が11.05%であり、製造業4.18%、全産業3.39%などに比べて圧倒的に高い。これらの数値は、新薬開発がハイリスクなチャレンジとなっていることを示している。

医療機器企業の研究開発費を見ると、海外大手5社（Medtronic, Johnson & Johnson, Royal Philips, GE, Siemens Healthineer）の研究開発費は1社平均1,880億円で対売上比は8.0%⁴⁾、国内大手3社（オリンパス、テルモ、キヤノンメディカルシステムズ）では1社平均478億円で対売上比8.7%であり、製薬企業と比べると規模は小さいものの、他の業種と比較するとより多くの研究開発リソースを要する産業であるといえる。また、医療機器においても研究開発費が年々増加傾向にあり、ボストンコンサルティンググループによる調査によると、業界全体における研究開発費の対売上高比率が、2010年には6.5%だったのが2019年には7.6%まで上昇したと推定されている⁵⁾。その要因として、FDAやEU MDRなど規制当局による規制強化や臨床的・経済的エビデンス要求の高まり、デジタル対応に伴うソフトウェア・サービスへの追加投資といったコスト増に加え、テック企業や低価格を売りとする企業の新規参入の増加などによる価格圧力が挙げられている。先進国を中心に医療費増大が問題になってきていることから、この傾向は今後も変わらないと考えられる。

1.1.2 医薬価格の高騰

医薬品の研究・開発・製造に関わる技術の高度化によるコスト増大、希少疾患への対応・患者層別化の進展によって小さい市場からコストを回収しなくてはならないことなどから、医薬品価格が高く設定される傾向にある。

日本では、抗がん剤オプジーボが2014年に発売された当初、薬剤費が患者1人当たり年間約3,500万円に上ることに注目が集まり、高額医薬品の代表例として取り上げられた。その後、複数回の再算定を経てオプジーボの薬価は約80%低下（100 mg、1瓶、約73万円が15.5万円（2021年8月から））したが、その間にさらに高額な医薬品が上市されている。

スイスNovartis社の脊髄性筋萎縮症（SMA）に対する遺伝子治療薬である「Zolgensma/ゾルゲンスマ」（オナセムノゲン アベパルボベク）に、212万5,000ドル（約2億3,000万円）（国内薬価は約1億6,700万円）の値がついたように、超高額な医薬品の多くはオーファンドラッグ指定を受けた希少疾患に対する薬剤である。

2017年にNovartis社が米国で白血病治療薬チサゲンレクルユーセル（キムリア®）を発売した際には、投

医薬品	モダリティ	適応症	承認年 (米国)	年間薬剤費* (\$M)
Zolgensma	遺伝子治療	脊髄性筋萎縮症	2019	2.125
Zokinvy	低分子	ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群	2020	1.032
Danyelza	抗体	骨または骨髄における再発／難治性の高リスク神経芽腫	2020	0.978
Myalept	遺伝子組換えホルモン	脂肪栄養症（脂肪萎縮症）	2014	0.890
Luxturna	遺伝子治療	RPE65遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィ	2017	0.850
Folotylin	低分子	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫	2009	0.794
Brineura	遺伝子組換え酵素	セロイドリボスチン症 2 型	2017	0.730
Blincyto	二重特異性抗体	B細胞性急性リンパ性白血病	2014	0.713
Ravicti	低分子	尿素サイクル異常症	2017	0.696
Soliris	抗体	発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制 非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制 全身型重症筋無力症 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防	2007 2011 2017 2019	0.678

* 体重などにより変動する。
https://www.goodrx.com/blog/most-expensive-drugs-period/ を基にCRDS作成

図5 米国の高額医薬品事例

薬1ヶ月後に有効性が認められた場合のみ薬剤費がメーカーに支払われる成功報酬型という仕組みを採用している。医療の高度化、創薬イノベーションの適切な評価を図りつつ、医療費の増大を抑える適正な薬価制度の構築も重要な課題となっている。

参考資料

- 1) 日本製薬工業協会が発刊するDATA BOOK 2021
- 2) J Health Econ. 2016; 47:20-33. doi: 10.1016/j.jhealeco.2016.01.012
- 3) JAMA. 2020; 323 (9) ;844-853. doi: 10.1001/jama.2020.1166
- 4) 「Medical Design & Outsourcing」掲載の数値より算出
<https://www.medicaldesignandoutsourcing.com/these-10-medtech-companies-care-a-lot-about-research/>
- 5) “Keep Calm and Carry On Funding Medtech R&D”, BCG Article, 2020
<https://www.bcg.com/publications/2020/five-key-reasons-to-fund-research-and-development-in-the-medical-technology-industry>

1.2 健康・医療のDX

1.2.1 DXとAI

ビッグデータとAI技術の発展・普及によって、データに基づく問題解決プロセスが広く活用されるようになった。このプロセスは、3方向（AI、クラウド、デバイス等からのリアルワールドデータ（RWD））の技術的発展によって進化している。これによって世界的にあらゆる業界がDXの潮流に直面している¹⁾。

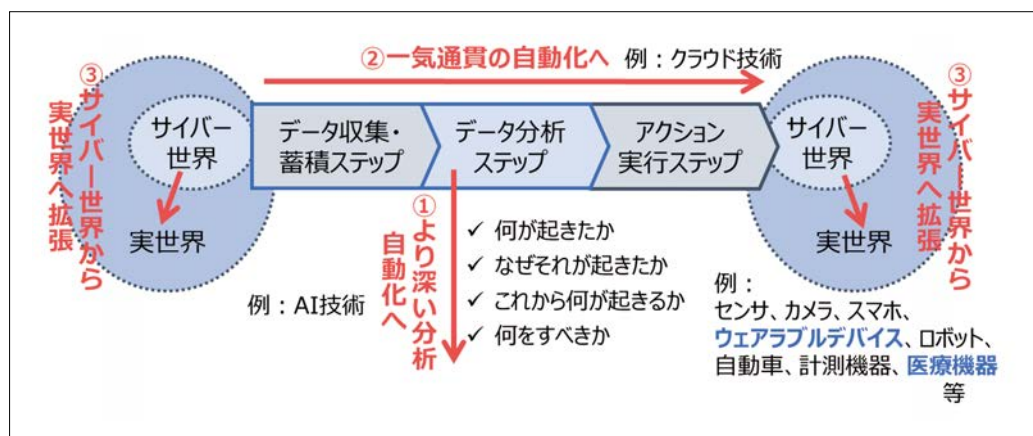


図6 デジタルトランスフォーメーション（DX）の技術要素

2020年12月、Elon Musk氏は、電気自動車（EV）メーカーであるテスラ社の5,540億ドル（約57兆8,400億円）という時価総額を利用して、既存自動車メーカーの買収を検討、2021年1月には、米アップル社がEV市場への参入を目指し複数の自動車メーカーと提携交渉を始めた、といったニュースから明らかなように異業種参入で自動車業界の競争ルールが大きく変わろうとしている。つまり自動車産業がかつてのPCやスマホのように、収益の主体がソフトウェアやサービスプラットフォーム側に移っていく可能性がある。医療機器などすべてのハードウェアが同じ境遇にあると言える。個人（消費者・利用者）から集まるデータを元にサービス（ソフトウェア）で稼ぐというのが時代の趨勢となっている。

ここで、DXをドライブするAIの進展について振り返りたい²⁾。2012年のディープラーニングの登場により、第三次AIブームが到来し、AIの利活用はライフサイエンスや健康・医療分野の研究にも大きな影響を及ぼし

始めている。現在の医療の大きな方向性は、個人ごとに治療の選択や予防を可能とすることであり、これに機械学習やディープラーニングが貢献できることを示す例が次々に出てきている。

ディープラーニングには「画像モデル」、「生成モデル」、「言語・音声処理モデル」の大きく3つのタイプがある。

2012年に登場した畳み込みニューラルネットワーク（CNN）を多層ニューラルネットワークとして用いた画像解析技術では、初期のCNNは非常に遅く、計算上高コストであったが、いくつかの改良モデルが競われてきた結果、2015年には処理速度や能力において人間の画像認識を超えたとされる。こうした技術の進展の結果、2017年にはFDA（米国食品医薬品局）が世界で初めて、MRI画像からAIを利用して診断補助を行なう医療機器プログラムを承認し、さらに2018年には眼底画像から糖尿病性網膜症を検出する自律型AI診断システムIDx-DRがFDAから販売認可を得た。日本でもAIを用いた大腸内視鏡診断支援ソフトウェアEndoBRAIN[®]が2019年に承認を取得するなど、診断機器を中心にAIの利活用が進みつつある。続々と開発されるAI診断技術を取り込むため、AIソフトを動かすためのオープンプラットフォームを提供され、サードパーティーが開発したAIソフトを搭載する医療機器メーカーも出てきている。

生成モデルでは、2014年に敵対的生成ネットワーク（GAN）が登場し、本物に見えるが実在しないデータ（フェイク画像等）の自動生成といったことができるようになった。様々な進展を経て、同じ「生成モデル」として2017年には、変分オートエンコーダ（VAE）に基づき化合物を生成する技術が登場した。これにより、分子インフォマティクスが勃興し、創薬に展開されている。2020年に入り、世界で初めて大手製薬企業がAIを活用して創製された新薬候補化合物の臨床試験の開始を公表した。従来であればリード化合物の同定に4年程度要していた工程を1年未満で実現するものである。

言語・音声モデルについても膨大な電子カルテ等、問診データをベースにサービスが展開されている。世界最大の保険会社である平安保険グループ（中国）では、平安医好生（Ping An Good Doctor）サービスでオンライン問診や遠隔診療により診察の効率化を図っている。英Babylon Health社のスマートフォンによるチャットで、現在の体調や症状を申告すると回答してくれるサービスを提供しており、COVID-19にも活用された。2021年4月、マイクロソフトが音声認識技術を手がけるNuance社を197億ドル（約2.2兆円）で買収する計画を発表。Nuance社のソフトウェアは医師と患者の会話を聴き、音声での会話を整理された電子的な医療記録へと書き起こすものである。

また、2018年頃から、AIとの相性の良さから、化合物合成や代謝工学などにおいて、実験の自動化（ロボット利用）、ハイスループット化の研究発表が目立つようになっている。

DXには業務（研究開発）プロセスのDXとビジネスモデル（商品・サービス自体）のDXの2つがある。創薬のプロセスを変革するプロセスDXと医療やヘルスケアのビジネスモデルを変革するDXといった具合である。



図7 DXの研究開発俯瞰図

創薬研究が複雑化、高度化、多様化して取り巻く環境が厳しさを増す製薬産業では、生産性向上に向けてデジタル技術の活用（プロセスのDX）に期待が集まっている。ゲノム、各種オミクス、リアルワールドデータやウェアラブルデバイスから得られるバイタルサインなどの医療関連データ、医薬品や化合物の構造、生理活性情報など膨大なデータが入手可能となったこととビッグデータ技術やAIの発展により、データサイエンスを活用した創薬プロセスの変革が進んでいる。AIを活用して創製された化合物の臨床試験が開始され、AI創薬は着実に実用化に近づいている。疾患治療用アプリなどデジタル治療（DTx）の開発も盛んになっている。

2015年前後から大手製薬企業とAIベンチャー、AI創薬ベンチャーの協業が進んでいる。提携先の多くは、設立から10年以内の新興ベンチャー企業である。

製薬企業	AI/IT企業							
ロシュ	Genialis (2011)	Exscientia (英2012)	PicnicHealth (2014)	Owkin (2016)	Sensyne Health (英2018)	Flatiron Health (2012)		
ファイザー	Sidekick Health (典2014)	Insilico Medicine (香2014)	Concerto HealthAI (2017)	Vyasa Analytics (2016)	CytoReason (以2016)	Berkeley Lights (2011)	XtalPi (2014)	Atomwise (2012)
ノバルティス	BenchSci (加2015)	BenevolentAI (英2013)	IBM	Intel	Microsoft	QUANTUM BLACK (英2009)		
MSD（メルク）	Atomwise (2012)	PathAI (2016)	AWS					
GSK	Cloud Pharmaceuticals (2009)	Exscientia (英2012)	Google	InveniAI (2017)	23andMe (2006)	Nvidia		
武田薬品工業	インテジヘルスケア	アフィニティサイエンス	理論創薬研究所	Fronteo (日2003)				
アステラス	Insilico Medicine	ELIX (日2016)						
第一三共	エクサワイザーズ (日2016)							
エーザイ	Humanome Lab (日2017)							
中外製薬	Fronteo	Preferred Networks (日2014)						

図8 製薬業界のAIへの投資

Insilico Medicine社は、低分子のデノボ設計を可能とする生成テンソル強化学習を開発し、DDR1阻害剤のリード導出を従来の2~3年から2ヶ月に短縮し、コストも大幅に削減した（2019）³⁾。Exscientia社/大日本住友製薬社は、化合物の仮想的生成、効力、特異性、動態などを予測するアルゴリズムの創薬エンジン

により、強迫性障害治療薬候補（GPCR 作動薬）を創出した。通常 4.5 年程度かかるプロセスを 1 年未満で完了し、AI を使って創製した化合物で世界初の臨床試験を開始した（2020）⁴⁾。

こうした AI 創薬スタートアップだけでなく、AI ベンチャーである DeepMind 社（Google の子会社）は、AlphaFold システムを開発し、アミノ酸配列からアミノ酸同士の距離、化学結合の間の角度、エネルギー効率の良い配置等のデータを元にタンパク質の 3 次元構造（フォールディング）を解析し、1.6 オングストロームの誤差（クライオ電顕の解像度は 1～2 オングストローム）のレベルまで実現したことが話題になっている⁵⁾。AI のビッグテックでもある NVIDIA のような企業まで参画しており、ニューラルネットワークを用いた新しい AI 研究プロジェクトにおいて、AstraZeneca 社およびフロリダ大学の学術医療センターである UF Health と協業している。

次の節では、健康・医療のビジネスモデル（商品・サービス自体）の DX について述べる。

1.2.2 ビッグテックの参入（医療・ヘルスケアビジネスの DX）

医療・ヘルスケアは巨大でアナログな業界であることから、世界の主要なテクノロジー企業のターゲットとなっている。2018 年、米国では、投資家は 110 億ドル以上をデジタルヘルスケアの新興企業に投資しており、前年比で 16% の増加となった。デジタルヘルスのスタートアップへの投資が活発な企業は、Google、Microsoft、Tencent（中国）等であり、Apple は自社で積極的な開発を行っている。GAFAM と呼ばれる巨大 IT 企業は CVC を活用し、イノベーションをスタートアップから取り込み成長の原動力としている。

データマネジメント・解析、ウェルネス、ゲノミクス、事務ツール、診断、リモートモニタリング、遠隔医療などのように、治療・創薬という従来の医療・医学においては本流ではない分野の投資が増加している。

Society5.0 の目指す姿でも挙がるように、各個人の健康デジタルデータを集めて利活用することで、疾病の予防や早期発見、最適な治療の選択が可能となると期待されており、特に予防を中心としたヘルスケアへの活用に向けては医療機関外の日常生活の中で収集するデータに注目が集まる。

Apple、Google などの企業が EHR やウェアラブルデバイス、ヘルスケアアプリを通じた情報収集、データ分析を通じて効果的な予防・治療に向けた研究開発に取り組む。実際、ウェアラブル端末では心拍や活動量といった生体情報の計測が可能で、計測データに基づいたフィットネスや健康増進のアプリサービスが提供されており、また、スマートフォンでも禁煙治療用アプリや新型コロナウイルス感染者との接触確認アプリが開発されるなど、ウェアラブル端末やスマートフォンを活用した日常生活の中でのヘルスケアサービスが続々と登場し利用が広がりつつある。

Apple の取組み

2015 年 Apple Watch 発売。歩数・歩行距離、心拍数、睡眠データなどを計測。2018 年に米 FDA が心電図測定機能を認可、2020 年には日本でも医療機器として認可された。2020 年、Apple Watch Series 6 では、「Blood Oxygen Wellness（血中酸素ウェルネス）」の測定が可能になった。

iPhone のアプリである Health Records（2014-）機能を使用して、ユーザーが自身の健康データ、具体的には複数の機関にわたるアレルギー、体調、予防接種、検査結果、投薬、処置、バイタルの状態を直接確認できる。500 を超える米国の医療機関がすでに HealthRecords をサポートしており、米国以外でも英国のオックスフォード大学病院グループとカナダのウィメンズカレッジ病院などで展開している。

将来の実装に向けた研究の事例として、2021 年には、米 Biogen が Apple と共同で、認知症や神経疾患の潜在的な症状を有する人の認知機能低下の監視に、Apple Watch と iPhone をどのように役立てることができするかを調査する研究を開始している。

Googleの取組み

スマートウォッチなどのウェアラブルデバイスを手掛ける米Fitbitを買収（2020年）した。

2019年には、米国で2番目に大きいヘルスケアプロバイダーAscensionとのパートナーシップ（プロジェクト・ナイチンゲール）を公表。21の州、5,000万の患者情報にアクセス可能に。また、Googleとメイヨークリニックは、10年に及ぶ長期戦略的パートナーシップを締結し、AI技術を軸とする「医療におけるデジタルトランスフォーメーションの推進」を目指す。

研究事例としては、Verily Life Sciences（Googleからスピンオフ、Alphabet傘下）と、米デューク大学医学部、スタンフォード大学医学部の共同研究Project Baselineを推進している。疾患を予測するための基準（ベースライン）となる情報を増やすことが目的である。2017年始動し約5年間のプロジェクトで、成人してから老齢に至るまでに人の健康状態がどんな過程をたどるのか記録することを目指す。どんな経緯で、なぜ、いつ、特定の人々が病気になるのか、病気にならない人がいるのはなぜかを把握すること。その上で、生活習慣と遺伝子の情報に基づき、すべての人々に該当する知見を得ることを目指している。ボランティア1万人の登録を目標とし、ボランティアには、自分の身体の状態に関するあらゆる要素について、毎日データを共有してもらう。例えば、睡眠時間、運動量、食事の内容、ワクチンの接種、血液検査や聴力測定の結果といった情報が含まれる。データはプロジェクト参加者が装着するVerily独自の医療研究用機器スマートウォッチからも送られてくる。

デジタル治療に代表されるように医療業界とヘルスケア市場の境界線が曖昧になってきている。ノバルティスは、「医療機器としてのソフトウェア」の分野で、弱視を治療するために3次元（3D）メガネとビデオゲームソフトウェアを組み合わせたスタートアップであるAmblyotech（2013年設立）を買収した。また、分析、AI、ウェアラブルを使用して心不全患者をリモートで監視するBiofourmis（2015年設立、シンガポール）は、武田薬品工業から腫瘍学に焦点を当てた患者監視プラットフォームであるGaidoHealthを買収した。

今後、予防（検査）・診断は、ゲノム医療（遺伝子パネル検査）・リキッドバイオプシーのような分子・細胞バイオマーカー、AI医用画像解析のような画像（イメージ）バイオマーカーのような医療機関で得られるデータ、ウェアラブルデバイス等によるデジタルバイオマーカーのようなものを連携・統合して、「治療から予防」、「画一から個別化・層別化」へ向かっていくことが予想される。その中で、こういったプレーヤーがイニシアティブを取るのか注目される。

参考資料

- 1) JST 研究開発戦略センター（CRDS）「デジタルトランスフォーメーションに伴う科学技術・イノベーションの変容（—The Beyond Disciplines Collection—）」
- 2) JST 研究開発戦略センター（CRDS）「AI×バイオ DX時代のライフサイエンス・バイオメディカル研究（—The Beyond Disciplines Collection—）」
- 3) Nature Biotechnology volume 37, pages1038–1040 (2019)
- 4) 大日本住友製薬とExscientia Ltd.の共同研究 人工知能（AI）を活用して創製された新薬候補化合物のフェーズ1試験を開始
- 5) AlphaFold: a solution to a 50-year-old grand challenge in biology

1.3 M & Aによる業界変動の加速

技術の進展が早く、多様化（特に2010年以降に顕著な医薬モダリティの多様化とDX・AI）しており、新しい取組に対し、自社で解決できることは多くない。一方で、医薬品の収益には特許による独占期間が重要で、将来にわたり成長を続けるには、新薬候補（パイプライン）のラインナップを充実させることが必須となっている。

オープンイノベーションの必要性が叫ばれて久しいが、その手段の一つとして、欧米はスタートアップ・ベンチャーの買収による新技術の取り込みが主流となった。これによって技術の進展など変化のスピードに対応している。ジェネンテックは1980年バイオテクノロジー企業によるIPO（Initial Public Offering; 新規株式公開による上場）第一号であったが、IPOの際、1株35ドルで株式市場にデビューし、2009年、ロシュによる買収が完了した時点では、1株4,560ドルになっていた。

日本でスタートアップの典型的な出口は新興株式市場を通じたIPOであるが、海外では、21世紀に入り、M & A（Mergers and Acquisitions; 合併と買収）が圧倒的に多くなった。

1.3.1 医薬品

2014年以降、主要な取引の数は50から80の間で、毎年の総取引額は2,000億ドルを超えた。

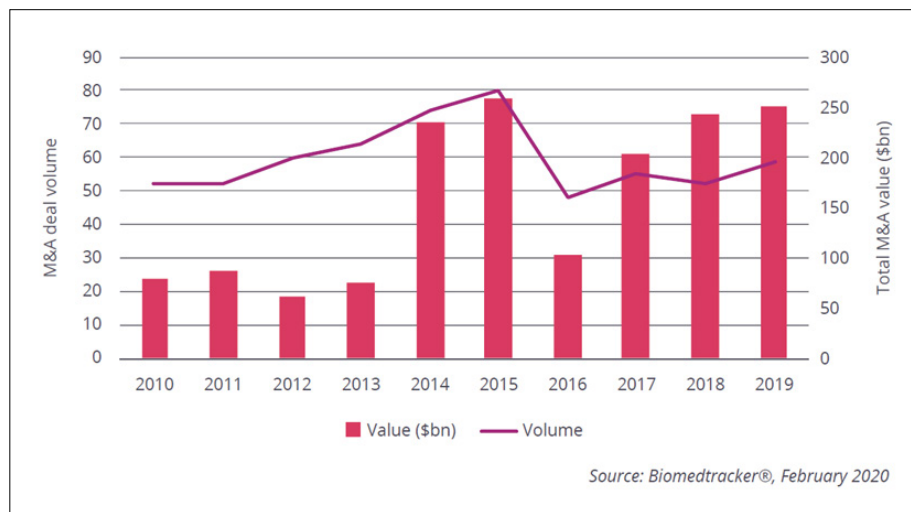


図9 主な製薬企業によるM&A

出典：Informa UK Ltd 2020 A Decade of Biopharma M&A and Outlook for 2020

以下の表において、大手製薬企業が2014年以降に実施したM&Aのうち、大学、国研などアカデミア由来あるいはアカデミアからライセンスを受けたシーズが主要なパイプラインを構成しているベンチャー企業が対象となった代表的なものをまとめた。

海外大手製薬企業（売上上位19社）が2014年以降に実施した主なM&A 207案件で、M&Aの対象がベンチャー企業であった例は161件（78%）に上った。さらに、そのベンチャー企業が大学、国研などアカデミア由来、あるいはアカデミアからライセンスを受けたシーズが主要なパイプラインを構成している企業だった例が78件（38%）であった。日本の製薬企業（売上上位18社）では、M&Aが35件と少なかった。M&Aの対象がベンチャー企業であった例は27件（77%）、ベンチャー企業がアカデミア由来であった例は14件（40%）であり、その比率は海外事例と同様であったが、買収に積極的な企業はアステラス製薬など限定的であった。

買収された企業のコア技術、疾患領域としては、競争が激しいがん免疫療法関連が目立つ。また、眼科、皮膚科領域などスペシャルティファーマが担っていた領域に遺伝子治療など新規技術を組み合わせてメガファーマが進出していることも示唆される。

企業別には、ノボ ノルディスク社は主力の治療分野である糖尿病領域でのM&Aで強みをさらに強化、ロシュ社は創薬ベンチャー以外に遺伝子パネル検査、医療ビッグデータ解析技術を有するベンチャーを買収し、がんゲノム医療のプラットフォーマーとしての地位を獲得、アステラス製薬は遺伝子治療、体内埋め込み型医療機器など新たな強み構築、といった各社の戦略に基づく特有の傾向も認められる。

国内外のM&A事例において、日本のベンチャー企業が対象となった事例は認められなかった。

製薬企業が設立間もない企業も含め新しいモダリティを有するベンチャーを積極的に取り込んでおり、費用が100億ドルを超える大型の買収も行われていることがわかる。これら以外にも将来の買収や技術導入の可能性を見据え、出資や戦略提携している案件が多数ある。

製薬企業	実施年	対象企業	所在地	設立年	\$M	アカデミア	技術、モダリティ、領域
Pfizer	2015	Redvax	スイス	2006		ETH Zürich	ワクチン
	2016	Anacor Pharmaceuticals	米	2002	5,200	Stanford University, Pennsylvania State University.	ホウ素化学
	2016	BIND Therapeutics	米	2006	40	Massachusetts Institute of Technology, Harvard Medical School	ドラッグデリバリーシステム
	2016	Bamboo Therapeutics	米	2014	645	University of North Carolina	遺伝子治療
	2016	IGNITE Immunotherapy	米	2016		University of California, Berkeley, Swiss Institute for Cancer Research, Swiss Federal Institute of Technology in Lausanne	腫瘍溶解性ウイルスワクチン
Roche	2019	TherAchon	スイス	2014	810	Institute Of Biology Valrose, Université Côte d'Azur	希少疾患
	2014	Santaris Pharma	デンマーク	2003	450	University of Copenhagen	修飾核酸
	2014	Bina Technologies	米	2009		Stanford University, University of California Berkeley	遺伝子解析
	2015	CAPP Medical	米	2013		Stanford University	リキッドバイオプシー
	2015	GeneWeave Biosciences	米	2007	425	Cornell University	診断
	2015	Adheron Therapeutics	米	2003	580	Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School	抗体、自己免疫疾患
	2016	Tensha Therapeutics	米	2011	535	Dana-Farber Cancer Institute	低分子、がん
	2017	Ignitya	米	2011	1,700	University of California	低分子、がん
	2018	Inception 5	米	2011		University of California, San Francisco	低分子、CNS
	2018	Foundation Medicine	米	2010	2,400	Broad Institute	癌遺伝子パネル検査
	2018	Tusk Therapeutics	英	2014	762	University College London	抗体、癌免疫療法
	2018	Jecure Therapeutics	米	2016		University of California San Diego School of Medicine.	炎症性疾患
	2019	Spark Therapeutics	米	2013	4,800	Children's Hospital of Philadelphia	遺伝子治療
Johnson & Johnson	2020	Inflazome	アイルランド	2016	446	University of Queensland, Australia, Trinity College Dublin, Ireland	炎症性疾患
	2020	Enterprise Therapeutics	英	2014	88	University of Sussex	低分子、嚢胞性線維症
	2014	Covagen	スイス	2007	0	ETH Zurich	多価タンパク質
	2015	XO1	英	2012		University of Cambridge	抗体
	2016	NeuWave Medical	米	2004		University of Madison Wisconsin	マイクロ波焼灼
	2018	BeneVir Biopharm	米	2011	1,040	New York University School of Medicine	腫瘍溶解性ウイルス
	2019	TARIS Biomedical	米	2008		Massachusetts Institute of Technology	徐放性製剤
Merck & Co	2020	Momenta Pharmaceuticals	米	2001	6,500	Massachusetts Institute of Technology	抗体、免疫関連疾患
	2015	cCAM Biotherapeutics	イスラエル	2009	606	Sheba Medical Center	抗体、癌免疫療法
	2016	Iomet Pharma	英	2008	408	University of Dundee	低分子、癌免疫療法・癌代謝
	2017	Rigontec	独	2014	554	University Bonn	低分子、癌免疫療法
	2018	Viralitics	オーストラリア	2006	394	University of Newcastle in Australia	腫瘍溶解性ウイルス
	2019	Immune Design	米	2008	300	California Institute of Technology, Infectious Disease Research Institute	免疫療法
	2019	Peloton Therapeutics	米	2010	2200	University of Texas Southwestern Medical Center	癌分子標的薬
Novartis	2019	Tilos Therapeutics	米	2016	773	Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School	抗体、癌免疫療法
	2019	Calport Therapeutics	米	2015	576	University of Michigan	低分子、神経変性疾患
	2014	CoStim Pharmaceuticals	米	2011	248	Harvard University, Dana-Farber Cancer Institute	癌免疫療法
	2015	Spinifex Pharmaceuticals	オーストラリア	2005	312	University of Queensland	低分子、疼痛
	2017	Advanced Accelerator Applications	仏	2002	3900	European Organization for Nuclear Research	放射性リガンド療法、癌
	2020	Amblyotech	米	2013		McGill University	デジタル治療、弱視
	2020	Vedere Bio	米	2019	280	University of California Berkeley	遺伝子治療、網膜
Sanofi	2021	Kymab	英	2010	1,450	Wellcome Trust Sanger Institute	ヒトモノクローナル抗体、
	2020	Principia Biopharma	米	2008	3,680	University of California, San Francisco	共有結合型阻害薬、免疫関連疾患
AbbVie	2019	Synthorx	米	2014	2,500	Scripps Research Institute	合成タンパク質創製
	2014	ImmuVen	米	2007		University of Illinois, University of Minnesota	感染症、がん、自己免疫疾患
GlaxoSmithKline	2015	GlycoVaxyn	スイス	2004	190	ETH Zurich	ワクチン
	2019	Sitari Pharmaceuticals	米	2013		Stanford University	低分子、セリアック病
Bristol-Myers Squibb	2014	iPierian	米	2007	725	Harvard University	神経変性疾患
	2015	Cardioxyl Pharmaceuticals	米	2005	2,075	Johns Hopkins University	低分子、循環器
	2016	Padlock Therapeutics	米	2014	600	Scripps Research Institute	低分子、自己免疫疾患
	2016	Cormorant Pharmaceuticals	スウェーデン	2010	520	Utrecht University	抗体、癌・自己免疫疾患
	2020	MyoKardia	米	2012	13,100	Stanford University, University of Colorado, Harvard Medical School.	低分子、循環器疾患
AstraZeneca	2014	Corridor Pharmaceuticals	米	2007		Johns Hopkins University, University of Pennsylvania	低分子
Amgen	2015	Dezima Pharma	オランダ	2012	1,550	University of Amsterdam	低分子、脂質異常症
	2017	Kite Pharma	米	2009	11,900	Weizmann Institute of Science, National Cancer Institute	CAR-T
	2017	Cell Design Labs	米	2015	567	University of California, San Francisco	遺伝子操作T細胞
	2020	Forty Seven	米	2014	4,900	Stanford University	抗体、癌免疫療法
	2020	MYR Pharmaceuticals	独	2011	1,757	University of Heidelberg (Germany), INSERM (France)	ペプチド、肝炎ウイルス感染症

Eli Lilly	2017	CoLucid Pharmaceuticals	米	2005	960	低分子、片頭痛・CNS
	2018	ARMO BioSciences	米	2013	1,600	抗体、免疫療法
	2020	Prevail Therapeutics	米	2017	1,040	遺伝子治療、神経変性疾患
Bayer	2019	BlueRock Therapeutics	カナダ	2016	600	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Toronto General Hospital Research Institute, McEwen Centre for Regenerative Medicine at the University Health Network in Toronto IPS再生医療
	2020	Asklepios BioPharmaceutical	米	2001	4,000	University of North Carolina 遺伝子治療
	2020	Brain Neurotherapy Bio	米	2018		University of California at San Francisco 遺伝子治療、パーキンソン病
Novo Nordisk	2017	Ziyo	英	2014	800	University of Bristol 人工グルコース結合分子、糖尿病
Teva Pharmaceutical Industries	2015	Gecko Health Innovations	米	2012		Massachusetts Institute of Technology スマート吸入器
Boehringer Ingelheim	2016	ViraTherapeutics	オーストリア	2013	245	Medical University of Innsbruck 腫瘍溶解性ワクチン
Allergan	2019	Amal Therapeutics	スイス	2012	366	University of Geneva 癌治療用ワクチン
	2015	Oculeve	米	2011	125	Stanford University ドライアイ
	2015	Naurex	米	2008	560	Northwestern University 低分子、CNS
	2015	AqueSys	米	2006	300	University of Western Australia グルステント、緑内障
	2015	Northwood Medical Innovation	英	2004	26	Royal Free Hospital in London. 形成外科
	2016	Anterios	米	2006	478	University of Massachusetts Lowell 皮膚科、美容医学
	2016	Topokine Therapeutics	米	2010	345	Harvard University, University of Bristol 外用薬、皮下脂肪
	2016	RetroSense Therapeutics	米	2009	555	Wayne State University, University of California San Diego (license) 遺伝子治療、網膜色素変性症
	2016	Vitae Pharmaceuticals	米	2001	639	Harvard University 低分子、乾癬・アトピー
	2017	ZELTIQ Aesthetics	米	2005	2,475	Massachusetts General Hospital 脂肪冷却技術
Biogen	2018	Elastagen	オーストラリア	2003	261	University of Sydney 組織修復プラットフォーム
	2019	Envy Medical	米	2002	81	Stanford University 美容皮膚科
	2019	Nightstar Therapeutics	英	2017	800	University of Oxford 眼科 遺伝子治療、眼科

図10 海外製薬大手によるベンチャー企業のM&A事例

製薬企業	実施年	対象企業	所在地	設立年	費用 (百万\$)	アカデミア	技術、モダリティ、領域
武田薬品工業	2018	TiGenix	ベルギー	2000	626	Catholic University of Leuven, University of Ghent	幹細胞治療薬
	2020	PvP Biologics	米	2015	330	Washington University	組換え酵素製剤、セリアック病
アステラス製薬	2016	Ganymed Pharmaceuticals	独	2001	1400	University of Mainz, University of Zürich	抗体、がん
	2017	Mitobridge	米	2011	450	École Polytechnique Fédérale in Lausanne, University of California, Berkeley, Salk Institute for Biological Studies, MIT	低分子、ミトコンドリア創薬
	2018	Universal Cells	米	2013	103	University of Washington	ユニバーサルドナー細胞技術
	2018	Quethera	英	2013	109	University of Cambridge	遺伝子治療、眼科
	2019	Audentes Therapeutics	米	2013	3000	University of Pennsylvania, University of Florida	遺伝子治療
	2020	Iota Biosciences	米	2017	304	University of California, Berkeley	体内埋込みセンサー
	2018	Visterra	米	2007	430	Massachusetts Institute of Technology	
大塚製薬	2016	Tolero Pharmaceuticals	米	2011	780	University of Utah (TP-0903)	キナーゼ阻害剤、がん
	2019	Enzyvant Therapeutics	米	2016		Duke University	再生医療(RVT-802)、小児希少疾患
	2019	Urovant Sciences	米	2016		Albert Einstein College of Medicine	遺伝子治療(URO-902)、泌尿器疾患
大日本住友製薬	2019	Spirovant Sciences	米	2016		University of Iowa	遺伝子治療
	2019	Spirovant Sciences	米	2016		University of Iowa	遺伝子治療
参天製薬	2016	InnFocus	米	2003	225	University of Miami's Miller School of Medicine	緑内障治療用デバイス

図11 国内製薬大手によるベンチャー企業のM&A事例

買収企業	買収実施	売却企業	売却企業設立年	費用 (億ドル)	売却企業情報
セルジーン	2015	Receptos	2007	73	免疫、代謝性疾患の低分子治療薬 開発品OzanimodはScripps研由来
アッヴィ	2016	Stemcentrx	2008	98	癌幹細胞を標的とする医薬品 Rova-T(ADC)の開発が2019年Phase3中止
シャイアー	2016	Baxalta	2015	320	米Baxter International社からspin-off 血友病(血液)、癌、免疫疾患分野の希少疾患
ギリアド・サイエンシズ	2017	Kite Pharma	2009	119	CAR-T細胞療法
セルジーン	2018	Juno Therapeutics	2013	90	CAR-T細胞療法
ノバルティス	2018	AveXis	2013	87	神経遺伝性疾患 承認薬があり、既に売上を生み出している
サノフィ	2018	Bioverativ	2016	116	米Biogenの血友病事業が独立 血友病等希少血液疾患
イーライリリー	2019	Loxo Oncology	2013	80	がん分子標的薬
ロシュ	2019	Spark Therapeutics	2013	43	遺伝子治療
プリストル・マイヤーズ スクイブ	2020	MyoKardia	2012	131	心臓血管治療薬

図12 製薬大手によるベンチャー企業を対象とした大型M&A事例

ベンチャー企業の買収ではないが、2019年、Bristol-Myers Squibb（BMS）社は、Celgene社（1986年設立）を740億ドルで買収した。2020年、Gilead Sciences社は抗体薬物複合体会社Immunomedics社（1982年設立）を210億ドルで買収、AstraZeneca社は、Alexion Pharmaceuticals社（1992年）を390億ドルで買収、といったように依然として大企業間でもM&Aが盛んに行われている。

買収企業	買収実施	売却企業	売却企業 設立年	費用 (億ドル)
プリストル・マイヤーズスクイブ	2019	Celgene	1986	740
武田薬品工業	2018	Shire	1986	640
アッヴィ	2019	Allergan	1948	630
ジョンソン & ジョンソン	2017	Actelion	1997	300
ギリアド・サイエンシズ	2020	Immunomedics	1982	210
アッヴィ	2020	Pharmacyclics	2013	210
アストラゼネカ	2020	Alexion Pharmaceuticals	1992	390

図13 製薬産業における大型M&A事例

1.3.2 医療機器

医療機器業界においても、高成長率を達成する上でシェア拡大や新たな技術・事業領域の獲得のため、M&Aが盛んに行なわれている。

金額ベースで見ると、シェア拡大を主な目的とした売上高上位企業の再編につながる大型M&Aが大きな割合を占めている。例えば2014年にはMedtronic社がCovidien社（売上高102億ドル）を429億ドル、2017年にはBecton Dickinson社がC.R.Bard社（売上高33億ドル）を240億ドルで買収した。M&A件数で見ると、海外の医療機器企業大手によるM&A件数は、2000年から2010年にかけて増加し、2010年以降はおおむね横ばいの状況で推移している（図14）

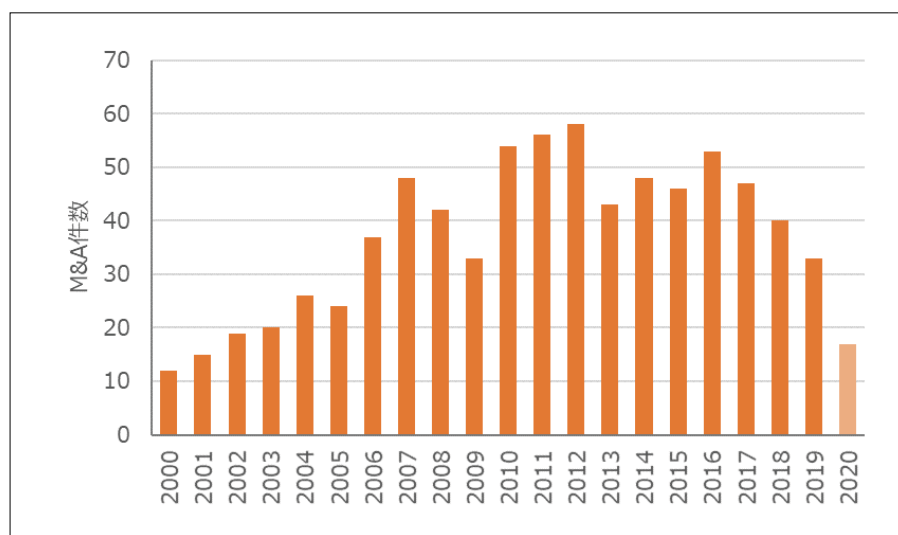


図14 海外医療機器企業大手24社によるM&A実施件数の推移

出典：医機連ジャーナル 第112号（2021年冬）を基にCRDSで作成

調査方法：2019年の医療機器企業売上高トップ30から日系企業と被買収企業を除いた24社が実施したM&A件数を、Crunchbaseを用いて集計（2020年10月時点）

国内大手企業によるM&Aは、従来あまり盛んとは言えなかったが、ここ数年になって増加してきている。

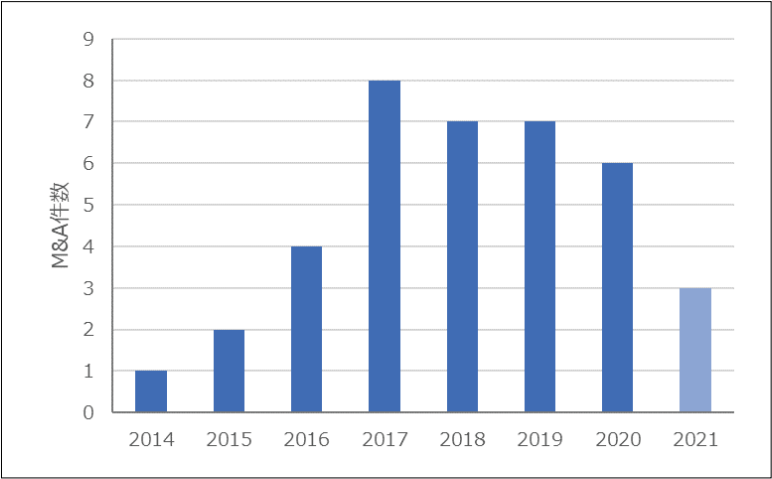


図 15 国内医療機器企業大手 8 社による M&A 実施件数の推移

出典：CRDS 独自集計。調査方法は後述参照（2021 年 3 月時点）

より詳細な動向を把握するため、海外および国内医療機器大手企業により 2014 年以降に行なわれた M&A の事例を、以下の方法により抽出した。

データ元：各社ニュース・PR サイト

対象企業：

海外：2018 年の売上高トップ 7 企業（「みずほ産業調査」Vol.63 No.3 2019、みずほ銀行産業調査部 を基に選出）

Medtronic, Johnson&Johnson（Medical Device 部門）, Royal Philips, GE（Healthcare 部門）, Fresenius, Becton Dickinson, Siemens Healthineer

国内：2020 年の売上高トップ 8 企業

オリンパス、テルモ、富士フイルム（ヘルスケア部門）、キャノンメディカル、ニプロ、シスメックス、島津（計測・医用機器部門）、日立（ヘルスケア部門および日立ハイテク）

抽出した M&A のうち、スタートアップ（ここでは設立が 2000 年以降の企業と定義）が被買収対象となった M&A の代表的な事例を、以下の表に示す。

・ M&A 金額が大きい（1 億ドル以上）事例

買収元企業	実施年	対象企業	所在国	M&A金額 [百万ドル]	設立年	事業分類	事業内容
Medtronic	2019	EPIX Therapeutics	米国	315	2007	治療デバイス	心臓アブレーション、不整脈・心房細動向け
	2018	Mazor Robotics	イスラエル	1,640	2001	ロボット支援手術	ロボット支援背骨手術
	2016	HeartWare International	米国	1,100	2004	インプラントデバイス	埋め込み心臓補助デバイス
	2014	Sapiens Steering Brain Stimulation	オランダ	200	2011	インプラントデバイス	DBSシステム
Johnson & Johnson	2019	Auris Health	米国	3,400	2007	ロボット支援手術	気管支内視鏡ロボット手術
Philips	2020	Intact Vascular	米国	360	2011	カテーテル・ステント	画像支援末梢血管手技用ステント
	2018	EPD Solutions	イスラエル	290	2014	カテーテル・ステント	画像支援の不整脈手技カテーテル、システム
	2014	Volcano	米国	1,200	2000	カテーテル・ステント	X線画像支援カテーテル
Siemens Healthineer	2019	Corindus Vascular Robotics	米国	1,100	2002	ロボット支援手術	ロボット支援カテーテル手技

・アカデミア発スタートアップ事例

買収元企業	実施年	対象企業	所在国	M&A金額 [百万ドル]	設立年	アカデミア	事業分類	事業内容
Johnson & Johnson	2019	TARIS Biomedical	米国	-	2008	MIT	インプラントデバイス	膀胱用DDSデバイス
	2018	C-SATS	米国	-	2014	ワシントン大	治療支援ソフト	手技評価技術
	2017	Tissue Regeneration Systems (一部事業、DePuy Synthesによる買収)	米国	-	2008	ミシガン大・ウイスコンシン大	バイオ医薬製造	バイオ3Dプリンティング技術
	2016	NeuWave Medical (Ethiconによる買収)	米国	-	2004	ウイスコンシン大	治療デバイス	超音波による組織切除術
Philips	2018	Xhale Assurance	米国	-	2012	フロリダ大	診断デバイス	パルスオキシメーター
	2018	NightBalance	オランダ	-	2009	TU Delft	在宅・遠隔医療	体勢依存の無呼吸・いびき改善デバイス
	2017	Analytical Informatics	米国	-	2011	メーランド大学	診断支援ソフト	放射線科ワークフロー改善ソフト
GE HealthCare	2020	Prismatic Sensors AB	スウェーデン	-	2012	KTH Royal Institute of Technology	診断デバイス	光子計数検出器、CT向け
	2017	Puridify	英国	-	2013	UCL	バイオ医薬製造	ナノファイバーによるバイオ精製技術
	2017	Monica Healthcare	英国	-	2005	ノッティンガム大	診断デバイス	妊婦胎児モニタリング
Becton Dickinson	2015	Cellular Research	米国	-	2011	スタンフォード大学	オミックス解析	一細胞ゲノム解析

※M&A金額が「-」の案件は、金額が非公開であることを示す

図16 海外医療機器大手によるM&Aの事例

2014年以降実施されたM&A全99件のうち、スタートアップを対象としたものは56件（57%）と半数以上を占めた。金額が大きい事例を見ると、従来医療機器大手が手掛けてきた治療・インプラントデバイスやカテーテル・ステントなどに加え、近年成長著しいロボット支援手術を手掛けるスタートアップのM&Aが目立つが、基本的には従来の医療機関向け事業の拡大を目指したものである。一方、アカデミア発企業を対象としたものは12件（12%）と、創業と比較すると少ないものの、一般的にニーズドリブンの性格が強い医療機器においてもアカデミア発スタートアップが一定の存在感があることが見て取れる。買収されたスタートアップの事業領域に着目すると、在宅・遠隔医療やバイオ医薬製造なども見られ、買収する企業にとって従来の事業とは方向性の異なる事業や技術の獲得に寄与していると考えられる。

・M&A金額が大きい（100億円以上）事例

買収元企業	実施年	対象企業	所在国	M&A金額 [億円]	設立年	事業分類	事業内容
オリンパス	2021	Medi-Tate Ltd.	イスラエル	230	2007	治療デバイス	前立腺肥大症向け手技デバイス
	2020	Veran Medical Technologies, Inc.	米国	312	2003	治療デバイス	呼吸器インターベンション
テルモ	2019	Essen Technology	中国	139	2006	カテーテル・ステント	薬剤溶出型冠動脈ステント
富士フイルム	2018	Biogen (Denmark) manufacturing ApS	米国	940	2003	バイオ医薬製造	バイオ医薬品製造

・アカデミア発スタートアップ事例

買収元企業	実施年	対象企業	所在国	M&A金額 [百万ドル]	設立年	アカデミア	事業分類	事業内容
テルモ	2020	Quirem Medical B.V.	オランダ	21	2013	University Medical Center Utrecht (UMCU)	治療デバイス	がん治療用放射線放出ビーズ
シスメックス	2016	理研ジェネシス	日本	-	2007	理研	オミックス解析	遺伝子・エクソソーム受託検査

図17 国内医療機器大手によるM&Aの事例

2014年以降実施されたM&Aは35件で海外大手と比較すると数は少ないものの、スタートアップを対象としたものは18件、アカデミア発企業を対象としたものは3件と、スタートアップやアカデミア発の比率に大きな違いは見られなかった。国内大手によるM&A件数がここ数年で増えてきたことに伴い、買収金額が大きい案件も見られるようになってきた。一方、事業領域を見ると、国内最大手のオリンパスやテルモでも売上高ラ

ンキングで20位程度と企業規模が大きいとも言えないこともあり、既存事業の規模拡大や足場固めを目的としたM&Aが目立つ。

買収されたスタートアップの国籍を見ると、米国が圧倒的に多く、次いで英国やオランダを始めとした欧州諸国やイスラエルが目立つ。今回、日本のスタートアップが海外大手に買収された例は確認できなかったが、図18のように、近年になって日本の企業に買収される例は少しずつ出てきているため、今後海外大手に買収される例も出てくることが期待される。

被買収企業	設立年	買収元企業	実施年	事業内容	備考
理研ジェネシス	2007	シスメックス	2016	遺伝子・エクソーム受託検査	理研発ベンチャー
Biomedical Solutions	2012	JIMRO（大塚グループ）	2017	ステント型血栓除去デバイス開発	
ネクスメッドインターナショナル	2011	ニプロ	2017	整形外科インプラントの開発、製造、販売	
メドテックハート	2011	帝人	2018	体外型補助人工心臓開発	
アクトメッド	2017	キヤノン	2018	遺伝子解析受託サービス	キヤノンメディカルシステムズが出資したジョイントベンチャー
エクスメディオ	2014	マイナビ	2019	DtoDによる臨床支援ツール提供	
A-traction	2015	朝日インテック	2021	腹腔鏡手術支援ロボットの開発	国立がん研究開発ベンチャー

図 18 国内医療機器・ヘルスケアスタートアップが買収された主な事例

1.3.3 医薬品と医療機器の相違

イノベーションが起こるメカニズムの分野による相違について過去の事例に基づき調査したレポート¹⁾によると、医薬品・バイオ分野はアカデミアとの連携により科学技術起点でイノベーションが起こる典型的な分野であるとされている。一方、医療機器については、一般医療機器（ウェアラブル機器、消耗品などのリスクの低い医療機器）はIT・ハイテク技術をスタートアップ等の企業が応用する事例が多く、管理医療機器（診断装置・治療機器などの高リスクの医療機器）については科学技術起点であるもののアカデミアによらず企業での開発も目立つ、との分析である。さらに、医薬品・バイオ分野はイノベーションが収益に結びつきやすいのに対し、医療機器の場合は従来の機器の収益が大きくイノベーションが企業競争力に与える効果は限定的であると考察している。また一般的な傾向として、創薬開発がハイリスクハイリターンなのに対し、医療機器はリスクを読みやすい（治験の第Ⅲ相試験で有効性が確認できない、といったことが少ない）ものの大化けしづらいと言われている。

今回のM&A事例の調査はこうした分析を裏付けるような結果になっていると考えられる。製薬大手のスタートアップを対象としたM&A事例のうち約4割がアカデミア発であったのに対し、医療機器の場合は1割ほどにとどまったのが端的な例である。数だけではなく、創薬系スタートアップではアカデミアにおける研究成果がビジネスのコアとなる技術・特許に直接つながりやすいのに対し、医療機器の場合は必ずしも研究成果がビジネスに直接つながっていない。また、創薬と比較すると、医療機器業界において10億ドルを超えるようなスタートアップのM&A案件は全体的に少なかったことから、医療機器スタートアップがイノベーションをベースに短期間で企業価値を急成長させることは難しい可能性が示唆された。買収金額が非公開であるため断言はできないが、アカデミア発スタートアップが大型のM&Aに繋がった事例は今回の調査で見られなかったことから、企業価値を大幅に高めることができるような優れたシーズは、医療機器においては限定的ではないかと推測される。

今回は被M&A対象企業のみ注目した調査であったが、買収されず独立しているスタートアップ側に着目すると、企業価値が高なくても事業規模が一定程度あれば事業を維持しやすいという可能性もある。医療機器産業は多品種少量生産品が多いと言われており、医薬品との比較であるが、国内の統計によると医療機器は売上規模が小さい企業の割合が多い。これは逆に、M&Aを行なう体力のある医療機器企業が少なくと

も日本では限られるということでもある。スタートアップ側は、こういった状況を踏まえたエグジットの戦略を練る必要があるだろう。

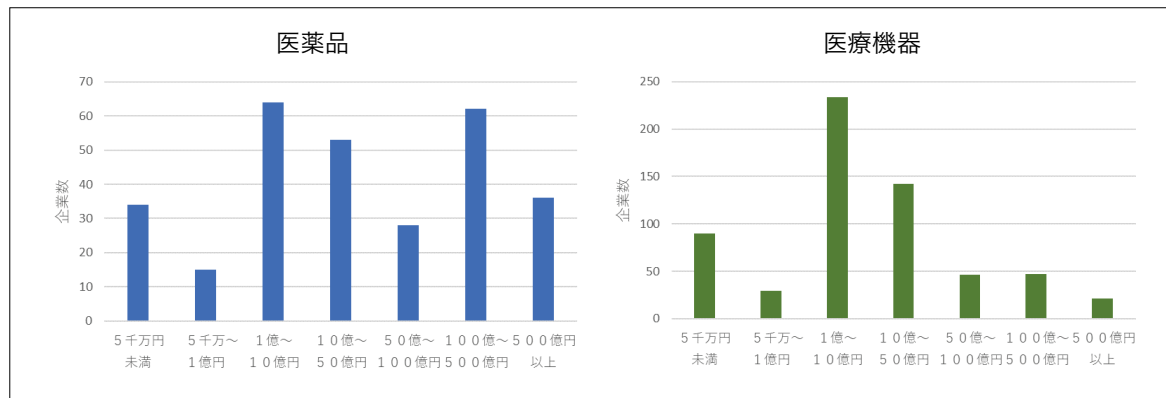


図19 医薬品・医療機器 売上規模別企業数（国内）

出典：厚生労働省「令和元年度医薬品・医療機器産業実態調査」を基に作成

なお、ユニコーン企業の中には、デジタルツールを用いたオンライン診療、医療データ分析、医療従事者のコミュニティ形成のようなヘルステックのスタートアップが多く見られる。これらは医療機器メーカーが従来対象としてきたビジネス領域と異なり、ITをベースとしたサービスを展開していることから企業価値を短期間で拡大しやすいと考えられる。また、提携・買収する側のプレーヤーもGoogleやAmazonのようなテック企業がメインであり、今回調査した医療機器メーカーによるM&A事例には出てこなかったものと思われる。今後、メドテック・ヘルステックと呼ばれる分野の動向を見ていく上では、医療機器メーカーとテック企業の動向を合わせてみていく必要があるだろう。

参考資料

- 1) 令和元年度内外一体の経済成長戦略構築にかかる国際経済調査事業（国内外のイノベーションシステムを巡る動向調査）報告書、経済産業省産業技術環境局研究開発課
https://www.meti.go.jp/meti_lib/report/2019FY/000292.pdf

2 | 近年のイノベーション事例（注目動向）

この章では、CRDSが発刊した研究開発の俯瞰報告書 統合版（2021年）における「1 科学技術～イノベーションの俯瞰の前提」で見てきた世界全体の動きと、「2 科学技術の俯瞰」で見てきた各研究開発分野の動向を踏まえ、今後の我が国の科学技術イノベーションを議論する上で、重要と考えられるポイントを考察してみたい。

CRDSでは、ライフサイエンス分野の36の研究開発領域を俯瞰して、CRDSが注目する15のエマージングな研究開発動向を抽出した。大きくは出口に近い領域、基盤技術の2つに分かれる。前者も過去2～3年内に実用化され、これから伸びていくであろうトレンドもあれば、近い将来実用化されるであろうものも混在している。

mRNAワクチン ✓ 抗原誘導することで予防・治療をおこなう新たなDNAワクチンが臨床試験のmRNAやDNAを投与し免疫系を試験開始もアリ ✓ 初の上市事例は、新型コロナウイルスワクチンとしてであり、大きな注目を集めている（独BioNTech社/Pfizer社のTozinameran、米Moderna社のmRNA-1273） 医薬イノベーション DX	リキッドバイオプシー ✓ 血液・尿中のctDNA、miRNAなどに着目した診断・予測 ✓ がん診断技術としての開発が盛ん、2020年にゲノムプロファイリング検査を目的とした技術がFDA承認（Guardant360® CDxなど） ✓ 日本では、国立がん研究センターなどが乳がんマーカーとして血中miRNAの大規模臨床試験を開始 医薬イノベーション DX	一細胞オミクス解析 ✓ 1細胞レベルでのDNA/RNAなどの解析による、生命現象の再定義や加速、組織・細胞・細胞レベルの1細胞レベルの解析に挑む国際プロジェクト（HCA）が進行中 ✓ RNAとエピゲノムなど複数のオミクスを解析する技術や、空間情報を保持した状態での解析技術などが進展 DX	de novo タンパク質設計 ✓ セロベースから必要な構造を論理的に予測して酵素活性や標的との結合活性を有するタンパク質を構築する手法 ✓ 新型コロナウイルスと受容体との結合を低減して阻害するタンパク質の創成などに成功 ✓ メガファーマも研究開発に参入 DX 医薬イノベーション	光分子操作・制御 ✓ 光スイッチタンパク質などを用いた、外部からの光刺激による生体内分子制御技術とその応用 ✓ 基礎神経科学領域でオプトジェネティクスが幅広く活用 ✓ NIH-NCIの日本人研究者が開発した修飾抗体と近赤外光を用いた、がん免疫療法が承認（アキアックス） 医薬イノベーション
治療アプリ（デジタル治療） ✓ 患者の行動変容をサポートする、スマホ・タブレットなどで提供されるアプリケーション ✓ 糖尿病、物質使用障害、うつ病、統合失調症、肺がん、高血圧などにおける開発・上市が続く ✓ 日本では2020年に禁煙治療用の産産治療アプリ CureApp（ファイザー・アストラゼネカ）が承認された DX 医薬イノベーション	プロテインノックダウン創薬 ✓ 化合物や抗体を用いた標的タンパク質を分解誘導するメカニズムを用いた新たな治療モダリティ ✓ プロテアソーム系を活用した技術（PROTAC）、オートファジー系を活用した技術の開発などが進行中 ✓ 分子量1000程度で細胞内への移行性が高いものが多く、経口剤化が可能 医薬イノベーション	ロングリードNGS ✓ 1分子シーケンシング技術によるロングリード型次世代シーケンサーが登場、2015年頃より実用レベルへ ✓ 従前のショートリードシーケンシング技術の弱点であった反復配列領域やゲノム構造異常、未知微生物群の探索・同定をはじめ、新たな解析が可能に 医薬イノベーション DX	人工知能（AI） ✓ ディープラーニングなどの第三世代AI技術の基礎科学～創薬・機器開発～医療提供への幅広い実装 ✓ COVID-19治療薬の探索においてAIが活躍 ✓ DeepMind社のAIによる蛋白質構造予測の精度が単粒子解析法により得られた構造の精度に近接 DX	BMI・サイバニクス ✓ 脳の情報（リアルタイム）を読み取りモデル化し脳と機械を相互作用させ、心身機能の補強や改善や拡張 ✓ 脳の情報処理と視覚したロボット・AI技術や感覚補強技術、失われた神経ネットワークを再建する人工神経接続技術などの実用化が進む ✓ 日本ではCYBERDYNE社が医療用HALの機器承認取得 DX 医薬イノベーション
改変免疫細胞治療（CAR-T等） ✓ 遺伝子改変により抗癌活性を大幅に高めた免疫細胞を投与する治療法、血液がんにおける開発が先行 ✓ 2017年、CAR-T製品「キムリア」のFDA承認後、市場が急拡大、海外では巨額の研究開発投資が始まっている ✓ 日本では2019年に「キムリア」が上市、産産シーズの開発も進行中 医薬イノベーション	オルガノイド・バイオプリント ✓ 幹細胞を用い、試験管内でミニ臓器を作出する技術 ✓ トに近しい実験系として、生命現象の解明ツールや、創薬のアッセイ系として期待 ✓ 多様な細胞系からなるオルガノイド作出ほか、ヒト再現性の高い研究開発が活性化 ✓ マイクロ流路を設計したチップ上に臓器細胞を搭載したorgan-on-a-chip技術が開発中 医薬イノベーション AIイノベーション	クライオ電子顕微鏡 ✓ タンパク質構造解析における新たな方法論として急拡大 ✓ X線構造解析が困難なタンパク質についても解析が進む ✓ 英国MRC Thermo社のグループが原子分解能1.22Åを達成（放射光施設とほぼ同等） ✓ 構造ベース創薬を加速させる手法として注目 2017年ノーベル賞 DX	ゲノム編集 ✓ CRISPR/Cas9登場以降、幅広い研究者へ普及 ✓ 遺伝子治療においてゲノム編集を実装した研究開発・臨床試験の開始もみられる ✓ 新製品（作物・動物）作出の法規制の議論が進み、商品開発が活性化（日本ではゲノム編集トマトが商品化） ✓ 生命倫理の観点からの検討が必須（デザインド・ゲノム編集） 医薬イノベーション AIイノベーション	ロボット等による研究の自動化 ✓ 2018年頃から、化合物合成や代謝工学などにおいて、実験の自動化、ハイスループットの成果報告が進む ✓ AIを用いた高精度化・ハイスループットなセンサーが実現、実用化が進む ✓ 海外メガファーマの多くの研究所の自動化を推進 DX

図20 俯瞰から見てきた15の注目動向

ここでは、ここから「医薬モダリティの多様化」の事例として、「mRNA医薬（mRNAワクチン）」、「ゲノム編集・遺伝子治療」、「細胞治療薬（CAR-T、CAR-NK）」、「デジタルセラピューティクス（DTx）」の4つを、「健康・医療のDX」の事例として、「リキッドバイオプシー」、「AI医療機器」、「ウェアラブル・埋込デバイス」、「AI・ロボット等による自動化」、「次世代シーケンサー（ロングリードNGS、一細胞オミクス）」の5つのイノベーションの動向を取り上げる。いずれも2015年以降に実用化・社会実装した技術である。

ここで注目したのは、これらのほとんどのトレンドはスタートアップ、ベンチャーが牽引していることである。いかに大学等のシーズからスタートアップに結びつき、大企業とのオープンイノベーションを通じて、社会に還元されてきたかの事例を挙げる。各動向においては、技術・分野の特徴や資金調達や出口についても言及している。

医薬分野のスタートアップには、パイプライン型（自社開発型）とプラットフォーム型（シーズ導出・ライセンス型）の2種に加え、プラットフォームを持ちながらパイプラインを持つというハイブリッド型も多く存在する。パイプライン型は何らかの疾患に対し、あるモダリティで少なくとも前臨床研究を終え、臨床研究を実践しているというベンチャー企業であり、プラットフォーム型は、ゲノム編集やAI創薬等のようなさまざまな応用

分野にわたって複数の資産を生み出す可能性があるコア技術を有する企業である。ハイブリッド型は例えば独自のゲノム編集技術をもちながら、遺伝子疾患の治療の自社開発も進めるような企業群である。

スタートアップ企業の資金調達には大きく分けて2つあり、1つは、銀行などからの融資（ローン）や社債を発行する形での調達（デットファイナンス）で、返済を前提とするものである。もう1つは、株式を発行することでVCなどから出資を募る方法（エクイティファイナンス）である。ここでは、主に、後者、VCやエンジェル投資家、事業会社のような投資家からの資金調達について注目していく。

なお、スタートアップの最大の収入源は、大企業等との契約（パートナーシップ）による委託費とその中の一定の成果到達から発生するマイルストーン収入である。

スタートアップの成長フェーズを表す指標として、資金調達における「シリーズ」という表現が使われる。この指標は優先株式の株式種類と一致し、たとえば、A 種優先株式による資金調達であれば「シリーズA」と定義される。

各ステージの意味は以下の通り。

- ・シードステージ：会社の創業や事業開始にあたり、最初に必要な資金を調達するステージである。通常最大200万ドル程度である。
 - ・アーリーステージ：シードステージ以降に、通常100万～3,000万ドル程度の資金調度を1・2回（シリーズA・B）実施するステージである。
 - ・レイトステージ：アーリーステージ以降に、通常1,000万ドル程度以上の資金調達を得るステージである。
- 資金調達については原則Crunchbaseを参照し、例外的にCBinsightsを参照した。

フェーズ	R&D期	市場参入期	成長初期	成長期	安定期	上場期
資金調達	シーズ・エンジェル		シリーズA	シリーズB	・・・	IPO
				M&A		

このような資金調達をVCなどのファンドから行う場合、一般的に満期が10年、延長で2年という設定となっている。

スタートアップの出口としては、これまではIPO（新規株式公開）による上場、既存企業によるM&Aのいずれかであったが、近年、SPAC（Special Purpose Acquisition Company：特別買収目的会社）との合併による上場が注目されている。SPACは一般的な会社とは異なり、その名の通り買収を目的に設立された会社のことである。設立者（著名な投資家、実業家であることが多い）は自己資本を投入してSPACを立ち上げ、上場し、その際に株式を売り出し、投資家から資金を集め、買収する企業を探し、買収する。SPACとの合併により、事業を営む被買収企業が存続会社となり、上場会社となる。買収が進まない場合でも通常2年程度で金利をつけて投資資金を返還する。買収される企業にとっては、IPOと比較して短期間で株式上場や資金調達ができるというメリットがある。個人投資家は未公開株式に少額で投資できるというメリットがある。

また、スタートアップ企業におけるステルスモードとは、「自社のサービスや製品を外部に公表しないまま事業を進める」ことをいう。ライバル企業にアイデアを盗まれないため等の理由から、企業が大きくなるまでVCからの資金調達についての情報等を基本的には公表しない戦略である。

2.1 mRNA医薬（mRNA ワクチン）

mRNA 医薬は、mRNA を薬物として投与し、目的とするタンパク質を体内で生成させて疾患の予防や治療を行うものである。病原体のタンパク質を発現させて免疫を獲得するワクチンへの応用も早くから期待され、COVID-19 に対する mRNA ワクチンが初めて実用化された mRNA 医薬品となった。主にウイルスベクターを用いて DNA を導入する遺伝子治療に比べ、ゲノムへの挿入変異のリスクが低いことから安全性が高く、ターゲットの遺伝子配列情報が入手できれば原理的に対象タンパク質に制限はなく、迅速に設計、調製が可能であることなどがメリットとされている。COVID-19 ワクチンの開発においては、ウイルスの RNA 配列が公開されてからわずか66日後には臨床試験が開始されており、mRNA を使うことの強みが活かされた。

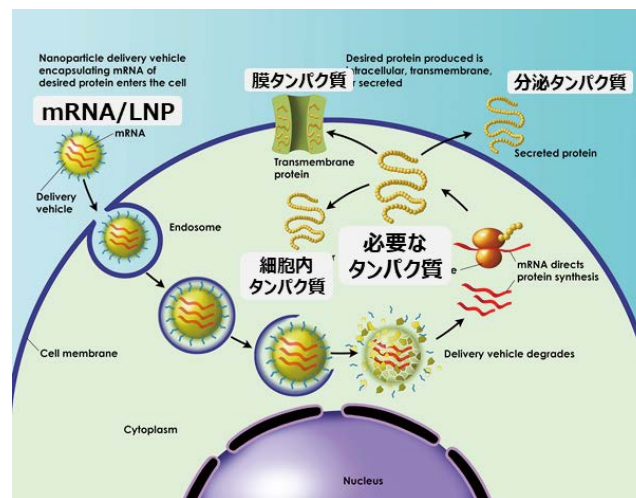


図21 mRNA医薬の概要

Genet. Eng. Biotechnol. News (2018) 38 (15) より引用し一部改変

2021年2月、日本でも独BioNTech社が米Pfizer社と協同開発した世界初のmRNAワクチンであるトジナメラン（有効成分）（販売名：コミナティ筋注、一般名：コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2））の投与が開始された。英米欧では2020年12月から接種が始まっており、2021年4月現在、最も多くの国と地域で承認（緊急使用許可や条件付きを含む）されている。米国で接種されているワクチンは、トジナメランと同じくmRNAワクチンである米Moderna社のmRNA-1273（開発コード）（販売名：Moderna COVID-19 vaccine）の2製品でほぼ占められている。独CureVac社のmRNAワクチンCVnCoVも臨床第IIb/III相試験が進行中である。前述のBioNTech社、Moderna社、CureVac社は、mRNA医薬品開発の黎明期から活動するプラットフォーム型の代表的ベンチャー企業であり、2013年から行われているInternational mRNA Health Conferenceでは第2回以降その3社がメインスポンサーを務めている。

BioNTech社は、mRNAによるがんの個別化ワクチン実現を目指して2008年にU. Sahinらによって独Johannes Gutenberg Universityからスピンアウトしたベンチャー企業である。ポーランドUniversity of WarsawのJ. Jemielityらが見出した修飾5'Cap構造や前述のK. Karikóらの技術権利を獲得し、さらに独自の改良、用途の拡大を進めている。2013年からはK. Karikóがvice presidentとしてBioNTech社に参画している。M&Aなどにより抗体医薬やT細胞療法などのプラットフォームの拡充も図っている。

BioNTech社の創業者であるU. Sahinが関わった研究およびBioNTech社は、EUのFramework Program (FP5, 6, 7) からの支援を2008年から2017年に掛けて得ている。また、産学連携によるトランスレーショナルリサーチ推進拠点として、2010年に非営利のTRON (Translational Oncology at the University Medical Center of Johannes Gutenberg University Mainz) を設立している。地方自治体から最初の5年間の運営資金として1,500万ユーロが投入され、BioNTech社などの臨床研究を後押ししている。

BioNTech社も、Genentech社とのがんワクチン、Sanofi社とのガン免疫療法など、mRNA技術をベースとしたパートナーシップ契約を複数結んでいる。Pfizer社とは2018年からmRNAベースのインフルエンザ予防ワクチンの共同研究開発が行われており、BioNTech社が契約一時金、株式投資、初期研究費として計1億2,000万ドル、開発から製品化の過程で、承認獲得、商品化の過程で最大3億500万ドルのマイルストン支払い、売上げに応じた段階的販売ロイヤルティーを受け取る契約である。2000年2月にはCOVID-19に対するmRNAワクチン(BNT162)の共同開発に合意し、BioNTech社は契約一時金1億8,500万ドル(現金7,200万ドル、株式出資1億1,300万ドル)、最大5億6,300万ドルのマイルストンを受け取る契約を締結した。その成果となったトジナメランは、2021年通期で約260億ドル(約2兆8,000億円)の売上げとなる見通しが示されている。BioNTech社は、COVID-19パンデミック前の2019年10月にNASDAQへの上場を果たしている。

2010年、Harvard UniversityのD. Rossiらは前述のK. Karikóらの知見などをベースにウリジンをシュードウリジン、シチジンを5-メチルシチジンに置換した合成mRNAによって、高効率にヒトiPS細胞が樹立できることを報告した⁷⁾。この知見を基にシリアルアントレプレナーでもあったHarvard UniversityのT. Springer、ドラッグデリバリーシステムの大家であり起業家、投資家でもあるMassachusetts Institute of TechnologyのR. LangerらとともにFlagship Ventures(現Flagship Pioneering)からの投資を得て、Moderna社(2018年までModeRNA Therapeutics社)が設立された。リボ核タンパク質の高次構造に関するUniversity of Massachusetts Medical SchoolのM. Mooreらによる成果⁸⁾なども導入しており、2016年にM. MooreはModerna社のCSOに就任している。

Moderna社は、2017年のScience誌に“This mysterious \$2 billion biotech is revealing the secrets behind its new drugs and vaccine”⁹⁾と取り上げられており、ほとんどその成果を公にしていなかった。しかし、公的研究機関、製薬企業、社内ベンチャーとの連携による技術開発、パイプラインの開発推進を積極的に行っていた。2013年には英AstraZeneca社と循環器系疾患、代謝系疾患、腎臓系疾患、および癌に対するmRNA医薬の創薬・開発で提携し、Moderna社が契約一時金2億4,000万ドルを受け取り、追加でマイルストン1億8,000万ドルを受け取る権利を得た。同じ2013年にDARPAの感染症に対するプログラム(ADEPT: PROTECT (Autonomous Diagnostics to Enable Prevention and Therapeutics: Prophylactic Options to Environmental and Contagious Threats))に採択され、2,460万ドルの助成金を得ている。2014年、米Alexion Pharmaceuticals社と希少疾患向け新薬開発で協力し、一時金1億ドル、株式投資2,500万ドル、開発、販売に応じたロイヤルティーを得る契約を締結した。2015年には、子会社の米Valerna社を通じて、米Merck社とmRNAベースのワクチンと受動免疫療法の開発を進めるためライセンスおよび協力契約の対価として、Merck社から5,000万ドルの一時金を支払い、5,000万ドルの株式投資を受けると発表されている。2016年には米Vertex Pharmaceuticals社と提携し、一時金として現金

2,000万ドル、転換社債投資2,000万ドルを受け取り、その他に最大2億7,500万ドルのマイルストーン、ロイヤリティを受け取る可能性がある。2016年には米生物医学先端研究開発局（Biomedical Advanced Research and Development Authority; BARDA）からジカウイルスのmRNAワクチン開発に向け、Phase 1試験までの初期研究費用として800万ドルを受け取り、開発段階に応じて合計1億2,500万ドルを受け取ることが発表されている。Moderna社は、2018年12月にNASDAQへの上場を果たしている。株価はIPO価格23ドルであり、2020年初頭までほとんどの期間でその値を下回っていた。COVID-19に対するmRNAワクチン開発への期待から株価は上昇し、2020年5月には150ドル前後となっている。

米Arcturus Therapeutics社は、UNA（Unlocked Nucleic Acid）を使って希少疾患に対するRNA（siRNA、miRNA）医薬を開発することを目的に2013年に設立された。大企業がベンチャーを支援するスキームを利用して、Johnson & Johnsonグループの医薬品部門であるJanssen Research & Development（現Janssen Pharmaceuticals）社の敷地内に開設されたインキュベーションセンターJanssen Labsに入居し、Johnson & Johnsonからのサポートを得ながらも、自立的に運営された。250種以上の脂質から目的に応じて組成を調整する独自のRNAデリバリー用脂質ナノ粒子技術確立し、mRNA医薬へも進出している。Johnson & Johnson社、米Ultragenyx Pharmaceutical社、武田薬品工業などと共同研究、戦略提携を行っており、CureVac社にはデリバリー技術をライセンス供与している。デリバリー技術に加えて独自の自己複製型mRNA（Self Transcribing and Replicating RNA; STARR™）を確立し、COVID-19のmRNAワクチン（LUNAR-COV19（ARCT-021））を開発中（Phase 2）である。自己複製型mRNAによって単回低投与量でも高いタンパク質発現が得られ、十分な免疫反応が惹起されることが期待されている。

表1 mRNA医薬（mRNAワクチン）ベンチャー資金調達額（百万ドル）

	設立	シード	A	B	C	D	E	F	G	調達額 (IPO)	時価総額 (IPO)	時価総額 (2021.5)
CureVac	2000		2.8 (2003)	26.6 (2006)	35.3 (2010)	104.4 (2012)	76 (2015)	140 (2015)	640 (2020)	213.3 (2020)	2,800	18,281
BioNTech	2008		270 (2018)	325 (2019)						150 (2019)	3,400	47,826
Moderna	2010		2.1 (2011)	40 (2012)	110 (2013)	25 (2014)	450 (2015)	474 (2016)	500 (2018)	604 (2018)	7,600	63,839
Arcturus Therapeutics	2013	1.88 (2013)	5 (2013)							合併Alcobra (2017)	109	717

※\$1.21/€換算

※CureVacおよびModernaはCB insightsを参照

※CureVacはイーライリリーから50（2017）の出資を受けている

※BioNTechはイーライリリーから30（2015）の出資を受けている

※Modernaはアストラゼネカから140（2016）、メルクから50（2015）、125（2018）の出資を受けている

医薬モダリティが多様化・複雑化し、製薬企業が自前主義を貫くことは困難になってきている。mRNA医薬の研究開発を進めてきたベンチャー企業のように、新技術をベースとしたプラットフォーム型ベンチャーの存在感は今後さらに増すことが予想される。mRNA医薬のように現状のアンメットニーズに対するソリューションとしてだけでなく、既存の治療薬を置き換える大きなポテンシャルを有した技術には、共同研究開発・戦略提携などを通じて大手製薬企業からの資金も多く集まっており、実際にはパイプライン型とのハイブリッドとなっている。各社パイプラインには、感染症ワクチン、がんワクチン、タンパク質医薬の代替などが並ぶ中、COVID-19のパンデミックでその価値を示し、企業価値は一気に高まっている。繰り返し投与で所望のタン

パク質発現を再現性よく得ることにはまだ課題があると言われており、今後どこまで用途が拡大できるかが注目される。

米国では平時から安全保障上の観点で新しい技術への投資が行われており、mRNA技術についてもワクチンの新たな選択肢の可能性として、DARPAなどによる公的支援の対象となっていた。日本では、国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所と第一三共がMERSのモックアップ・ワクチン・プロジェクトでmRNAワクチンを検討していたが、MERSの流行収束とともに中断された経緯がある。将来性ある新しい技術開発への投資には、遠視眼的な価値判断が重要である。

また、前述の通りmRNA医薬品開発に資する基礎的知見を見出したK. Kariko、M. Mooreなどは、アカデミアからベンチャー企業に移り、実用化を目指した研究開発に貢献している。一方、Moderna社でCOVID-19ワクチンの開発を担い、筆頭著者としてN Engl J Med.誌¹⁰⁾、Nature誌¹¹⁾に論文が掲載されたK. Corbettは、2021年春からHarvard T.H. Chan School of Public Healthに助教授のポジションを得て異動している。アカデミアとベンチャー企業の間に見られるこのようなトップレベル研究者の人材流動性も、欧米でイノベーションが創出される構造の一要素となっていると思われる。

参考資料

- 1) Science. 1990;247 (4949 Pt 1) :1465-8. doi: 10.1126/science.1690918.
- 2) Trends Biotechnol. 2004;22 (7) :346-53. doi: 10.1016/j.tibtech.2004.04.006.
- 3) RNA. 2001;7 (10) :1486-95.
- 4) Immunity. 2005;23 (2) :165-75. doi: 10.1016/j.immuni.2005.06.008.
- 5) Mol Ther. 2008;16 (11) :1833-40. doi: 10.1038/mt.2008.200.
- 6) Eur J Immunol. 2000;30 (1) :1-7. doi: 10.1002/1521-4141 (200001) 30:1<1::AID-IMMU1>3.0.CO;2-#.
- 7) Cell Stem Cell. 2010;7 (5) :618-30. doi: 10.1016/j.stem.2010.08.012.
- 8) Nat Struct Mol Biol. 2014;21 (1) :26-35. doi: 10.1038/nsmb.2739.
- 9) doi:10.1126/science.aal0686,https://www.sciencemag.org/news/2017/02/mysterious-2-billion-biotech-revealing-secrets-behind-its-new-drugs-and-vaccines
- 10) N Engl J Med. 2020;383 (16) :1544-1555. doi: 10.1056/NEJMoa2024671.
- 11) Nature. 2020;586 (7830) :567-571. doi: 10.1038/s41586-020-2622-0.

2.2 ゲノム編集・遺伝子治療

ゲノム編集は、人工のDNA切断酵素（ゲノム編集ツール）を用いて標的遺伝子に塩基配列特異的なDNA二本鎖切断を誘導し、その修復過程を利用して正確に遺伝子を改変する技術である。第一世代のゲノム編集ツールzinc-finger nuclease (ZFN) や第二世代のtranscription activator like effector nuclease (TALEN[®]) は、標的塩基配列の認識をタンパク質によって行うため、作製に高度の技術と時間、莫大な費用を要するものであった。2012年に報告された第三世代のclustered regularly interspaced short palindromic repeat /CRISPR associated proteins (CRISPR/Cas) は、標的塩基配列の認識を一本鎖ガイドRNA (gRNA) により行うため、設計が容易で費用も安価であり、汎用性の高い遺伝子改変技術として急速に普及した。CRISPR技術を開発したEmmanuelle Marie Charpentier氏（独マックス・プランク感染生物学研究所長）とJennifer Anne Doudna氏（米カリフォルニア大学教授）は2020年のノーベル化学賞を受賞した。

ゲノム編集技術の応用として、高機能物質を効率的に産生する微生物の改変、農水畜産物の品種改良、疾病の遺伝子治療等の研究が世界中で行われている。遺伝子治療においては、これまでの遺伝子治療は新たな遺伝子を付加することで疾患を治療するのに対し、ゲノム編集を利用すると特定の遺伝子の機能消失や疾患の原因遺伝子の変異の修復が可能のため、究極の遺伝子治療が実現する可能性がある。

遺伝子治療の概念は、1972年にカリフォルニア大学教授のTheodore Friedmann氏によりScience誌に投稿された論文で初めて提唱された。Friedmann氏は、遺伝子治療は将来遺伝性疾患を改善する可能性があり、研究を継続する必要があるとする一方で、倫理的・科学的な判断基準の策定が必要とした。世界初のヒトへの遺伝子治療は、1990年に米国にてアデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症に対して行われた。その後世界中で臨床研究が行われたが、1997年にFriedmann氏は、2000人以上に遺伝子治療が施されたものの、決定的に健康を改善した例は1例もないと報告した。遺伝子治療の初めての成功例は、1999年にコレージュ・ド・フランスのAlain Fischerによって実施されたX連鎖重症複合免疫不全症（SCID-X1）に対するものである。採取した自己造血幹細胞にレトロウイルスベクターを用いて欠損遺伝子を導入し、遺伝子を導入した自己造血幹細胞移植をしたところ、劇的な臨床効果を示した。しかし、治療を受けた児が2～3年後に急性Tリンパ球性白血病を次々と発症し、大きな問題となった。この深刻な副作用を契機に、遺伝子治療の開発は停滞期に入ったが、この問題を解決するためにウイルスベクターの安全性の改善が行われ、現在では様々な臨床試験が行われている。

遺伝子治療は、体外に取り出した患者細胞に目的遺伝子を発現させ再度体内に戻す*ex vivo* 遺伝子治療（細胞治療）と、目的遺伝子を搭載したベクターや特定の細胞・組織で増殖するウイルスを直接投与することで目的遺伝子を標的臓器で発現させる*in vivo* 遺伝子治療に大別される。ゲノム編集を利用しない遺伝子治療法はすでに複数品目が承認されている。*ex vivo*では急性リンパ性白血病に対するKymriah®などが、*in vivo*では脊髄性筋萎縮症（SMA）に対するZolgensmaなどが承認されているが、いずれもベクターにより特定の遺伝子を導入する遺伝子治療薬であり、ゲノム編集を利用した新しい遺伝子治療薬はまだ承認されていない。遺伝子治療の2020年の市場規模は*ex vivo*で1,400億円、*in vivo*で2,100億円であるが、2030年には*ex vivo*で2.0兆円、*in vivo*で2.9兆円の見込みであり、急拡大が予想されている¹⁾。

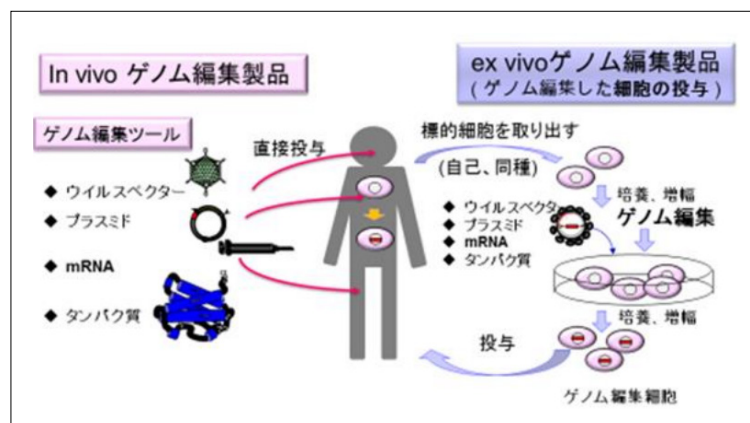


図23 ゲノム編集製品と投与方法

出典：PMDA「ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療用製品等の品質・安全性等の考慮事項に関する報告書」

2017年に米国で初めての*in vivo* 遺伝子治療薬として承認された遺伝性網膜ジストロフィに対するLuxturnaは、米Spark Therapeutics社により開発された。Spark Therapeutics社は2013年にフィラデルフィア小児病院（CHOP）のKatherine A. High氏により設立され、AAVベクターを用いたゲノム編集を利用しない遺伝子治療法により、遺伝性網膜疾患（IRD）、血友病やリソソーム蓄積症などの肝臓疾患、神経変性疾患などの遺伝性疾患の治療薬の開発を行う。ほかにも複数のパイプラインを有し、血友病Bに対するFidanacogene elaparvovecは、米Pfizer社に移行し第3相試験が実施されている。2013年のシリーズAではCHOPより5,000万ドル、2014年5月のシリーズBでは米国VC等より7,280万ドルを調達し、2015年1月にNASDAQ上場後、2019年12月にスイスRoche社に43億ドルで買収された。

国内において遺伝子治療を手がけるベンチャーとしては、1999年に設立し2002年に大学発バイオベンチャーとして初めて東証マザーズ上場を果たしたアンジェスが挙げられる。大阪大学森下竜一教授は1995年に肝細胞増殖因子（Hepatocyte Growth Factor: HGF）に血管を新生する能力があることを発見し、血管が詰まり血流が悪くなる虚血性疾患に対し、HGF 遺伝子を用いた治療薬の開発を開始した。キャリアにはプラスミドDNAを採用し、2019年、プラスミドを用いた遺伝子治療薬としては世界初となる、国内初の遺伝子治療薬コラテジェンの販売を開始した。2020年には、ターゲット遺伝子ごとにCRISPRヌクレアーゼを最適化する独自のプラットフォーム技術をもつ米EmendBio社を連結子会社化し、ゲノム編集を用いた遺伝子治療への参入も目指している。

第三世代のゲノム編集ツールCRISPR技術の産業応用においては、複雑な知的財産の問題がある。Charpentier氏とDoudna氏が2012年6月にScience誌に論文発表した半年後の2013年1月に、ハーバード大学とMITが共同設立したBroad研究所のFeng Zhang氏が、ヒト及びマウスの細胞でCRISPR技術によるゲノム編集に成功したとScience誌に報告した。Doudna氏が所属する米カリフォルニア大学とCharpentier氏、Charpentier氏が以前所属していたオーストリアのウィーン大学は、一分子ガイドRNAを利用するCRISPR/Cas9技術の基本特許を共同で保有している。一方、Broad研究所は、ヒトや動植物等の真核細胞におけるCRISPR/Cas9システムの利用に関して、カリフォルニア大学より後に出願したものの早期審査を利用していち早く特許を成立させた。2016年よりカリフォルニア大学とBroad研究所の間で、発明日を争う特許紛争がいまなお続いている。

それぞれの特許の発明者はベンチャーを設立し、CRISPR技術の治療応用に取り組む。Zhang氏は2013年9月に米Editas Medicine社を、Charpentier氏は同年11月にスイスにCRISPR Therapeutics社を、Doudna氏は2014年5月に米Intellia Therapeutics社を創立し、現在は3社ともにNASDAQへ上場を果たした。

ベンチャー	国	創業者	主な ライセンス	ゲノム編集 ツール	応用 分野	設立 上場	主なパートナー	時価総額 (2021年5月)
Spark Therapeutics		Katherine A. High	CHOP	-	遺伝子 治療	2013/3 2015/1	• Roche (2019年にM&A)	43億ドル (M&A前)
Editas Medicine		Feng Zhang	Broad研	CRISPR	遺伝子 治療	2013/9 2016/2	• Bristol-Myers	23億ドル
CRISPR Therapeutics		Charpentier	Charpentier	CRISPR	遺伝子 治療	2013/11 2016/10	• Vertex • Bayer • ViaCyte	88億ドル
Intellia Therapeutics		Doudna	UC	CRISPR	遺伝子 治療	2014/5 2016/5	• Novartis • Regeneron	49億ドル
Sangamo Therapeutics		Edward Lanphier	MIT	ZFN	遺伝子 治療	1995/6 2000/4	• Sanofi	16億ドル
モダリス		濤木理	東京大	改変CRISPR CRISPR-GNDM	遺伝子 治療	2016/1 2020/8	• アステラス • エーザイ	4.6億ドル
バイオ パレット		近藤昭彦 西田敏二	神戸大 ハーバード大	改変CRISPR Target-AID®	遺伝子 治療	2017/2 -	• Beam Therapeutics	-
Calyxt		Dan Voytas	ミネソタ大 アイオワ大	TALEN	食品 (大豆油)	2010/1 2017/7	• Collectis	1.8億ドル

図24 ゲノム編集・遺伝子治療の主なベンチャー企業

米Editas Medicine社はFeng Zhang氏が発明した真核生物におけるCRISPR/Cas9の基本特許の独占の実施許諾権をBroad研究所から付与されている。*in vivo*では、遺伝性眼疾患のレーバー先天性黒内障10型の治療薬EDIT-101について世界初のCRISPR/Cas9を用いた臨床試験となる第1/2相試験を行っている。*ex vivo*においても、鎌状赤血球症治療薬EDIT-301の第1/2相試験を実施しているほか、米Bristol-Myers Squibb社と連携し、 $\alpha\beta$ T細胞療法と呼ばれる活性化自己リンパ球療法の開発も行っている。2013年の設立以来、同年11月のシリーズAでは米大手ヘルスケア系VCであるPolaris Partners、Flagship Ventures、

Third Rock Ventures、Partners Innovation Fundから43百万ドル、2015年のシリーズBではビル・ゲイツ氏やグーグル・ベンチャーズなどから1.2億ドルを調達し、2016年にはNASDAQ上場を果たした。

CRISPR Therapeutics社は、創立者であるCharpentier氏から治療分野の独占的実施許諾権を付与されている。本社はスイスだが、研究開発は米マサチューセッツ州ケンブリッジを中心に行う。2013年11月の設立後、2014年のシリーズAでは米VCやGlaxoSmithKlineのCVCであるSR One、米Celgene社（現Bristol-Myers社）等から6,000万ドル、2015年のシリーズBでは米VC、SR One、Celgene社の他、米Vertex社、独Bayer社から6,700万ドルを調達し、2016年10月にNASDAQ上場を果たした。2017年にはVertex社と共同開発契約を締結し、現在共同で遺伝性血液疾患（ベータサラセミアと鎌状赤血球症）の*ex vivo* 遺伝子治療薬CTX001について第1/2相試験を実施している。また、幹細胞由来の補充療法を手掛ける米ViaCyte社とともに、1型糖尿病治療用の β 細胞置換製剤の第1/2相試験を2021年中に開始予定としている。2020年12月には、HIVの*in vivo* 治療の研究開発のためにビル&メリンダ・ゲイツ財団より助成金を受け取るなどして、研究開発を推進している。現在の時価総額はIPO時点の10倍以上となり、CRISPR技術の治療応用で先行する3社の中で最大となっている。

カリフォルニア大学のDoudna氏は2014年5月に米Intellia Therapeutics社を創立した。カリフォルニア大学とCharpentier氏が以前所属していたウィーン大学は、共同で米Caribou Biosciences社を設立し、治療分野についてはCaribou Biosciences社からIntellia Therapeutics社に独占的実施権を設定している。Intellia Therapeutics社の遺伝子治療は、Novartis社から許諾されたデリバリーシステム脂質ナノ粒子（LNP）を用いることを特徴とする。スイスNovartis社やAtlas Ventureなどの米VCから、2014年11月のシリーズAで1,500万ドル、2015年のシリーズBで7,000万ドルを調達し、創立からわずか2年の2016年5月にNASDAQへ上場した。Novartis社と提携し、鎌状赤血球症*ex vivo* 治療薬の第1/2相試験を行っている。米Regeneron社とも提携し、トランスサイレチンアミロイドーシス治療薬NTLA-2001の第1相試験を実施中で、血友病A/Bでも提携している。

CRISPR技術ではなく、従来のゲノム編集ツールの治療応用に取り組む企業もある。1995年に創立した米Sangamo Therapeutics社である。Sangamo社はMITからの世界的な独占的ライセンスのもとで²⁾、第一世代のゲノム編集ツールであるZFNの研究開発を続けている。ZFNは塩基配列の認識特異性が高く、細胞のがん化などが懸念されるオフターゲット作用が起こる頻度がCRISPR/Cas9より低いとされている³⁾。Sangamo社は2010年には、ゲノム編集を用いた世界初の*ex vivo* 遺伝子治療の実施例であるZFNを利用したAIDS患者に対する臨床研究を行った。また2017年には、ゲノム編集を用いた世界初の*in vivo* 遺伝子治療の実施例である、ZFNを搭載したAAVベクター投与によるムコ多糖症2型に対する臨床研究を行った。現在も、遺伝性血液疾患（ベータサラセミアと鎌状赤血球症）の*ex vivo* 遺伝子治療薬の第1/2相試験を仏Sanofi社と実施するなど、ZFNを用いたパイプラインを複数保有している。Sangamo社は、野村證券の投資部門であるJAFCOやスイスの投資会社などから、1998年に719万ドル、2000年に900万ドルを調達し、2000年にNASDAQに上場した。2018年にはNIHから1,100万ドル、カリフォルニア再生医療研究所から800万ドルの助成金を受けるなどして臨床研究を推進している。

日本では、オフターゲット作用を根本的に回避する、DNAを切らないゲノム編集を利用した治療法の研究が行われている。2016年1月に創立された東京大学発ベンチャーのモダリスは、ボストンに研究開発拠点をおき、Editas社のCRISPR基本特許の非独占実施許諾、東京大学濡木理教授の発明の独占実施許諾のもとで、改変型CRISPR/Cas9を応用した治療法の開発を行う。モダリスは切断機能を無くしたCas9酵素（dCas9）と転写制御因子を連結し、遺伝子のスイッチのON/OFFを制御する独自の創薬プラットフォームシステム

CRISPR-GNDM[®] 技術を保有する。自社でCRISPR-GNDM[®] 技術による治療薬開発を行い、ある段階でライセンス契約によってパートナーにその後の開発と販売をバトンタッチする自社モデルパイプラインと、パートナー企業とCRISPR-GNDM[®] 技術を使って治療薬開発を行い、一定の段階でパートナーにその後の開発と販売をバトンタッチする協業モデルパイプラインを重層展開する。自社モデルパイプラインは3品目、協業モデルパイプラインはアステラス製薬やエーザイをパートナーとして5品目が前臨床段階にあり、2022年には自社モデルパイプラインのうち先天性筋ジストロフィー1A型（MDC1A）に対する*in vivo* 遺伝子治療薬の治療開始を予定している。2017年に富士フイルムから4.7億円の出資を受けたほか、2019年には東京大学協創プラットフォーム開発株式会社等から16億円の資金を調達し、2020年8月には東証マザーズに上場を果たした。

バイオパレットは、神戸大学の近藤昭彦教授と西田敬二教授が発明した、DNAを切らない新しいゲノム編集技術（切らないゲノム編集[®]）の実用化を目的として2017年2月に設立された。ヌクレアーゼ活性を片方失活させたニッカーゼあるいは両方失活させたdCas9にデアミナーゼを融合し塩基を変換する塩基編集技術は、世界で神戸大学とハーバード大学の2グループのみが基本特許を有している。バイオパレットは神戸大学から独占的実施権を許諾されているほか、2019年5月には、ハーバード大学から治療分野における塩基編集技術の独占実施許諾を受ける米Beam Therapeutics社と独占的クロスライセンス契約を締結している。バイオパレットは、マイクロバイオームを構成する微生物の育種および改変に塩基編集技術を応用し、遺伝子編集により最適化された細菌そのものを製剤（Living Medicine）として投与するマイクロバイオーム・セラピューティクスの開発に取り組む。2020年9月時点で総額約15.5億円の資金調達を実施している。

ゲノム編集を用いた農水畜産物の品種改良の分野では、米Calyxt社が、第二世代のゲノム編集ツールTALEN[®]を用いて、健康によい食物油や高食物繊維小麦の研究開発を行っている。Calyxt社は仏Cellestis社の完全子会社として2010年に設立された。Cellestis社はミネソタ大学とアイオワ大学からTALEN[®]技術の独占的実施許諾権が付与されており、TALEN[®]技術の発明者の一人であるDan Voytas氏はCalyxt社の最高科学責任者（CSO）を務める。2016年3月にミネソタ州雇用経済開発局（DEED）より47.7万ドルの助成金を受け、ミネソタ州ローズビルに35,000平方フィートの本社施設を建設した。2017年6月には47.5百万ドルを調達し、同年7月にNASDAQ上場を果たした。2019年2月には、世界初のゲノム編集食品となる高オレイン酸/低飽和脂肪大豆油Calynoの販売を開始した。米国農務省（USDA）から、製品に外来DNAが含まれていないため、Calyxt社のゲノム編集大豆品種が規制されていないことを確認したとしている。

2
近年のイノベーション事例（注目動向）

表2 ゲノム編集・遺伝子治療ベンチャー資金調達額（百万ドル）

	設立	シード	A	B	C	調達額 (IPO)	時価総額 (IPO)	時価総額 (2021.5)
Sangamo Therapeutics	1995					53 (2000)	142.8	1,532
Calyxt	2010					56 (2017)	212.8	143
CRISPR Therapeutics	2013		60 (2014)	67 (2015)		56 (2016)	590.4	7,845
Spark Therapeutics	2013		50 (2013)	72.8 (2014)		161 (2015)	352	M & A 4,300 Roche (2019)
Editas Medicine	2013		43 (2013)	120 (2015)		94.4 (2016)	571	2,225
Intellia Therapeutics	2014		15 (2014)	70 (2015)		108 (2016)	772.1	4,510

※ Sangamo社は1998年に\$7.19M、2000年に\$9Mを調達

ゲノム編集・遺伝子治療については、ボストンにエコシステムが構築されている。CRISPRの治療応用で先行するベンチャー3社は、本社がスイスにあるCRISPR Therapeutics社も含め、いずれもケンブリッジに拠点を置いている。また、Broad研のFeng Zhang氏をはじめとした中心的な研究者がボストンに集結しており、ハーバード大やMITの優秀なポスドクをベンチャーの研究者として採用する人材の流れができています。Novartis社やPfizer社、Bayer社、GSK社など大手製薬企業もボストンに研究拠点を置き、これらの企業とベンチャーの共同研究や、CVCから出資を受けるという連携体制が構築されている。さらに、ボストンには、バイオ関連のスタートアップに投資するVCが多く存在し、中でもリスクの高い初期段階の研究の投資に特化したVCが存在する。Editas社の創業時に投資したThird Rock VenturesやFlagship Venturesなどがその代表例である。

日本で起業したベンチャーも、ボストンに拠点を置くなどにより、情報のキャッチアップ、研究人材の確保、製薬企業や米国投資家からの資金調達を狙うことが考えられる。日本のモデルはボストンに研究開発拠点を置いており、先行事例として参考になる。

また、この分野のベンチャーは、各社の独自技術を知財化してライセンスするプラットフォーム型であり、さらに、知財をもとに自社もしくは他社連携で疾患に適用してパイプライン開発を進めるパイプライン型でもある、ハイブリッド型であることが特徴である。独自の知財には大きな投資が集まり、臨床試験もスピード感をもって進むため、いずれのベンチャーも設立後2～3年で上場を果たしている。

治療応用においてはデリバリーやオフターゲットなど技術的課題もいまだ存在するため、これらを解決する基礎技術について知財化することで先行企業とのクロスライセンスが可能となり、分野への参入も可能となる。日本のバイオパレットも独自の知財をもとに米国ベンチャーとクロスライセンス契約を締結し、治療応用研究を推進している。このように、この分野ではベンチャー経営において知財の権利化や契約の実務が生じる可能性が高いため、ベンチャー創業メンバーに、投資や製薬業界に精通した起業家のほかに、知財の知識のある人材がいるとよいと考えられる。Editas社やIntellia社も、創業メンバーに弁理士や製薬企業の知財出身者を加えている。

現在は希少疾患がターゲットでありベンチャーが中心となって基礎研究から治験まで推進していることから、資金面はVCからの多額の投資と大企業との提携のほか、国や財団からも支援があることがわかった。

参考資料

- 1) <https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryoku/iyakuhin/dai2/sankou2.pdf>
- 2) <http://www.secinfo.com/dsvrp.u4fp.htm>
- 3) Bogdanove, A.J. and D.F. Voytas, TAL effectors: customizable proteins for DNA targeting. Science, 2011. 333 (6051) : p. 1843-6.

2.3 細胞治療（CAR-T、CAR-NK）

キメラ抗原受容体（Chimeric Antigen Receptor: CAR）と呼ばれる抗体の抗原結合部位とT細胞受容体の細胞内ドメインを結合させた分子をT細胞に発現させ、がんに対する抗体の特異性とT細胞の細胞傷害性、増殖性を利用するCAR-T細胞療法が注目されている。

2017年に米国でスイスNovartis社のチサゲンレクルユーセル（キムリア®）が承認されたのを皮切りに、既に5製品が上市されている。日本でも、2019年にチサゲンレクルユーセル（キムリア®）、2021年に米Kite Pharma社（現在は米Gilead Sciences社）のアキシカブタゲン シロルユーセル（イエスカルタ®）、米Juno Therapeutics社（米国Celgene社を経て現在は米Bristol-Myers Squibb社）のリソカブタゲン マラルユーセル（ブレヤンジ®）が承認されている。

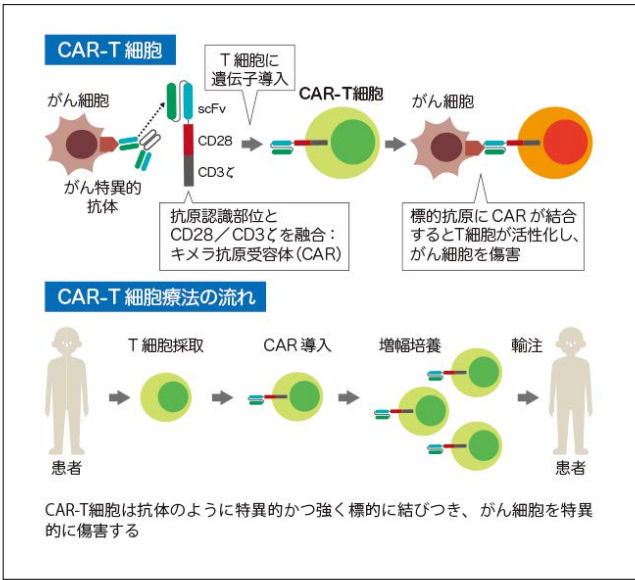


図 25 CAR-T細胞療法の概要

出典: AMED、2017年度 研究事業成果集 多発性骨髄腫に対する「CAR-T細胞療法」

CAR-T細胞治療の副作用として課題とされるサイトカイン放出症候群（CRS）が惹起されにくいことなどを期待して、NK細胞を使った検討も進んでいる。再発/難治性CD19陽性がん（非ホジキンリンパ腫または慢性リンパ性白血病）を対象としたCAR-NK細胞の第I/II相試験の中間報告として、7/11例で完全寛解が得られ、CRSは発現しなかったことなどが報告されている¹⁾。

1993年、イスラエルWeizmann Institute of ScienceのZ. Eshharらは、T細胞において抗体でCD3ζを架橋することで活性化できることから、一本鎖抗体に膜貫通ドメインを介してCD3ζを結合させた第一世代CAR開発した²⁾。1990年代後半以降、共刺激分子を介した非特異的T細胞活性化シグナルドメインとしてCD27、CD28、CD137（4-1BB）、OX40などを組み込んだ第二世代CAR^{3,4)}、複数の共刺激分子を組み込んだ第三世代CAR⁵⁾が開発され、臨床応用が進んだ。

製品名	企業	適応	承認	薬価
キムリア (チサゲンレクル ユーセル)	ノバルティス	B細胞性白血病 B細胞リンパ腫	米: 2017 欧: 2018 日: 2019	\$475,000 £282,000 ¥3,264万
イエスカルタ (アキシカプタゲン シロルユーセル)	ギリアド・サイエンシズ (第一三共 (国内))	大細胞型B細胞リンパ腫	米: 2017 欧: 2018 日: 2021	\$373,000 £280,451 ¥3,264万
ブレヤン (ジリソカプタゲン マラルユーセル)	ブリストル・マイヤーズ スクイブ	大細胞型B細胞リンパ腫 濾胞性リンパ腫	米: 2021 欧: - 日: 2021	\$410,300 ¥3,264万
Tecartus (Brexucabtagene autoleucel)	ギリアド・サイエンシズ	マンツル細胞リンパ腫	米: 2020 欧: 2020 日: -	\$373,000
Abecma (Idecabtagene vicleucel)	ブリストル・マイヤーズ スクイブ	多発性骨髄腫	米: 2020 欧: - 日: -	\$419,500

図 26 承認済みCAR-T細胞治療

2010年代に入り、米 National Cancer Institute (NCI) の S. A. Rosenberg らが第二世代の CAR-T 細胞療法による濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性白血病の著効例を報告した^{6,7)}。2012年に NCI は Kite Pharma 社と共同研究開発契約を結び、Kite Pharma 社が NCI 発 CAR-T の研究開発を担った。Kite Pharma 社は、Rosenberg 門下の泌尿器腫瘍学研究者であり VC Two River のチェアマンでもあった A. Belldegrun らが 2009 年に創業したベンチャー企業であり、S. A. Rosenberg も Special advisor となっている。第一世代 CAR を開発した Z. Eshhar らの 2027 年まで存続する CAR-T に関する基本特許も 2013 年に Kite Pharma 社へライセンスされており、技術基盤は強固である。表 3 に示すように資金調達を進め、2014 年の IPO を経て、2017 年 Gilead Sciences 社に 119 億ドル (約 1.3 兆円) で買収された。Kite Pharma 社由来の CAR-T として、アキシカブタゲン シロルユーセルが米 (2017 年)、欧 (2018 年)、日 (2021 年 (2017 年に第一三共が日本における権利を取得。契約時に 5,000 万ドル、その他マイルストン、販売ロイヤリティーを支払う。)) で承認されているのに加え、2020 年にブレクスカブタジェン アウトルーセル (Tecartus) が米国で承認された。アキシカブタゲン シロルユーセルの売上は 2020 年全世界で 6 億 700 万ドルであった。ピーク売上は 15 億ドル程度と予想されている。

2021 年 3 月に日本で承認されたリソカブタゲン マラルユーセル (ブレヤンジ) は、米 Juno Therapeutics 社によって開発が進められた。Juno Therapeutics 社は、CD28 を使った第二世代 CAR の研究を行い、再発・難治性 T 細胞性急性リンパ性白血病に対する著効例を報告した米 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center^{8,9,10)}、共同研究機関であり第三世代 CAR の研究も進めていた米 Fred Hutchinson Cancer Research¹¹⁾ および Seattle Children's Research Institute からのスピンアウトとして 2013 年に設立された。米 St Jude Children's Research Hospital¹²⁾ から CD137 (4-1BB) を組み込んだ第二世代 CAR の権利を取得するなど、CAR-T 開発に注力した代表的ベンチャー企業である。Jude Therapeutics 社は、表 3 に示す通り設立の翌年には IPO、2018 年 1 月米 Celgene 社に 90 億ドル (約 1 兆円) で買収されるまでに成長した。さらに、2019 年 1 月、米 Bristol-Myers Squibb 社が Celgene 社を 740 億ドル (約 8 兆円) で買収した。買収後、早期に上市が期待された 6 品目中 CAR-T 細胞製品が 2 品目挙げられており、Juno Therapeutics 社の貢献は大きかったと考えられる (CAR-T の一方は Juno Therapeutics 社由来、他方は bluebird bio 社由来)。リソカブタゲン マラルユーセル (ブレヤンジ) は 2021 年に米国および日本で承認され、欧州では審査中である。ピーク時の売上は約 10 億ドルと言われている。

2017 年に CAR-T 細胞治療薬として世界初の承認を得たチサゲンレクルユーセル (キムリア) は、ベンチャー企業を介さずに Novartis 社の投資により開発された。2011 年、米 University of Pennsylvania からレンチウイルスベクターを使って CD137 をもつ第二世代 CAR を導入した CAR-T 細胞療法により、慢性リンパ性白血病の完全寛解を含む優れた効果が報告された^{13,14)}。2012 年に Novartis 社は University of Pennsylvania と CAR-T の製品化を目的とした独占的なパートナーシップ契約を結んだことが発表された。University of Pennsylvania に Center for Advanced Cellular Therapies の開設資金として約 2,000 万ドルが提供された。チサゲンレクルユーセルは、2020 年の売上が 4 億 7,400 万ドル、ピーク時の売上は約 10~12 億ドルと見込まれている。

米 Fate Therapeutics 社は、Harvard University の D. Scadden、Children's Hospital Boston (現 Boston Children's Hospital) の L. Zon、Stanford University の P. Beachy、University of Washington の R. Moon、Massachusetts Institute of Technology (Whitehead Institute) の R. Jaenisch、Scripps Research Institute の S. Ding ら、免疫、幹細胞研究者を中心に 2007 年に設立され、iPS 細胞由来の他家免疫細胞を用いた細胞療法を開発している。Whitehead Institute、Scripps Research Institute などから iPS 細胞株を樹立する技術のライセンスを受けており、2016 年からは米 Memorial Sloan

Kettering Cancer CenterとiPS細胞由来他家CAR-T、2017年からはUniversity of California San DiegoとiPS細胞由来他家CAR-NKに関する共同研究契約を締結するなど、アカデミアの成果を積極的に活用している。2018年にiPS由来のCAR-Tの共同開発に関して小野薬品工業と提携、契約一時金1,000万ドルを受け取るとともに、CAR-T細胞治療薬2製品が創製できた場合、研究費として6,000万ドル、上市後に売上高に応じたマイルストーン、ロイヤリティーを受け取る契約を結んでいる。

米Arsenalbio社は、起業家S. Parkerが設立したParker Institute for Cancer Immunotherapy (PICI) からスピンアウトしたベンチャーで、サイエンティフィック・ファウンダーにBroad InstituteのB. Bernstein、University of California, San FranciscoのK. Roybal、University of PennsylvaniaのJ. Wherryらが加わっている。University of California, San FranciscoのA. Marsonらが報告しているウイルスベクターを用いないゲノム編集による長いdsDNAをテンプレートとしたT細胞改変¹⁵⁾など、PICIを背景とする様々な基盤技術を研究者がそれぞれベンチャーを設立することをせず、一企業として集約して活用できる体制を整えている。シリーズAで8,500万ドルを調達したのに加え、2021年には、Bristol Myers Squibb社と固形がんを対象とする次世代T細胞療法の共同研究契約を結び、7,000万ドルの前払い金を得ている。

米Nkarta Therapeutics社は、CARに加えて細胞の生体内での持続性向上のため膜結合型IL-15を発現させたCAR-NK細胞を開発している。2015年に設立され、National University of SingaporeとSt. Jude Children's Research Hospitalから技術のライセンスを得ている。2021年には、スイスCRISPR Therapeutics社とCRISPR/Cas9遺伝子編集NK細胞医薬の商品化までを目指した戦略的提携を結び、パイプラインの増強を図っている。

日本では、山口大 玉田により開発されたPRIME (proliferation inducing and migration enhancing) 技術¹⁶⁾の独占的なライセンスを得たノイルイミュン・バイオテックが、CAR-T細胞療法を主とした新規がん免疫療法の開発を目指して2015年に設立されている。PRIME CAR-T細胞療法では、CAR-T細胞及びその他の免疫細胞ががん局所に集積しやすく、生体内で宿主の免疫システムを活性化することにより、多様ながん抗原に対する免疫応答を誘導して固形がんの効果を発揮することが期待されている。2017年に武田薬品工業、2019年に英Adaptimmune Therapeutics社、英Autolus Therapeutics社、米Legend Biotech社と共同研究あるいはライセンス契約を締結しており、独自の有望なプラットフォームを介したパイプラインの拡充、開発が積極的に進められている。武田薬品工業に導出した固形がんの抗原GPC3を標的としたPRIME CAR-T細胞パイプラインNIB-102 (開発コードTAK-102) の第I相臨床試験が2020年に開始され、特定のがん細胞の表面に存在する糖脂質の一種であるGM2を標的とした自社リードパイプラインNIB-101も2021年に臨床試験を開始する計画となっている。

この領域では、上市された製品を創出したKite Pharma社、Juno Therapeutics社が買収された後、研究開発、ベンチャー経営に関わった関係者が次世代細胞療法を目指して新たなベンチャー企業を設立する循環構造が見られる。

Kite Pharma社のCEOであったA. Belldgrun、CMOであったD. Changらは、Kite Pharma社が買収された2017年にAllogene Therapeutics社を立ち上げている。Allogene Therapeutics社は、健康ドナー由来T細胞を使った他家CAR-T療法の開発を行っており、シリーズAラウンドでPfizer社、Gilead Sciences社などから4億1,180万ドルを調達、設立から1年でIPOしている。

Juno Therapeutics社のCEOであったH. Bishop、CFOであったS. Harrらは、2018年にSana Biotechnology社を設立、Harvard Stem Cell InstituteのC. Cowanグループの免疫拒絶を回避して他家細胞移植を可能にする多能性幹細胞作製技術など、細胞を治療用に改変するプラットフォームを活用した細

胞治療の研究開発を進めている。シリーズAラウンドで7億ドルを調達し、公表されている11品目の開発候補品はまだ全て前臨床試験ステージであるが、2021年にIPOしている。

2018年に設立された米Lyell Immunopharma社は、Kite Pharma社のCSOであったM. Roberts、Juno Therapeutics社の設立者の一人でありFred Hutchinson Cancer Research CenterのS. Riddell、同じくJuno Therapeutics社設立に関わった米National Cancer Institute元所長R. Klausnerら著名な研究者が経営陣に加わっている。CAR-T細胞が疲弊して効果が減弱することを克服する技術などの開発を進め、固形がんの治療を目指している。2019年に英GlaxoSmithKline社と次世代細胞療法に向けた5年間の共同研究契約を締結している。2020年には、バイオ分野でその年で2番目に大きい民間資金調達としてシリーズCで4億9,300万ドルを調達した。

最初に上市されたCAR-Tであるチサゲンレクル ユーセルを創出したUniversity of Pennsylvaniaからは、2015年にC. June、B. LevineらによってTmunity Therapeutics社がスピンアウトし、Novartis社で細胞・遺伝子治療事業を率いたU. AzamがCEOに就いている。PICIとも連携して遺伝子編集ツールを使ったT細胞療法を開発しており、CRISPR/Cas9で編集を施した細胞（CAR-T）で米国初の臨床試験を実施した。資金調達も順調に進んでおり、これまでに2億3,000万ドルに達している。

CAR-T細胞療法が大きな注目を集めるきっかけとなったのは、第二世代CAR-Tがヒト（患者）に対して優れた治療効果を示したとする報告である。治療薬開発においては、臨床的なコンセプト証明（PoC（Proof of Concept））が重要なメルクマールとなり、CAR-T細胞療法にとって適切な治療標的、対象疾患が示されたことが、企業価値を高め早期のIPO、高額な買収に寄与したと考えられる。創薬ベンチャーにとっては、臨床開発を実施して臨床的な早期PoCを取得するために数億から数十億円の資金調達が必要となる。

表3 細胞治療（CAR-T、CAR-NK）ベンチャー資金調達額（百万ドル）

	設立	シード	A	B	C	Venture Round	調達額 (IPO)	時価総額 (IPO)	時価総額 (2021.5)
Fate Therapeutics	2007		12 (2007)	66 (2009)		9.2 (2012)	40 (2013)	127	7,335
Kite Pharma	2009		35 (2011)				127 (2014)	625	M & A 11,900 Gilead (2017)
Juno Therapeutics	2013		176 (2013)	134 (2014)			264.6 (2014)	1,700	M & A 9,000 Celgene (2018)
Tmunity Therapeutics	2015	10 (2015)	135 (2018)	75 (2019)		10 (2016)			
Nkarta Therapeutics	2015		11 (2015)	114 (2019)					
Allogene Therapeutics	2017		411.8 (2018)				288 (2019)	2,100	3,970
Sana Biotechnology	2018	未公開 (2018)	700 (2020)				587.5 (2021)	6,400	3,575
LyellImmunopharma	2018				493 (2020)				
ArsenalBio	2019		85 (2019)						

※ Fate TherapeuticsはDebt Financingで2011年に\$1Mを調達

※ Kite PharmaはDebt Financingで2012年に\$250K、2014年に\$50Mを調達

※ Allogene TherapeuticsはConvertible Noteで2018年に\$120Mを調達

CAR-Tなど遺伝子改変免疫細胞療法を開発するベンチャー企業には、それぞれ改変に特徴を有するプラットフォーム型である一方、PoCが取れている標準療法で治療困難な再発あるいは難治性の血液がんを対象としたパイプラインを有するハイブリッド型と、固形がん治療を目指した次世代品開発を中心とするプラットフォーム型が認められる。特徴的な事例として、Kite Pharma社、Juno Therapeutics社の経営者らが、新たにAllogene Therapeutics社、Sana Biotechnology社、Lyell Immunopharma社を設立し、Series Aでも極めて大きな資金調達を達成していることが挙げられる。パイプラインを成功に導いたことで、次世代プラットフォーム技術の開発に乗り出す循環構造の好例である。

日本は、iPS細胞に代表される再生医療研究への巨額な研究開発を通してモダリティとしての細胞に関する基盤的知見、技術が蓄積している。また、免疫、幹細胞、疾患など細胞治療に関連する分野の基礎研究レベルに強みを有しているが、CAR-T細胞など遺伝子改変免疫細胞療法の開発では米国に先行を許している。

腫瘍免疫、遺伝子治療、細胞加工といった異なる分野の知識、技術を集結し、さらにトランスレーショナルリサーチを意識した研究開発がCAR-Tの成功を生んでいる。研究室、研究領域個々に強みを増すことに加え、分野融合的な研究開発を行うことがイノベーションには欠かせなくなっている。また、トランスレーショナルリサーチの担い手として、医療研究に従事するPhDやMD科学者を養成する環境整備を進めることも重要と考えられる。

参考資料

- 1) N Engl J Med. 2020;382 (6) :545-553
- 2) Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90 (2) :720-4. doi: 10.1073/pnas.90.2.720.
- 3) J Immunol. 1998;161 (6) :2791-7.
- 4) J Immunol. 2001;167 (11) :6123-31. doi: 10.4049/jimmunol.167.11.6123. Erratum in: J Immunol. 2004 Jul 1;173 (1) :695.
- 5) Blood. 2012;119 (17) :3940-50. doi: 10.1182/blood-2011-10-387969.
- 6) Blood. 2010;116 (20) :4099-102. doi: 10.1182/blood-2010-04-281931.
- 7) Blood. 2012;119 (12) :2709-20. doi: 10.1182/blood-2011-10-384388.
- 8) Nat Biotechnol. 2002;20 (1) :70-5. doi: 10.1038/nbt0102-70.
- 9) Sci Transl Med. 2013;5 (177) :177ra38. doi: 10.1126/scitranslmed.3005930.
- 10) Sci Transl Med. 2014;6 (224) :224ra25. doi: 10.1126/scitranslmed.3008226.
- 11) Blood. 2012;119 (17) :3940-50. doi: 10.1182/blood-2011-10-387969.
- 12) Leukemia. 2004;18 (4) :676-84. doi: 10.1038/sj.leu.2403302.
- 13) N Engl J Med. 2011;365 (8) :725-33. doi: 10.1056/NEJMoa1103849. Erratum in: N Engl J Med. 2016 Mar 10;374 (10) :998.
- 14) Sci Transl Med. 2011;3 (95) :95ra73. doi: 10.1126/scitranslmed.3002842.
- 15) Nature. 2018;559 (7714) :405-409. doi: 10.1038/s41586-018-0326-5.
- 16) Nat Biotechnol. 2018;36 (4) :346-351. doi: 10.1038/nbt.4086.

2.4 デジタルセラピューティクス (DTx)

デジタルセラピューティクス (DTx) とは、臨床試験から得られた科学的エビデンスに基づき、ソフトウェア・プログラムを使用して治療介入を行うものであり、スマートフォン等のアプリやVR用ソフトウェアなどの開発が進んでいる。エビデンスに基づき規制当局からの認可を受ける点で、いわゆる健康増進アプリなどとは異なる。慢性疾患や精神疾患など治療が長期化し治療プロセスに患者自身の継続的管理が必要な疾患と相性がよく、従来の医薬品・医療機器での管理や治療が困難であった疾患、患者に対する効果が期待されている。COVID-19パンデミックによる受診控えへの対処といった側面もあり、2020年に米国では統合失調症、うつ病、アルコール乱用に対する緊急使用許可も含めて7製品のDTxが上市された。



図 27 DTxを牽引する業界団体 Digital Therapeutics Allianceメンバー（2021年6月現在）

出典：Digital Therapeutics Alliance HP

米FDAから医療機器としての認可を得た世界初のDTx製品は、米国のベンチャー企業Welldoc社が開発した糖尿病患者を対象とした疾患自己管理支援のためのBluestarである。Welldoc社は、2005年にUniversity of Maryland School of Medicineの内分泌科医S. Cloughらが、携帯電話を利用して糖尿病患者の管理・支援をすることを目指して設立したベンチャー企業である。iPhoneが発売された2007年より前のことになる。米国糖尿病教育者協会と連携してその患者教育コンテンツをデジタル化して提供するほか、患者の血糖値データ、服薬、運動などを追跡して疾患管理を補助、治療を継続できるようアドバイスを与えることで糖尿病の自己管理を支援し、大規模な臨床試験で糖尿病治療薬と同等以上の効果を示した。2019年にはアステラス製薬がWelldoc社と戦略的提携契約を結び、契約一時金として1,500万ドルを支払い、さらに開発、商業化に応じたマイルストーン、売上げに応じたロイヤリティを支払う可能性がある。

米Propeller Health社は、University of Wisconsin-Madisonで喘息の疫学調査として吸入薬の服薬データを収集する研究を行っていたD. V. Sickleらによって、服薬データをもとに疾病の管理、改善のためのフィードバック、教育コンテンツの提供を企図して2010年に設立された。吸入薬デバイスに取り付けたセンサーとスマホアプリが連携し、吸入薬を服薬した日時、場所などを記録し、アプリでは、パーソナライズされたフィードバック、教育コンテンツなどを提供する。アプリと連動する吸引器用の付属デバイスからなるPropellerは、2012年にFDAから承認され、その後、Boehringer Ingelheim社、GlaxoSmithKline社、Novartis社、Orion社、AstraZeneca社と提携し、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の疾患管理デバイス領域で大きな存在感を示している。

米Akili Interactive Labs社のEndeavorRxは、2020年にゲームベースの治療用アプリとして世界初の薬事承認を米FDAから取得した。ゲームによって認知機能において重要な役割を果たす脳の前頭前野を活性化させる小児注意欠如・多動症（ADHD）治療用アプリである。Akili Interactive Labs社は、医薬品の研究開発を行うとともにアカデミアの有望なシーズをライセンスして起業するビジネスモデル実施している米PureTech Health社からの投資を得て、2011年に設立された。米University of California, San Francisco（UCSF）の認知神経科学者であるA. Gazzaleyの学術研究をベースにしており¹⁾、スイスUniversity of Genevaの認知神経科学者D. Bavelierもアドバイザーとして参画し、広く一般向けの脳トレーニングアプリとは一線を画している。米Amgen社、独Merck社、アイルランドShire社（現在は武田薬品工業）などが出資に加わっており、製薬企業からの注目を集めていることが分かる。2014年にはPfizer社とアルツハイマー病患者への適用に向けた開発を進める提携を結んだ。塩野義製薬は、2019年にADHD治療用アプリと自閉症スペクトラム治療用アプリを導入するライセンス契約を締結し、契約一時金2,000万ドル、開発進展や製品上市後の販売額などに応じてマイルストーンを最大で合計1億500万ドル、製品上市後の販売額

に応じたロイヤリティを支払う。また、塩野義製薬からAkili Interactive Labs社への出資も行われた。

Pear Therapeutics社は、医師、神経科学研究者からライフサイエンス系VCであるMPM Capital社でのベンチャー投資に転身したC. McCannによって2013年に設立された。アカデミアから有望な技術を導入しており、Dartmouth Collegeで開発された、行動療法におけるコミュニティ強化アプローチに基づくwebベースのインタラクティブなプログラムTherapeutic Education System²⁾を基に、薬物使用障害のDTxとしてreSETを開発、2017年にFDAから承認を得た。2018年にはオピオイド依存に対するreSET-Oも承認されている。2020年にはUniversity of Virginiaが開発した、インターネットを利用した完全自動化された不眠症に対する行動療法プログラムSleep Healthy Using the Internet (SHUTi)³⁾をベースとしたSomrystでも承認を得ている。8,000万ドルを調達した2020年のシリーズDラウンドは、ソフトバンク・ビジョン・ファンドが主導し、Novartis社も支援している。

スウェーデンSidekick Health社は、慢性疾患の治療に当たってきた2人の医師によって2014年に設立された。Harvard University、MIT Media Labと共同でゲーム化されたDTxおよびプログラムを開発し、糖尿病、潰瘍性大腸炎、禁煙など様々な疾患の予防、管理、治療に取り組んでいる。2019年に独Bayer社と抹消動脈疾患患者に対するデジタル服薬管理とライフスタイルの変容をもたらすプラットフォームの提供について戦略提携を結んだ。2020年には米Pfizer社と提携し、フィンランドの潰瘍性大腸炎、クローン病患者を対象とした健康管理、服薬遵守、教育情報提供などを実現するプラットフォームの開発を行っており、その後、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、乾癬性関節炎などにも展開する計画となっている。

米NightWare社は、イラク戦争からの帰還後に心的外傷後ストレス(PTSD)で生じる悪夢に苛まれる父親のために元米軍兵士の息子が開発したものを基に、シリコンバレーの起業家であるG. Hannahが2015年に設立した。Apple WatchやiPhoneに内蔵するアプリNightWareは、PTSD患者の悪夢による睡眠障害を軽減するデバイスとして2020年にFDAから承認を得ている。70名のPTSD患者を対象とした30日間のランダム化比較試験により、目を覚まさせない程度の振動を送るNightWareが、プラセボ(振動しないアプリ)に比して優位に睡眠を改善することが示された。

日本では、2020年にCureApp社のニコチン依存症治療アプリがアジア初の薬事承認を取得した。保険適用を受けたことで、国内でも治療アプリを用いたデジタル療法の提供が始まっている。CureApp社は、前述のBluestarに触発された医師である佐竹と医師でありエンジニアでもある鈴木によって2014年に設立された。ニコチン依存症治療アプリに続き、高血圧、非アルコール性脂肪肝炎、アルコール依存症、がん患者支援に向けた治療アプリの研究開発が進められている。また、民間法人向けのモバイルヘルスプログラムの提供も開始している。



図 28 上市されているDTxの例

出典: Welldoc社HP、Akili Interactive社HP、CureApp社、NPJ Digit Med. 2020 Mar 12;3:35. doi: 10.1038/s41746-020-0243-5.

表 4 デジタルセラピューティクス (DTx) ベンチャー資金調達額 (百万ドル)

	設立	シード	A	B	C	D	Venture Round	調達額 (IPO)	時価総額 (IPO)	時価総額 (2021.5)
Welldoc	2005	0.197 (2009)	20 (2014)	29.5 (2015)			5.2 (2013)			
Propeller Health	2007		5 (2013)	14.5 (2014)	21.5 (2016)	20 (2018)	7 (2013)			M & A 225 ResMed (2019)
Akili Interactive Labs	2011		8.5 (2012)	72.9 (2016)	68 (2018)					
Pear Therapeutics	2013	非公開 (2015)	20 (2016)	50 (2018)	64 (2019)	100 (2020)				
SidekickHealth	2014	10.6 (2015)	20 (2020)							
NightWare	2015	0.1 (2021)					0.305 (2019)			

※ WelldocはDebt Financingで2015年に\$225Kを調達

※ Propeller HealthはDebt Financingで2012年に\$1.9Mを調達

※ ISK122.04/\$換算

DTxは、新たな治療モダリティとして開発が進んでおり、製薬・医療機器企業とDTxベンダー（ベンチャー企業）との協業（水平分業）が進んでいる。製薬企業は重点領域を補完するモダリティとして、DTxベンダーは技術を活用する新たな市場として、双方のニーズが合致しており、開発は活性化している。既に製品を上市しているDTxベンチャーの資金調達は、製薬・バイオ産業の他の技術領域に比して規模が小さく、低コストで治療モダリティを市場に投入可能であることを示している。一方、上市製品を有しながらもDTxベンチャー企業が、IPOや大手製薬企業によるM&Aなど耳目を集めるExitを果たした例は今のところほとんどない。臨床試験の要否、承認に必要なエビデンスレベル、上市後の価格に対する予見性など、まだ不明確な要素があり、ビジネスとしてリスクが高いと捉えられている可能性がある。

DTxを含む様々なデジタルヘルステクノロジーの開発促進に向けた環境整備としては、2020年9月、FDAが医療機器部門 Central for Devices and Radiological Health に Digital Health Center of Excellence が設立されている。日本では、2020年11月に厚生労働省から「プログラム医療機器実用化促進パッケージ戦略」、2021年3月には新たな「プログラムの医療機器該当性に関するガイドライン」が公表されており、参入企業の事業戦略立案における不透明性は解消されていくことが期待される。承認審査制度についても、FDAは2017年に策定した「Digital Health Innovation Action Plan」の一環として、プログラムなどは随時アップデートされること前提に製品自体ではなく開発企業の品質・リスク管理などの透明性、卓越性を評価して事前承認を与えることで承認申請を簡素化、審査を効率化する「Precertification Program (Pre-Cert)」の試行検証を進めている。日本でも、改良が見込まれている医療機器について、変更計画を審査の過程で確認し、計画された範囲の中で迅速な承認事項の一部変更を認めることにより、継続した改良を可能とする承認審査制度「IDATEN (Improvement Design within Approval for Timely Evaluation and Notice)」が2019年に導入された。

環境・制度整備が進みDTxへの参入障壁は低下していくと考えられる。今後、行動変容に依拠する事例に加え、DTxによる直接的な治療効果を示す製品の研究開発が進むことで、本領域はさらにプレゼンスを高めることが期待される。

企業	製品・開発品	適応症	研究開発・販売提携
Welldoc	Bluestar	糖尿病	アステラス製薬、Eli Lilly
Propeller Health	Propeller	喘息、慢性閉塞性肺疾患	Boehringer Ingelheim、GlaxoSmithKline、Novartis、他
	Endeavor	注意欠如・多動症	塩野義製薬
Akili Interactive Labs	AKL-T02	自閉症スペクトラム障害	塩野義製薬
	AKL-T03	大うつ病性障害	
	reSET	物質使用（薬物乱用）障害	
Pear Therapeutics	reSET-O	オピオイド使用障害	
	Somryst	不眠症	
Sidekick Health		抹消動脈疾患、潰瘍性大腸炎・クローン病、他	Bayer、Pfizer
NightWare	NightWare	PTSD睡眠障害	
Click Therapeutics	CT-152	大うつ病性障害	大塚製薬
HARMAN		自閉症スペクトラム障害	Roche
	Diabeo	糖尿病	Sanofi
VOLUNTIS	Theraxium Oncology	がん患者支援治療	AstraZeneca、Novartis、Bristol-Myers Squibb、イーザイ
	CureApp SC	ニコチン依存症	
CureApp		がん患者支援治療	第一三共
Save Medical		2型糖尿病	大日本住友製薬
田辺三菱製薬	MTD-810	うつ病	DTアクシス
MICIN		糖尿病	テルモ
ジョリーグッド		うつ病	帝人ファーマ

図29 DTxの製品・開発品および製薬企業との提携事例

参考資料

- 1) Nature. 2013;501 (7465) :97-101. doi: 10.1038/nature12486.
- 2) Exp Clin Psychopharmacol. 2008;16 (2) :132-43. doi: 10.1037/1064-1297.16.2.132.
- 3) E J Appl Psychol. 2008;4 (2) :32-42. doi: 10.7790/ejap.v4i2.133.

2.5 リキッドバイオプシー

従来はある疾患に対し、画一的な治療、予防等の処置がとられていたが、患者によって薬の効果や副作用に違いがあることがわかってきた。また、ゲノムや血液等中の分子の動態により、様々な疾患が早期に発見でき

る可能性についての研究成果が相次いでいる。

1960年代には Carcinoembryonic antigen (CEA) や Alpha-fetoprotein (AFP) などが発見され、その後、モノクローナル抗体の作製技術などによって腫瘍マーカーの開発は加速し、現在では保険適用となっているものだけでも約 40 種類の腫瘍マーカーがある。これらは基本的に一疾患を一遺伝子・分子の関連で診断するものである。

一方で、例えば、がんを例にとってみると、1990年代に入り、がんは複数の遺伝子異常が蓄積して発生し進展することが明らかになってきた。診断と治療の分子標的を同定するという研究が盛んに行われてきた。2000年代のアレイ技術の活用から、2010年代は次世代シーケンサーを活用した疾患研究に移行してきた。2010年代後半には次世代シーケンサーなど解析技術のハイスループット化、解析コストの低下が進んできたことにより社会実装に向けた研究開発が加速した。その結果、2018年、遺伝子検査によるがん診断が米国のメディケア（高齢者向け公的医療保険制度）の対象になり始めたことで、がんの標準的な治療法として可能性が出てきた。現在はプレジジョンメディシン（精密医療）が主流になり、「個別化医療」が一般化していく過程にある。その象徴であるゲノム医療は、ゲノムの情報から複数の遺伝子変化を同時に検出することで、個々の患者の特性に応じた最適ながん治療の機会を提供するものである。薬物療法の有効性、確定診断および予後予測に係る既知の遺伝子を含む、遺伝子変異、欠失、挿入、遺伝子融合、コピー数異常等の情報を次世代シーケンサーを用いた解析から一度に明らかにする。NGS解析用ライブラリー調製キット、解析プログラム、NGSを組み合わせたシステムからなる。ゲノム医療の進展が最も顕著であるのはがん領域であるが、検体には手術や生検で採取されたがん組織を用いるのが一般的である。

リキッドバイオプシーは、低侵襲または非侵襲的に採取した血液や体液中の生体由来バイオマーカー（細胞、核酸など）による診断・検査である。リキッドバイオプシーという言葉が広く浸透する契機となったのは、血液中を循環するがん細胞もしくはがん細胞に由来する核酸を検出し、単にがんの有無を見分けるだけでなく、がん細胞の遺伝情報を含む性質も捉えることが可能であることが示されたことである。高精度・高感度、安価な診断・検査の実現に高いニーズがある。マイクロ流体チップ、フローサイトメーター、NGS、dPCR、DNAチップなど解析機器と解析プログラムで構成される。

リキッドバイオプシーに用いられる生体由来バイオマーカーとしては、血液や尿中の細胞、核酸が代表的なものであり、現状がんでは、主に血液中の腫瘍検体を解析することで、組織生検の侵襲性、時間的・空間的不均一性の問題を回避している。例えば、CTC (Circulating tumor cells) は、転移性乳がん、転移性前立腺がん、転移性大腸がんなどで予後予測の臨床検査としてFDA承認を得ている。ctDNA (circulating tumor DNA) では、特定の遺伝子を対象としたPCRベースと、がんゲノムプロファイリング検査を目的としたNGSベースのアッセイが存在している他、miRNA (micro-RNA)、エクソソーム、TEP (Tumor-educated platelets) のバイオマーカーとしての可能性検証が進んでいる。

ゲノム医療が固形腫瘍部のみならず、血液からサンプリングする場合は、リキッドバイオプシーでもある。小児がん、原発不明がん、血液がん等においても研究では同等の成果が得られている。

これらの領域は2019年頃から実用化がスタートしている。米国では2020年8月にGuardant360 CDx (Guardant Health社) 及び FoundationOne Liquid CDx (Foundation Medicine社) が血漿検体を用いた ctDNA における遺伝子異常を検出するコンパニオン診断薬および包括的ゲノムプロファイリング検査 (Comprehensive Genome Profile (CGP)) 機能を有する検査として承認された。その後全ての固形癌の遺伝子検査が保険適用となった。

投資が拡大しているが、世界を牽引するのはベンチャー企業となっている。

ここでは主に現在進行中の核酸を用いたリキッドバイオプシーのスタートアップを取り上げたい。

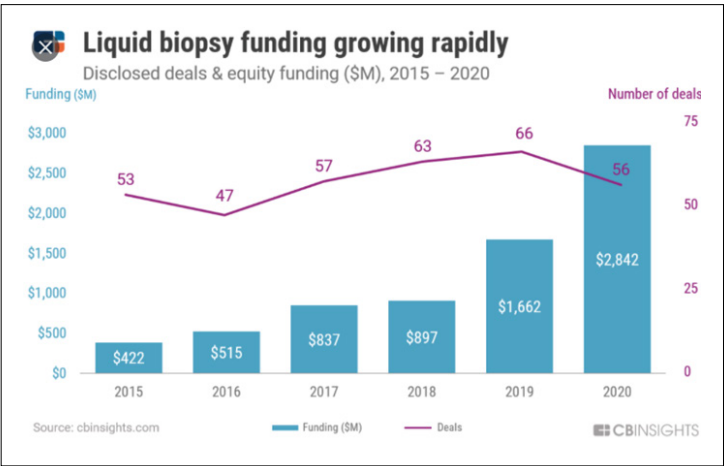


図 30 リキッドバイオプシーの投資
出典：CB Insights

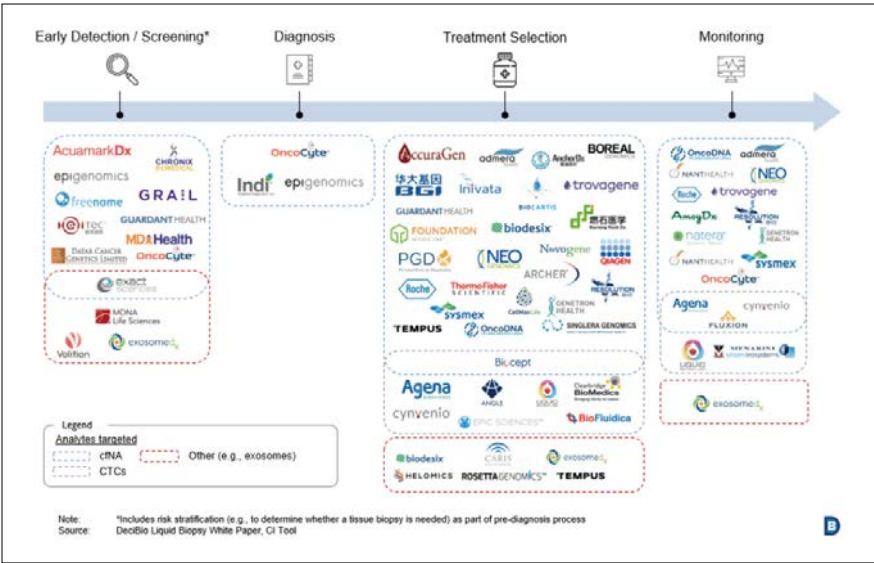


図 31 がんリキッドバイオプシーのステークホルダー
出典：DeciBio

Foundation Medicine（2009年設立、ボストン）は、2007年ブロード研究所の研究者が、DNA 変異の大規模パネルテストの方法を詳述した論文を発表に端を発し、2012年に腫瘍組織検体から抽出したゲノム DNA の遺伝子変異情報を解析する FoundationOne と呼ばれる商用アッセイ（テスト）をリリース。最初のプログラムは、2011年にノバルティスで試験運用され、2018年までに同社は30を超えるパートナーシップを締結、エーザイ、Pfizer社、Novartis社などほとんど全てのビッグファーマやベンチャー企業が FoundationOne を活用して治験を始めている。リキッドバイオプシーとしては、2015年に Roche 社に買収されたスタンフォード大学からのスピンアウトベンチャー CAPP Medical 社が有していた分子バーコード法とエラー抑制法を併用する Cancer Personalized Profiling by deep Sequencing (CAPP-seq) によって ctDNA の検出感度を高め、FoundationOne Liquid を製品化した。2013年8月に新規株式公開（IPO）。2018年6月、ロシュに買収された。

ロシュグループは、癌創薬分野のプラットフォーマーとなるべく、癌遺伝子パネル・治療成績とリアルワールドのカルテ情報を統合したデータベースを構築することによって、癌新薬開発に不可欠なインフラ整備を推進している。2018年、FoundationOne を買収すると機を同じくして、米国の医療機関からがんに特化したカルテ情報と医療費情報を集め解析を行う米 flatiron Health 社（2012年設立）も買収している。

Guardant Health（2012年設立、カリフォルニア州）は、ゲノミクス、次世代シーケンサーなどを手がけてきたHelmy Eltoukhy等によって、AIとビッグデータアプローチを使用して癌の検出と治療の新しいフロンティアを開拓するとして創設された。がん患者の血流に放出される低レベルの循環腫瘍DNA（ctDNA）フラグメントを検出および監視する新しい方法を開発したことがきっかけとなっている。2014年米国でサービス開始。2015年に、Guardant360を発売した。2015年がんデータ解析ソフトを手がけるFlatiron Health社と提携した。

23andMe（カリフォルニア州）は、2006年4月設立の個人向け遺伝子検査ビジネス企業である。2010年、FDAは、23andMeを含む遺伝子検査会社に、遺伝子検査は医療機器と見なされ、それらを販売するには連邦政府の承認が必要であることを通知。2013年、23andMeの遺伝子検査は消費者にとって危険である可能性があり、FDAの承認が必要であると判断され、販売停止を命じられた。こうした新しいビジネスにつきものの障害を乗り越え、2017年、FDAは23andMeに対して、遅発性アルツハイマー病やパーキンソン病など、10件の疾患の発症リスクを個人に直接伝えることを認めた。

2018年、GSKは23andMeにおよそ3億ドル（約332億円）を出資。新薬の開発コストと利益はいずれも折半される契約となっている。米Genentechや米国老化研究所（NIA）が42万5000人のデータを使って発表したパーキンソン病に関する論文では、75%以上のデータが23andMeによって取得されたものとなるなど、23andMeのビジネスモデルは個人向け遺伝子解析サービスとしてのB2Cモデルと、製薬企業に対する研究開発支援を行うB2Bモデルの両者である。

GRAIL社（カリフォルニア州）は、2015年Illuminaからカーブアウトして設立され、2020年、英National Health Service（NHS）と提携し、多種のがんを早期に検出するGRAIL社の血液検査「Galleri」を2021年から英国で使用できるようにすると発表している。無細胞核酸（cfDNA）大規模な臨床データセットとシーケンスデータセットをバイオインフォマティクスと機械学習アルゴリズムにフィードして、背景の生物学的ノイズの海から真の侵襲性癌信号を高精度で区別。米国で行われた検証的試験では、Galleriの早期バージョンにより、1回の採血で50種を超えるがんが検出され、疑陽性率は1%未満と低かった。2020年、Illuminaが買収を発表した（現在審査中）。

Freenome（2014年設立、サンフランシスコ）は、マルチオミクスアプローチに依存しており、ゲノミクスとプロテオミクスを使用して、癌によって放出されたDNAだけでなく、癌を示す血液中のRNAやタンパク質も調べる。また、がんごとのアプローチを採用している。結腸直腸癌の血液検査の進行中の臨床試験に14,000人を登録している。

Thrive Early Detection社（2018年設立、ボストン）は、遺伝的変異と蛋白質マーカーを指標とするCancerSEEK（ジョンズホプキンス大学の研究者によって開発）は、10種類の異なるがんの検出において有用で、偽陽性率は非常に低いことが示されている。検討された10種類のうちの7種類は、現時点ではスクリーニングのガイドラインが無いタイプのがんだという。

Exact Sciences社（1995年設立）は、2020年、Thrive Earlier Detection社を最大21億5000万ドルで買収すると発表。Exact社は、がん患者が経験する様々な段階、スクリーニング、治療の選択、残存病変の検出、再発の監視などのそれぞれの過程において、検査を提供するための技術的な基礎を保有している。DNAメチル化分析における新たな基準の設定に取り組んでいる、英Base Genomics社（2018年、オックスフォード大学発）の買収も公表した。

表5 リキッドバイオプシーベンチャー資金調達額（百万ドル）

	設立	シード	A	B	C	D	E	F	G	Venture Round	調達額 (IPO)	時価総額 (IPO)	時価総額 (2021.5)
23andMe	2006		9 (2007)	27.8 (2009)	31 (2010)	58 (2012)	115 (2015)	550 (2017)	82.5 (2020)		SPAC (2021)		
Foundation Medicine	2009	7 (2010)	33.5 (2011)	56 (2012)							106 (2013)	486	M & A 2,400 Roche (2018)
Guardant Health	2011		10 (2014)	30 (2014)	50 (2015)	100 (2016)	360 (2017)			未公開 (2018)	237.5 (2018)	1,600	12,154
Freenome	2014	5.5 (2014)	72 (2017)	160 (2019)	270 (2020)								
GRAIL	2015		100 (2016)	1200 (2017)	300 (2018)	390 (2020)							M & A 8,000 Illumina (2020)
Thrive Earlier Detection	2018		110 (2019)	257 (2020)									M & A 2,150 Exact Sciences (2020)

※23andMeはCB insightsを参照

※23andMeはSecondary Marketを2017年と2019年に実施

※Guardant HealthはConvertible Noteを2012年に、Secondary Marketを2018年に実施

ここ数年、これらの研究に巨額の資金が流れ込んでいる。投資が拡大しているがプレーヤーはほぼベンチャー企業である。Grailが、大規模な臨床試験のために製薬会社やアマゾンから9億ドルを調達。Guardant Healthの最新のラウンドは、ソフトバンクグループを中心に行われた。シリーズAの資金調達は近年になるにつれ額が大きくなっている。

この節で挙げた企業は、次世代シーケンサーなど解析技術のハイスループット化、解析コストの低下が進んできたことにより登場した新しいビジネスを手がけている。バイオマーカーは、従来の一遺伝子（分子）・一表現型から、生体分子群の特徴をAI・機械学習を用いてパターンで識別する方向になってきており、ビジネスモデルおよびデータ収集の仕組みが重要となる。遺伝子パネル検査等で、世界中の患者の変異等情報を収集することでプラットフォーマーとなりうることが特徴である。コンパニオン診断（スクリーニング）的な使用から疾患の早期発見や予後のモニタリングなど活用の幅は広がる見込みである。がん以外への疾患へも広がっていくと期待されている。

日本においても、ゲノム医療においては、シスメックスが国立がん研究センターと共同で「OncoGuide NCC オンコパネルシステム」を開発し、承認を得ている。また、リキッドバイオプシーには、NEDO、AMEDで実施された「体液中マイクロRNA測定技術基盤開発」から、東芝、東レの大手企業が参入している他、Craif（名古屋大学）、テオリサイエンス等の大学発スタートアップが誕生している。

技術の課題としては、現在はPCRおよびNGSベースでコストと時間を要することから簡易な検出方法などが期待されている。リキッドバイオプシーはmiRNA等のバイオマーカーの生物学的意味の理解といった基礎研究要素に加え、各疾患との因果の解明、感度や特異度の向上が挙げられる。

2.6 AI医療機器

2010年以降の第3次人工知能ブームの契機となった深層学習が画像解析に優れていることもあり、AIの応用は画像データが先鞭を付けた。ライフサイエンス・臨床医学分野では、学習に使用できる画像の多さ、および医療現場の効率化のニーズから、胸部X線写真、CT・MRI画像や網膜画像などの医用画像解析の分野で積極的にAI技術が導入されており、成果も出始めている。米国FDAでは、Arterys社が開発した深層学習を利用するソフトウェアが、AIを利用した医療機器として初めて2017年に承認されたのを皮切りに、既に130を超えるAIを搭載した医療機器（SaMD：Software as a Medical Deviceも含む）が承認されている¹⁾（2021年4月現在）。2018年には、専門医なしで診断可能な自律型AIアルゴリズムが初めてFDAに承認された。日本でも、AIによる診断補助として国内で始めて薬事承認を受けたAI内視鏡画像診断支援ソフトウェア「EndoBRAIN®」を、2019年2月よりオリンパスが販売するなど、大腸内視鏡検査や脳MRI検査などにおいて10以上の機器・アルゴリズムが承認されている。ロボット支援手術や放射線治療計画など、治療用機器においてもAIが使われるケースが出てきているが、今のところ画像を中心とした診断機器における活用が多い。

AIによる診断補助は、基本的には医療現場における既存ワークフローの効率化・標準化をもたらすものであり、スタートアップだけでなく診断機器メーカーも既存事業の延長として取り組んでいる。一方で、デジタル化した小型・リーズナブルな機器に計測・診断の補助を行なうAIを組み込むことで、これまでは専門医や検査技師の不足により診断機器の導入が難しかったベッドサイドやかかりつけ病院など、使用場面の拡大をもたらすような革新的な医療機器が、スタートアップによって開発されている。さらに、オンライン診療などの

デバイス or アルゴリズム	企業	簡単な説明	アルゴリズム	承認年月	医療分野
Arterys Cardio DL	Arterys	MRIから心血管画像を解析するソフトウェア	深層学習	2016 11	放射線科/循環器内科
EnsoSleep	EnsoData	睡眠障害の診断	自動化アルゴリズム	2017 03	神経科
Arterys Oncology DL	Arterys	医療診断アプリケーション	深層学習	2017 11	放射線科/腫瘍科
IDx	IDx	糖尿病網膜症の検出	AI	2018 01	眼科
ContaCT	Viz.AI	CTによる脳卒中の検出	AI	2018 02	放射線科/神経科
OsteoDetect	Imagen Technologies	レントゲンによる手首骨折診断	深層学習	2018 02	放射線科/救急
Guardian Connect System	Medtronic	血糖値変化の予測	AI	2018 03	内分泌科
EchoMD Automated Ejection Fraction Software	Bay Labs	心エコー図解析	機械学習	2018 05	放射線科/循環器内科
DreaMed	DreaMed Diabetes	1型糖尿病管理	AI	2018 06	内分泌科
BriefCase	Aidoc Medical	救急患者のトリアージと診断	深層学習	2018 07	放射線科/救急
ProFound™ AI Software V2.1	iCAD	マンモグラフィによる乳房密度	深層学習	2018 07	放射線科/腫瘍科
SubtlePET	Subtle Medical	放射線画像処理ソフト	深層学習ベース	2018 08	放射線科
Arterys MICA	Arterys Inc.	CT・MRIでの肝がん・肺がん診断	AI	2018 09	放射線科/腫瘍科
AI-ECG Platform	Shenzhen Carewell Electronics	心電図解析サポート	AI-ECG (心電図)	2018 09	循環器内科
AccipioRx	MaxQ-AI	急性頭蓋内出血トリアージアルゴリズム	AI	2018 10	放射線科/神経科
Icobrain	icometrix NV	MRI脳解析	機械学習 & 深層学習	2018 10	放射線科/神経科
FerriSmart Analysis System	Resonance Health Analysis Service	肝臓鉄分濃度を測定	AI	2018 11	内科
cmTriage	CureMetrix	マンモグラムのワークフロー	AI	2019 03	放射線科/腫瘍科
Deep Learning Image Reconstruction	GE Medical Systems	CT画像再構成	深層学習	2019 04	放射線学
HealthPNX	Zebra Medical Vision	胸部レントゲン評価 (気胸)	AI	2019 05	放射線科/救急
Advanced Intelligent Clear-IQ Engine (AIICE)	Canon Medical Systems Corp.	ノイズ低減アルゴリズム	深層畳み込みニューラルネットワーク	2019 06	放射線科
SubtleMR	Subtle Medical	放射線画像処理ソフト	畳み込みニューラルネットワーク	2019 7	放射線科
AI-Rad Companion (Pulmonary)	Siemens Medical Solutions USA	CT画像再構成 - 肺	深層学習	2019 07	放射線科
Critical Care Suite	GE Medical Systems	胸部レントゲン評価 (気胸)	AI	2019 08	放射線科/救急
AI-Rad Companion (Cardiovascular)	Siemens Medical Solutions USA	CT画像再構成 - 心臓血管	深層学習	2019 09	放射線科
EchoGo Core	Ultrasonics	循環器機能の定量化とレポート	機械学習ベース	2019 11	循環器内科/放射線科
TransparaTM	Screenpoint Medical	マンモグラムのワークフロー	機械学習の構成要素	2019 12	放射線科/腫瘍科
QuantX	Quantitative Insights	癌が疑われる病変の放射線診断ソフト	AI	2020 01	放射線科/腫瘍科
Eko Analysis Software	Eko Devices	心臓モニター	人工ニューラルネットワーク	2020 01	循環器内科

図 32 FDA 認可済み AI/ML ベース医療機器・アルゴリズムの例

文献 2) を基に CRDS 制作

消費者向けデジタルヘルスサービスに対しても、自然言語処理を始めとしたAIが適用されてきており、スタートアップに加え、個人データにアクセスするためのプラットフォームを有するテック企業も開発を行なう。例えば、2021年5月に、個人のスマートフォンで取得した患部写真と質問から、AIによって疑われる皮膚疾患をリストアップするアプリをGoogle社が開発したことを発表した。

なお、CB Insightsが2019年よりAIを活用した有望なスタートアップを100社選んでいるが、今回取り上げたスタートアップのうち、2019年にはArterys社、Digital Diagnostics社、Butterfly Network社、Paige社、2020年にはButterfly Network社とPaige社が選ばれている。

初めてFDAで承認を受けたAI医療機器を開発したArterys社は、スタンフォード大学の医学部や工学部の学生ら4名が共同で2007年に立ち上げた。医学部学生も、学部では工学部に所属し数学やバイオインフォマティクスといった医学以外のバックグラウンドがあった。

最初は、心臓のMRI画像から血流の定量解析を行ない、心臓に欠陥のある小児の手術の要否判断をサポートするクラウドコンピューティングサービスを開発した。その後、深層学習によりMRI画像から心室のサイズを自動定量化するアルゴリズムを開発し、2017年に臨床で深層学習を用いる医療機器として初めてのFDA承認を受け、クラウドサービスとして提供開始した。その後、同じく深層学習によりCT・MRI画像から肺がん・肝臓がんの診断補助を行なうアルゴリズムも2018年に承認を得ている。

診断補助のアルゴリズムを開発する他、Arterys MICAというAIによる医用画像解析のクラウドベースプラットフォームを展開しており、承認を受けた各アルゴリズムはArterys MICA上で利用可能である。Marketplaceでは、サードパーティーが開発したAIアルゴリズム（承認済・未承認含む）も登録・利用可能であり、COVID-19関係では、平安保険社が開発したアルゴリズムやNVIDIA社とNIHが共同開発したアルゴリズム（共に未承認）も登録されている。

自律型AI診断アルゴリズムとして初めてFDA承認されたプログラム医療機器を開発したDigital Diagnostics社（IDx Technologiesより社名変更）は、アイオワ大学の眼科教授であるM. D. Abramoffにより2010年に創業した。AbramoffはMDとPhD両方保持する計算科学者でもあり、1989-90年には理研のポスドクとしてニューラルネットワークの研究を行っていた。その後眼科医となるが、眼科の臨床現場において糖尿病の前兆が眼底検査で見過ごされていることに気づき、AIを用いた画像診断の研究を長年行っていた。

研究成果に基づいて、トプコンの眼底カメラTRC-NW400で撮影した画像から、軽度以上の糖尿病の診断をクラウド上で行なうソフトウェアIDx-DRを開発した。IDx-DRはFDAのBreakthrough Deviceに選ばれ、2018年4月に画像や結果の解釈に医師が不要な自律型AI診断アルゴリズムとして初めてFDAの承認を受けた。同10月には、米国で販売するIDx-DRの対応機種としてTRC-NW400を独占的に採用する旨の戦略的提携を、トプコンと結んだ。

IDx-DRは、眼科専門医の置き換えではなく、プライマリケアでの利用を想定している。全世界で4億人以上いると言われる糖尿病患者に対し、数が少なくアクセスの制限される眼科医の代わりに糖尿病診断のスクリーニングを行なうことで、糖尿病が見逃され失明に至ってしまうケースを減らすことを意図している。IDx-DRは、眼底画像から糖尿病の兆候となる特徴を発見すると眼科専門医にかかることを推奨し、それを受けた眼科医は、血圧や血糖値などの他の指標と総合した上で確定診断や他の病気に羅漢していないかどうかの確認を行なう。患者にとっては未受診のまま失明するリスクが少なくなる一方、眼科医にとってはより注意して診るべき患者だけを対応すればよくなるため、両者にとってメリットがある。こうした特徴から、医療機関だけでなくスーパーマーケットに設置されたケースもある。

2020年には、皮膚の3Dイメージングシステムを開発する3Derm Systemsを買収し、IDx-DRと同様、自律診断の開発を目指している。

Paige社は、がん研究で世界的に有名なMemorial Sloan Kettering（MSK）Cancer Centerから2018年にスピノフしたスタートアップで、光学顕微鏡で取得した病理画像の診断補助を行なうAIを開発する。

MSKでは2015年より、保管する病理スライド全体のデジタル画像化（Whole Slide Imaging：WSI）を開始し、100万枚を超える病理画像を収集した。これらを匿名化した膨大な学習データに対して、創業者であるT. Fuchsらが開発した深層学習をベースとした病理解析に関する独自の知的財産を活用して、病理標本からがんの診断や治療法選択の補助を行なうAIツールの開発を行なっている。2019年には、AIを用いたがん病理診断として初めて、FDAのBreakthrough Deviceに選ばれた。

各社が販売するWSIスキャナの画像が閲覧できるビューアーFullFocusと前立腺がんを検出するPaige Prostateが2019年に、乳がんが疑われる部分を検出するPaige Breastと前立腺がんの悪性度（グリーソン分類）とサイズを定量化するPaige Prostate Grading & Quantificationが2020年に、それぞれ欧州のCEマークを取得した。2020年にはFullFocusがFDA承認を受けた。

体外診断用の医療機器として承認されたWSIスキャナを販売するRoyal Philips社やLeica社と戦略的提携を結んでいる。

エルピクセルは、日本で承認済のAIによる診断補助プログラムを開発した企業のうち、数少ないスタートアップである。東京大学発スタートアップで、2014年に細胞の画像解析を行っていた研究室のメンバーにより共同で設立された。バイオイメーシングの画像解析技術に強みを持ち、最初にライフサイエンス研究向けの画像解析ソフトを開発した。その後、AIも活用した医療診断支援技術の開発も行ない、2019年に脳MRI画像から脳動脈瘤の疑いがある部分を検出する「EIRL Brain Aneurysm」、2020年に胸部X線画像から肺結節の疑いがある候補域を検出する「EIRL Chest Nodule」が、プログラム医療機器として薬事承認された。エムスリー社とNOBORI社が手がける医用画像診断支援AIプラットフォームや、アルム社の提供するAI診断サポートソリューション上でサービス提供を行なう。医用画像での経験を活かし、研究者向けにAIを活用したクラウド型画像解析プラットフォームIMACELも提供する他、アステラスや第一三共などの製薬企業とも共同研究を行なう。

2018年にオリンパス、富士フイルム、サイバーダインなどから約30億円の出資を受ける。2020年6月に元取締役による約30億円の巨額横領が発覚したが、技術力の高さへの評価は変わらないとのことから管理体制強化などを条件にサイバーダインなどから10億円の追加出資を受けた。

デジタル化した小型・リーズナブルな機器と計測・診断の補助を行なうAIを組み合わせた製品を開発するスタートアップとして、Butterfly Network社とSight Diagnostic社を紹介する。

Butterfly Network社は、安価で利用しやすい超音波検査の実現によりアンメットニーズに応えることを目指し、半導体ベースのNGSを開発したion torrentなど立ち上げたシリアルアントレプレナーJ. Rothbergが2011年に創業した。2018年に、スマートフォン駆動で価格が約2,000米ドルのハンディ超音波診断プローブiQを販売開始し、その改良版であるiQ+を2020年に発表した。

スタンフォード大学Khuri-Yakubの研究成果をベースにして、マイクロトランスデューサー9,000個を半導体チップ1枚の上にCMOSプロセスで実装。小型化と価格低下が可能となった。また、従来の圧電素子と比較して幅広い振動帯域を持つため、超音波の発生と検出をチップ1枚で行ない、様々なモードの超音波が発生可能なため、1つのプローブを全身の観察に使用できるというメリットを有する。改良版iQ+からは、台湾のTSMC社がチップ製造を担うことで、大量供給が可能となった。

従来の超音波診断機器と異なり、ベッドサイドでの利用を想定し、画像はクラウドで保管する。また、専門医以外の使用を想定していることから、イメージングと画像診断の補助を行なうためのAI開発を行なっている。今後のさらなる用途拡大を狙い、在宅ケア向けの貼り付けパッチ型プローブを開発中である。

2021年2月には、SPACであるLongview Acquisition社との合併によりNASDAQ上場を果たした。

Sight Diagnostics社は、2011年にイスラエルのテルアビブで創業した、血液診断機器を開発するスタートアップである。共同創業者のD. Levnerはハーバード大学・Wyss InstituteでAIを研究、Y. Pollakは、自動運転技術を開発し後にIntelに買収されたMobileyeでマシンビジョンの開発に従事していた。彼らの経験を基に、高解像度の顕微鏡と機械学習を組み合わせ、血中のバイオマーカーを計量・解析する技術を開発し、その技術をマラリア検出に適用して、2滴の血液でラボ並の精度の全血球計算（CBC：Complete Blood Count）を10分以内に行うことができるPOCTデバイスのSight OLOを開発した。Sight OLOは、2018年に欧州CEマーク取得、2019年にFDA承認を受け、現在、発展途上国を含む20を超える国で販売されている。引き続き、画像とAIを活用することで、マラリア以外の診断にもアプリケーションを広げるべく開発を続けている。例えばCOVID-19では医療機関と提携してCBCで病状を把握する取り組みを行っており、こうした取り組みは2020年のシリーズD調達にも好影響を与えたと考えられる。

2019年のシリーズC（2,780万ドル）はリードインベスターであるイスラエルのVCに加え、海外の機関からも出資を受けており、2020年のシリーズD（7,100万ドル）では、米国のVCがリードインベスターとなっている。

消費者向けのサービスを行なうスタートアップとして、2013年にロンドンで創業したBabylon health社を紹介する。創業者のA. Parsaは、英国内で民間の医療機関を運営するCircleを創業しIPOに導いたリアルアントレプレナーである。

Babylon health社は英国国民保健サービス（NHS）内のかかりつけ医に年中無休でアクセス可能なスマホアプリ「GP at hand」を展開する。アプリの機能の1つ「Healthcheck」は、患者の回答した病歴・個人のライフスタイルを医療データベースと照らし合わせ、AIによる健康レポートと考察を提供する。このアプリが、医学的アドバイスは可能だが診断は意図しないクラスIの医療機器（一般医療機器）として申請・承認されているのに対して、AIによる「アドバイス」が診断と受け取られかねないとのことで、2017年ごろに英国内で安全性の懸念とかかりつけ医からの反発を招いた。そのため、一旦海外展開に重点を置くことになった。2018年には、サウジアラビア内でのサービス提供について同国保健省と契約を締結し、これが、翌年のサウジアラビアのパブリック投資ファンドを筆頭とした5億5,000万ドルのシリーズC調達につながったと考えられる。同じく2018年にはアジア展開を目的として、チャットアプリWeChat内でのアプリ展開に関するTencentとの提携を発表（出資額は非公開）したものの、2021年に解消した。

COVID-19によるロックダウンを契機に、英国を中心としてユーザーが大幅に増加し、2021年には売上3億ドルを見込む。現在、米国でのユーザー拡大に力を入れており、2021年6月には、SPACであるAlkuri Global Acquisition社との合併によるNASDAQ上場に関する契約を交わしたと発表された。

表6 AI医療機器ベンチャー資金調達額（百万ドル）

	設立	シード	A	B	C	D	Venture Round	調達額 (IPO)	時価総額 (IPO)	時価総額 (2021.5)
Arterys	2007	1.7 (2013)	12 (2015)	30 (2017)	28 (2020)		未公開 (2014)			
Digital Diagnostics (IDx)	2010		32.6 (2018)				19.6 (2011)			
Butterfly Network	2011	非公開 (2011)				250 (2018)	100 (2014)	SPAC 584 (2020)	SPAC 1,500	2,131
Sight Diagnostics	2011	3 (2011)	6 (2014)	16 (2014)	27.8 (2019)	71 (2020)				
Babylon Health	2013	6.4 (2015)	13.7 (2016)	65.4 (2017)	550 (2019)			SPAC 予定 (2021)	4,200 (予想)	
Paige	2018		25 (2018)	70 (2019)	125 (2021)					

※ Arterys は Convertible Note を 2019 年に実施

※ Butterfly Network は SPAC である Longview Acquisition 社との合併により株式上場

※ Babylon Health のシード、シリーズ A、B の調達金額は、1 £ = 1.4 \$ で換算

各社の資金調達を見ると、人工知能ブームもあり、ここ数年で資金調達額が急激に増えている。診断補助に比べ、AIを組み込んで使用場面を拡大するハードウェア（Butterfly Network, Sight Diagnostics）・消費者向けサービス（Babylon Health）の方が、大型の出資やIPOに至りやすい傾向が見られる。AIによる診断補助は、既存ワークフローの置き換え・効率化であり、ハードウェアと比較すると開発サイクルが短いことから、創業から短期間でコンスタントに資金を集めやすい一方、単独では大きな売り上げは期待しづらいと思われる。コア技術であるAIをさまざまな画像モダリティや症例に適用するという点で、プラットフォーム型としての性格も持っており、今のところIPOやM&Aに至った例は見られない。

医療AI開発には学習に用いるデータの質と量の確保が重要であり、今回取り上げたスタートアップの中でPaigeの企業価値が高い要因の1つとして、Memorial Sloan Ketteringがんセンターで収集した100万枚を超える病理画像を学習したという点が考えられる。EU Innovative Medicines Initiative (IMI) が主導し、欧州の主要な研究拠点や医療機関、製薬企業群が参画する「BIGPICTURE」プロジェクト（2021年～）や、米国Broad Instituteが2020年に立ち上げた細胞イメージングコンソーシアムのような、ビッグデータを収集・利活用するプロジェクトが欧米で走っており、スタートアップが生まれる源泉となりうる。

社会実装においては、AI医療機器に対する規制のあり方が重要なポイントの1つであり、「2.4 デジタルセラピューティクス」で述べられているプログラム医療機器についての規制に加え、継続的に学習・変化し続けるAdaptive AIの規制について米国や日本で検討が行なわれている。また、現行法制度では診断や治療方針を確定する主体は医師となっているが、人間では処理できない大量の医療データや文献を学習したAIのアウトプットに対し、医師の責任をどのように考えるべきか、倫理面での議論も含め注視する必要がある。

事業面から見ると、AIを用いた診断補助技術は、富士フィルムやSiemensのような医療機器ハードのメーカーが自社開発するケースと、メーカー以外のサードパーティーが開発するケースの両方があり、スタートアップは主に後者となる。後者の場合、他社の装置で撮像済の画像を基に診断補助を行なうアルゴリズムを開発するが、販路としては、特定の機器との組み合わせで機能するソフトウェアを開発してメーカーへライセンスシ

ングないし販売委託を行なう場合と、自社ないし他社が用意するクラウドベースのプラットフォーム上で提供を行なう場合が見られる。機器（モダリティ）によって、専門医やハードメーカーの影響力や画像フォーマット標準化の進捗などが異なるため、AIを活用して誰にどんな価値（製品・サービス）をどのように提供するか戦略も重要であると考えられる。一方、Butterfly Network 社、Sight Diagnostics 社のような使用場面を拡大する機器、Babylon Health 社のような消費者向けサービスは、従来の医療提供体制でカバーしない領域をターゲットとするため普及させるための障壁は高いが、新たな市場を創出し大きな売り上げにつながる可能性もある。

開発を促進する上では、医工連携の促進が重要であるのは論をまたないが、有効な連携を実現するための鍵となる、臨床・医学と計算・情報科学の両方に通じた人材の育成も不可欠である。日本では分野ごとの壁が厚くなかなかそういった人材が育ちにくい環境であったが、医学部内のAI研究センター設置などの取り組みにより、少しずつ状況が改善しつつある。さらに加速させる上では、ダブルディグリーの推進などが方策として考えられる。また、AI医療機器を速やかに実装する上では、学習に用いる医療データ・画像の量と質を確保しやすい環境整備、AI医療機器（特にソフトウェア）の特性に則した承認・規制の構築といった官学の取り組みも必要である。こうした体制作りを早くから行なってきた韓国では、医療AIスタートアップが数多く誕生し、承認済の製品も日本より多いと言われており³⁾、日本でも速やかな対応が求められる。

参考資料

- 1) Nat Med 27, 582–584 (2021) . <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01312-x>
- 2) npj Digital Medicine (2020) 3:118 ; <https://doi.org/10.1038/s41746-020-00324-0>
- 3) 規制改革推進会議 第10回 医療・介護ワーキング・グループ

2

近年のイノベーション事例（注目動向）

2.7 ウェアラブル・埋込デバイス

従来の治療中心の医療に対し、日常の生活環境で収集した医療・健康データに基づいた健康増進、予防、早期診断、予後管理といったヘルスケアサービスへの期待が集まっており、情報収集のためのデバイスとして、さまざまなウェアラブルや生体埋込デバイスが開発されている。すでに実用化されている代表的な技術は、連続血糖測定（CGM）技術、およびスマートウォッチを始めとした腕時計型デバイスによるバイタル計測技術である。

CGMでは、2017年にFDA認証を受けたAbbott社の低侵襲型デバイス「Free Style リブレ®」が市場を切り拓いたパイオニアであり、商業面でも大きなシェアを獲得している。現在でも、非侵襲計測や埋め込みによる長期間連続計測などの技術開発が進む。

バイタル計測においては、Fitbit社がフィットネス向け製品として先行していたが、さまざまな生体計測を有するスマートウォッチがより多機能なヘルスケア関連アプリを提供するプラットフォームとして、米国を中心に普及してきている。健康管理や疾患予測への応用を見据えた健康ビッグデータ取得も独自デバイス販売の目的の1つと考えられており、Apple社、Google社（Fitbit社）、Amazon社、Huawei社などが販売する他、Facebook社も開発中と言われている。また、心拍や血圧、酸素飽和度など、より臨床的意義の大きいパラメータの計測も実装されつつある。

ウェアラブルに続く生体計測手法として、埋め込みデバイスでの計測や生活環境下での計測も開発が行なわれている。埋め込みの中では、特にBMI（Brain-Machine Interface）・BCI（Brain-Computer Interface）と呼ばれる脳・神経を対象とした計測・介入手法の開発が盛んであり、Tesla社やSpace X社の創業者として知られるイーロン・マスク氏が立ち上げたNeuralink社が注目を集める。

生活環境下での計測は、ウェアラブルや埋め込みと比較して利用者の負担が少ないことが利点で、さらに

COVID-19対策としても注目を集めつつある。計測できるパラメータや精度に制約があるが、AIと組み合わせで非接触でバイタル情報を取得する技術も開発されてきている。

Abbott社の低侵襲型CGMデバイス「Free Style リブレ®」は、TheraSense社が開発した製品が基になっている。TheraSense社は、テキサス大学の工学部教授であったE. Hellerが息子と共同で1992年に創業した。自身の研究成果である、酵素の電気的なワイヤリング技術を基に、非常に微量の血液から痛みなく血糖値を測定できるFreeStyleを開発し2000年に販売開始した。2001年にはNASDAQに上場し、1億1,400万ドルの資金を集めた。2003年には第三四半期までに1億5,000万ドルの売り上げを達成し、2004年にAbbott社が12億ドルで買収した。その後Abbott社は開発を継続し、2008年にCGMデバイスであるFreeStyle Navigator、2016年にはSMBG（指先からの採血による血糖計測）によるキャリブレーションが不要な初のCGMデバイスであるFreeStyle Libre Proが発売された。

血糖計測は、臨床的な意義や市場規模が大きいことから現在も開発が進んでおり、日本では光学式の非侵襲血糖値計測を、量子科学技術研究開発機構（QST）発スタートアップのライトタッチテクノロジー社が2023年の実用化を目指して開発中である。

バイタル計測を行なうウェアラブルデバイスを開発するFitbit社は、2007年にJ. ParkとE. Friedmanにより共同で設立された。彼らはFitbit社の前にもWind-Up Labs社（オンラインの写真シェアリングサービス）やEpesi Technologies社（モバイル向けソフト開発）といったテック系スタートアップを共同で立ち上げた経験のあるシリアルアントレプレナーである。

小型の3次元加速度計と無線接続技術を開発し、それらを内蔵したクリップ型のデバイス「Fit」を2009年に発売した。Fitと無線接続するベース経由でデータをアップロードでき、ログ管理や知人との共有といったウェブ上で提供するサービスが特徴であった。2011年、2012年に機能を追加したモデルを発表した後、2013年にはリストバンド型のデバイスFitbit Flexを発表し、それ以降はリストバンド型デバイスやスマートウォッチを開発している。Fitbitの特徴的な機能である、ウェブ上でのログ管理・解析や共有が注目を集めた一方で、健康に関連する情報であるFitbitのログが他の医療情報と同様の法的保護を受けないことから、プライバシーの懸念を受けることになった。また、2015年にApple Watchが発売されたのを皮切りに、Samsung社やXiaomi社、Huawei社などからもスマートウォッチが次々と発売されたことにより、Fitbit社の販売は伸び悩むこととなった。

「パイプライン型」としてデバイスやその上で動く自社アプリを販売するだけでなく、サードパーティーがアプリを提供する「プラットフォーム型」の性格も持つ。デバイスの計測結果を基に、サードパーティーが独自の解析やサービスを開発するためのFitbit SDK（Software Development Kit）を提供している。

2015年にIPOによる上場を果たし、上場時の時価総額は41億ドルであったが、2019年にはGoogle社によって総額21億ドルの買収が発表され、2021年1月に買収完了した。Google社も独自のスマートウォッチとOSを有することから、今後どのように統合していくのかが注目される。

Oura Health社は、指輪型のウェアラブルデバイスOura Ringを開発・販売するフィンランドのスタートアップである。ウェアラブルの心拍計を開発していたスタートアップPolar Electro社のメンバーやNokia社で働いていた技術者らにより、2013年に設立された。

近赤外LEDによるPPGセンサ、加速度計、ジャイロ、サーミスタを指輪型デバイスに搭載し、睡眠状態、心拍、呼吸数等を計測する。小型バッテリーを内蔵し、Bluetooth経由でスマートフォンと通信して指輪内蔵センサが収集したデータを送信する機能を備える。Nokia社が得意としていた低電力消費設計が、赤外線PPGセンサを小型のデバイスに搭載するための鍵となった。指輪型を採用したことにより、リストバンド型と比較して装着感・不快感を低減し、センサと皮膚を密着できることでより正確で細かいデータが取得可能とい

う利点を持つ。また、NBA プロバスケットボールの2020年シーズンにおいて、COVID-19が流行する中で選手の健康管理を行なうためのツールの1つとしてOura Ringが採用され、実際に感染者を出すことなくシーズンを終えたことにより注目を集めた。

シードや最初のシリーズA資金はフィンランド国内で調達したが、早くから米国市場開拓を意識し、2014年にはサンフランシスコを拠点として米国子会社を設立した。2018年に調達したシリーズA資金については、米国での販売拡大を使命として米国のVCがリードインベスターとなった。それ以降は米国のVCを中心に資金を調達し、2021年には、日本からエーザイも出資に参加したシリーズCで1億ドルを集めた。

2013年にNokia社の携帯電話部門がMicrosoft社に買収され、Oulu市の携帯電話部門の拠点で働いていた技術者が大量に流出した。その対応策として、Oulu市やNokia社は様々なスタートアップ支援プログラムを実施し、彼らの有する高い電子・通信の技術を生かしたスタートアップが多数登場した。Oura Health社やOura Ringの電子回路設計や製造を行なったHaltian社はそのうちの1つである。テック企業の有する技術を生かし（間接的に）カーブアウトさせた好事例であると言える。

Donisi Health社は、感染症対策の一環として注目される非接触のバイタル計測デバイスを開発するイスラエルのスタートアップである。その前身であるCU-BX（ContinUse Biometrics）社は、イスラエルのバル＝イラン大学とスペインのバレンシア大学が2007年に共同で開発した、照射したレーザー光の散乱を用いて音や振動をセンシングする技術および特許群をベースに、2015年に設立された。人の体表の動きを遠隔で高精度に検出し、さまざまなバイタル情報を推定するデバイスの開発を行なった。ヘルスケア向けデバイスと並行して、自動車の運転手の疲労やストレスを高精度に検出するデバイスの開発を行っていたが、2020年にヘルスケア向けと自動車向けの事業を分離し、ヘルスケアに特化した会社としてDonisi Health社を設立した。AIも活用して遠隔で心拍や呼吸に関連するパラメータを取得するシステムを開発し、2021年4月に医療機器としてFDA承認を受けた。現在、心房細動の検出プログラムなどを申請準備中である。遠隔モニタリングが可能で、かつ非接触計測であることから、感染症対策としても注目されている。

2021年に、米国Dell technologies社との共同開発プロジェクトが、米国とイスラエルの政府により設立されたIsrael-U.S. Binational Industrial Research and Development (BIRD) Foundationの支援プロジェクトに選出され、100万ドルのグラントに加え戦略的パートナー探しの支援などを受ける。こういった多国間の共同プログラムは、海外パートナーとの提携や海外企業からの買収、海外からの出資を促進する上で、参考になるかもしれない。

BMIを手掛けるスタートアップとして、日本ではサイバーダインが挙げられる。筑波大学・山海の研究成果を基に、超高齢社会が直面する様々な社会課題の解決を目指して、2004年に大学発ベンチャーとして創業した。創業当初より現在まで山海がCEOを務める。

人・ロボット・情報系を融合複合した「サイバニクス」を駆使し、世界初のサイボーグ型ロボットスーツHALを開発。人の「動きたい」という動作意思が反映された微弱な“生体電位信号”が皮膚表面に漏れ出す。HAL®は、“生体電位信号”を読み取りパワーユニットをコントロールすることで、人と一体となって関節の動きをアシストすることができる。医療用下肢タイプのHALについては、脳卒中、脊髄損傷、ALSなどの神経筋疾患の3つの疾患に対して治療を行なう医療機器として展開する。2013年にEUにて医療機器認証を取得したのを皮切りに、日本（神経筋疾患のみ、脳卒中は審査中）、米国で承認を受けた。近年はアジア太平洋地域での展開に注力し、マレーシア、タイ、インドネシア、シンガポールなどの東南アジア諸国、オーストラリア、台湾で承認済。医療用単関節タイプのHALは、筋力低下や麻痺による運動機能低下に対する治療を行なう医療機器として、日本と欧州で承認を受けている。また、主に介護支援や作業支援向けに腰タイプHALを展開し、さらにコロナ対策で、無人稼働の清掃・除菌ロボットも開発する。

2014年にIPOにより東証マザーズ市場に上場した。売上は主に機器のレンタルによるもので、本業では未

だ大きな赤字を計上しているが、後述のスタートアップ出資による含み益もあり最終益は黒字に近づいている。山海を中心として、Society5.0で目指すサイバー・フィジカル空間に対し人をインタラクションさせるための「サイバニクス産業」を推進する活動を行っており、エルピクセル、CureAppなどの関連ベンチャー企業に出資する。2018年には、みずほ銀行や大和ハウスなどと共同でベンチャー企業を支援・育成するCEJファンドを設立した。

MindMaze社はBCI（Brain-Computer Interface）を手掛けるスイスのユニコーン企業である。創設者であるT. Tadiの博士課程での研究テーマを発端として、スイス連邦工科大学ローザンヌ校（EPFL）からのスピノフで2012年に設立した。モーションキャプチャーを用いて患者の意図を読み取るBCIと仮想現実（VR）による患者へのインプットを組み合わせることで、脳卒中を始めとした脳損傷による半身不随からのリハビリを補助する、ビデオゲーム様のプログラムを開発した。医療機関での急性期の利用を想定したMindMotion PROと、在宅での長期的なリハビリ向けのMindMotion GOを開発し、共に米国FDA承認と欧州CEマークを取得した。

2014年には、スタンフォード大やUCSFとのパートナーシップ構築のため、シリコンバレーに拠点を設置した。2016年にシリーズAで1億ドルを調達し（創業者の出身地であるインドのVCが出資）ユニコーン企業となったが、それまでは大学や地域で提供されるグラントや融資（Debt Finance）により資金調達を行っていた。また、2017年には、米国の映画俳優レオナルドディカプリオが出資を行ない、顧問として経営に関わることが発表された。得た資金を基に、同じくEPFLからスピノフしたIntento社を始めとしたBrainTech関連のスタートアップを4社買収している。

UCバークレーの研究者であるM. MaharbizとJ. Carmenaにより2017年に立ち上げられたスタートアップIota Biosciences社は、埋め込み型のBCIデバイスを開発する。無線給電により電池不要としたことによりサイズ1 x 1 x 3 mmと小型化したデバイスを、体内の神経束近傍に埋め込むことで、神経のセンシング・介入（刺激）により疾患のモニタリングや治療を行なうことを目指す。デバイスには圧電素子、電気神経活動を検出するための表面電極、CMOSチップを内蔵され、超音波エミッターとトランスデューサーを搭載した貼付けパッチと組み合わせて使用する。超音波エミッターで発生させた超音波で圧電素子を振動させ、超音波のエネルギーを電力に変換することで給電する。入力した超音波をトランスデューサーに反射する際に加える振幅・周波数・位相変調パターンにより、検出した神経活動を体外の張付けパッチに伝送する。

2018年に、1,500億ドルのシリーズA資金を調達したが、日本からもアステラス製薬が米国子会社のAstellas Venture Management LLCを通じて参加した。2019年にはアステラス製薬と共同開発契約を結び、さらに2020年10月には1億2,750万ドル+インセンティブ1億7,650万ドルでアステラス製薬が買収することを発表した。

表7 ウェアラブル・埋込デバイスベンチャー資金調達額（百万ドル）

	設立	シード	A	B	C	D	Venture Round	調達額 (IPO)	時価総額 (IPO)	時価総額 (2021.5)
Fitbit	2007		2 (2008)	9 (2010)	12 (2012)	43 (2013)		732 (2015)	4,100	M & A 2,100 Google (2019)
MindMaze	2012	10 (2015)	100 (2016)							
Oura health	2013	2.3 (2015)	18 (2016)	28 (2020)	100 (2021)					
Donisi health (CU -BX)	2015	未公開 (2018)		20 (2018)			未公開 (2017)			
Iota Biosciences	2017		15 (2018)							M & A 128 Astellas Pharma (2020)

※ MindMazeは、2012年と2015年にVaud州のスタートアップ支援団体から計600KスイスフランのDebt Financing、2018年にレオナルドディカプリオより出資を受ける

基本的には、計測デバイスと解析を自社で合わせて開発・販売する「パイプライン型」スタートアップであるが、Fitbitのように、自社でのデバイス開発に加えて、サードパーティーが計測結果を利用して独自解析・サービスを展開するためのプラットフォームを構築する企業も見られる。ハードウェア開発であることに加え、後述のように利用者への（臨床的）価値が当初ははっきりしないことも多く、資金調達スピードは他と比較的すると緩やかである。また、一般消費者向けであること、治療のような劇的な医学的効果を示すものではないことから、予防や健康増進への期待は高いもののマネタイズは難しく、期待感からIPOで資金を集めた企業もその後伸び悩んでいるケースも多いように思われる。

大学等有していた生体計測技術をシーズとして計測・介入デバイスを開発するケースの他、既存のテック企業で有していた技術をヘルスケアに適用する例も見られる。一方、課題として、開発開始の時点では計測の臨床的意義がはっきりしないことが多い、という点が挙げられる。黎明期に実用化した血糖計測は、糖尿病管理における臨床的ニーズが存在した計測を実現した例である（その分競争は激しかった）。同じく普及したバイタル計測については、当初は臨床的意義が薄かったものの、フィットネスという消費者にとっての価値を示すことで商業的に軌道に乗った。こういった、計測が実現可能でかつ価値が見出しやすいパラメータは残っておらず、デバイスを開発してから意義を実証し商業ベースに乗るまでに長期間を有する可能性がある。こういった障壁を超えるための資金を集めたり提携相手を見つけたりする上では、実証できていなくても開発段階で意義を訴求できることが重要であろう。

日本はセンサ開発などでは比較的強みを有しているものの、今のところ事業化に苦戦している印象である。また海外での展開も、サイバーダインが海外での医療機器承認事例を増やしつつある以外では動きが少なく、海外からの資金調達が少ない要因にもなっていると考えられる。今回取り上げた事例の中で、米国以外のスタートアップであるOura Health社（フィンランド）やDonisi Health社（イスラエル）などの事例は、日本のスタートアップにおける海外（米国）からの資金獲得するための示唆となりうる。

2.8 AI・自動化プラットフォーム

AIとの相性の良さから、物質化学合成や代謝工学、細胞工学などの分野において、研究開発の自動化（ロボット利用）、ハイスループット化の試みが盛んになっている。

従来、特定の目的に適した微生物や細胞を見つけるには長い時間と多額の費用がかかり、次善の株を選べばプロセスの歩留まりは非常に低くなってしまうという問題があった。段階的で労働集約的なプロセスが行われていたが、ここではそれを克服する取組を実施する代表的な3社を取り上げる。典型的な技術プラットフォーム型のベンチャーである。

Ginkgo Bioworks（ボストン）は、2008年、MITの科学者によって設立された。工業や医療、消費財に利用する有機物を作り出す微生物の設計を手掛けている。機械学習と自動化を活用し、生物工学を駆使して微生物をつくり出す。

Ginkgo Bioworksのバイオ技術に関する専門知識と提携パートナーの業界知識を組み合わせることで、化学から香料の開発、大麻の生産まで、様々な業界の顧客が微生物を活用して低コストで効率的な量産体制を構築するのを支援している。初期の取組みはフレグランス、次に食品と農業に集中させ、2019年、哺乳類細胞を用いた遺伝子工学に参入した。

創業当初はエネルギー省や全米科学財団（NSF）、米国立標準技術研究所（NIST）など政府機関から助成金や報奨金を受けた。2014年には、米有力アクセラレーター「Yコンビネーター」が出資した初のバイオテックスタートアップになった。2019年末時点でのGinkgo Bioworksの顧客は20社以上となっている。

その一つであるSynlogicは、プロバイオティクスで設計された特定のクラスの薬剤候補を開発している会社である。これらの操作されたプロバイオティクスは、特定の遺伝子と分子成分でプログラムされており、患者に欠けているか損傷している生理学的活動を置き換えるか補足する腸内の重要な代謝変換を実行する。希少疾患、代謝状態、自己免疫および炎症性疾患、癌など、さまざまな状態を治療する可能性がある。

2019年には、RevolutionMedicinesの子会社であるWarpDrive Bioのゲノムマイニングプラットフォームを買収。これにより新規抗生物質の開発に使用される400万を超える生合成遺伝子クラスターをコード化する可能性のある135,000を超える細菌株を含むWarpDriveのゲノムデータベースを取得した。抗生物質を見つけて臨床試験に持ち込むことができれば、ロシュから合計1億6,000万ドルを受け取る契約となっている。

2021年にはユトレヒトに拠点を置くDutch DNA Biotech BVを買収する契約を発表。オランダ応用科学研究機構（TNO）からのマネジメントバイアウトとして2015年に設立され、真菌株の開発とタンパク質および有機酸の生産のための発酵プロセスに強みをもつ。

Berkeley Lights（カリフォルニア州）は、2011年に設立されたカリフォルニア大学バークレー校発のスタートアップである。細胞研究を根本的に加速することを目的として、独自の光選択技術とマイクロ流体チップを用いた細胞研究開発用多目的プラットフォームを提供するバイオテクノロジー企業である。

Berkeley Lightsの光選択技術は、感光性トランジスタを並べた基板に対して光を当てることで局所的に不均一な電場を発生させ、それにより引き起こされる誘電泳動現象を利用して（誘電体である）細胞を所望の位置に誘導する技術である¹⁾。2018年にノーベル物理学賞を受賞した光ピンセット（集光したレーザーによる輻射圧で細胞などを移動させる技術）でも単一の細胞を正確に操作できるが、高出力レーザーが必要で細胞へのダメージも懸念されるのに対し、本技術ではLEDのような比較的弱い光でも細胞の移動が可能で、さらに数百から数千の細胞操作を並行して実行できる。

主に抗体の発見、細胞株の開発、細胞療法の開発、合成生物学分野において、個々の細胞を機能的にスクリーニング、回収することで最適な細胞を見つけられるプラットフォーム提供を行っている。ファイザー、ノバ

ルティス、グラクソ・スミスクライン、サノフィ、バイエル、テバなど製薬業界の大手企業と取引を行っている。

従来、ハイブリドーマ抗体スクリーニングは、B細胞を骨髄腫細胞に融合させて耐久性のあるハイブリドーマを作成することで、1,000個のB細胞のうち1個だけがそのプロセスを生き延びる。抗体発見の効率は0.1%になり、3カ月かかっていた。

細胞研究オートメーションシステムである「Beacon」及び「Lightning」を用いて、COVID-19の抗体のスクリーニングと同定が行われている。単一細胞アッセイで免疫系の抗体産生B細胞を使用できるようになり、遥かに多種多様な潜在的防御抗体の探索が可能になり、最適な抗体をより迅速に同定できるようになった。日本Nikonが業務提携を行っており、「Beacon」の代理販売を務めている。

Exscientia（英オックスフォード）は、2012年に設立された英国ダンディー大学発のAI創薬ベンチャーである。創業者はファイザーで10年間の研究生活を経た後に起業している。ディープラーニングとナレッジグラフからターゲット疾患を特定し、バイスペシフィックな低分子医薬品を設計している。

2016年、Evotec社（ドイツ）と免疫腫瘍学に焦点を当てた低分子を発見および開発するための50:50の共同開発契約。2017年、エボテックはExscientiaに150万ユーロの戦略的投資を行い、最初の外部投資家になった。

2014年大日本住友製薬と中枢神経系創薬に特化した提携。2つのGPCRを選択的に活性化するデュアルアゴニスト化合物を提供。共同開発した「DSP-1181」は2020年、AIがデザインした薬剤として初めてヒト臨床試験入りした。

2017年にはGSKと共同研究を開始。独自AIプラットフォーム「Centaur Chemist」を活用し2019年に慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療のための新規経路を標的とした*in vivo*活性リード化合物を提供。試験した化合物はわずか85個、5回の設計&スクリーニングのサイクルで発見しマイルストーンを達成。その他、バイエル、BMS、サノフィとも共同研究を実施している。

Recursion Pharmaceuticals（ユタ州ソルトレイクシティ）は、2013年にユタ大学のスタッフで設立された。実験生物学、自動化、AIを組み合わせた大規模並列処理システムで治療法を探索するビッグデータ型創薬を謳っている。ウェットラボと機械学習を通じてあらゆる疾患を細胞レベルでモデル化し、迅速かつ効率的に治療法の特定を目指す。

設立当初から希少疾患の治療薬の再利用に注力してきたが、現在では、老化、炎症、感染症、免疫疾患を含む多くの適応症を対象として、大量自動スクリーニングで豊富なデータを検索するプラットフォームへと事業を拡大している。

2017年に武田薬品工業と共同研究契約を締結。2019年、60以上の希少疾患を対象とした前臨床試験および臨床試験の評価を完了し、6つ以上の疾患について新たな治療薬候補を同定。肺線維症やその他の線維性疾患の新薬を見つけた。肺、腎臓、心臓などの線維性疾患の新しい治療法を特定および開発するための、バイエルとの戦略的コラボレーション契約も発表した。

AI・機械学習だけでなく、光学、マイクロ流体技術、ロボットなどを用いて、大量の微生物、細胞等の分子群と表現型等の解析を行う企業群が出てきた。従来は人間が行っていた薬のもととなる候補化合物を探し出す膨大な実験や作業の手間を軽減できる可能性がある。AIにより探索・解析を行うだけのスタートアップ企業と比して、スケーラビリティが担保されることが強みである。現在は自動化から自律化（仮説の自動生成）に進んでいく途上にある。

Ginkgo Bioworksは味の素、Berkeley Lightsはニコン、Exscientiaは大日本住友製薬、Recursion Pharmaceuticalsは武田薬品工業がコラボレーションしている。Exscientiaにはソフトバンクが大規模出資を実施（2021）した。

表8 AI・自動化プラットフォームベンチャー資金調達額（百万ドル）

	設立	シード	A	B	C	D	E	F	調達額 (IPO)	時価総額 (IPO)	時価総額 (2021.5)
Ginkgo Bioworks	2008	0.12 (2014)	9 (2015)	53.3 (2015)	100 (2016)	275 (2017)	290 (2019)	70 (2020)	SPAC- IPO (2021)		
Berkeley Lights	2011		※	5 (2014)	61.5 (2015)	45 (2016)	97 (2018)	178.2 (2020)		1,400	2,859
Exscientia (UK)	2012		€15m (2017)	26 (2019)	100 (2020)	225 (2021)					
Recursion Pharmaceuticals	2013	2.6 (2015)	15.1 (2016)	60 (2017)	121 (2019)	239 (2020)	436.4 (2021)			2,700	3,757

※ Berkeley Lightsはステルスモードでスタート

※ Recursion PharmaceuticalsはDebt Financingで2015年に\$2.7M、2017年に\$4M、2018年に\$20.5Mを調達

その他、ロボットを用いた自動化環境の構築も進んでいる。HighRes Biosolutions社（2004年）は、ラボラトリーオートメーションシステム（モジュール式自動化システム）を手がけており、Novo Nordisk等の大手製薬企業の他、NIH、Broad Instituteにもシステムを提供している。AstraZeneca社のケンブリッジ研究所にフレキシブルかつ研究者との共存が可能な自動実験環境を整備。1日に累計30万化合物のスクリーニングが可能となっている。Strateos社（2012年設立、サンフランシスコ）は、制御ソフトウェアによって接続された「コンテナ化されたロボット作業セル」で構成された「ロボットクラウドラボ」を提供している。小規模な組織や個々の研究者は、高価な機器に前払いすることなく最先端のラボへアクセスし実験を行うことができる。2017年よりGinkgo Bioworksとファウンドリー自動化ソフト開発で協業したり、Eli Lilly社が設置したリモートアクセス可能な全自動クラウドラボのプラットフォームも開発した。

将来的には、コンピューターで設計された実験で、チップ上の何千もの個々の細胞の何千もの異なる変数を調べることができ、最終的には非常に複雑で定量的な細胞生物学を前例のない規模で行うことができるようになる日も遠くないと見込まれる。

日本では、慶応義塾大学先端生命科学研究所から2013年に創業したMOLCUREや2016年に創業した東大発のシンクサイト等が該当する。前者は、次世代シーケンシング、バイオインフォマティクス、抗体工学を駆使した独自の高性能抗体医薬品開発プラットフォームを有する。後者は光学・情報科学・バイオテクノロジー等の技術を融合により、細胞を形態情報から高速に分析・分取を行うシステムの開発等を行っている。

参考資料

- 1) Mocciaro, A., Roth, T.L., Bennett, H.M. et al. Light-activated cell identification and sorting (LACIS) for selection of edited clones on a nanofluidic device. Commun Biol 1, 41 (2018) . <https://doi.org/10.1038/s42003-018-0034-6>

2.9 次世代シーケンサー (ロングリードNGS、一細胞トランスクリプトーム解析)

次世代シーケンサーとは、核酸（DNAとRNA）の塩基配列情報を読み取ることでゲノムの解析を行う装置である。1977年に発表されたSanger法、Maxam & Gilbert法によるDNA配列解析決定法等の研究成

果に基づき、1987年にApplied Biosystems社（ABI社、カリフォルニア工科大学発）が世界初の自動DNAシーケンサーABI 370を発売した。1990年～2003年に行われた「ヒトゲノム計画」では、全ヒトゲノムを解析するのに10年3,000億円以上を費やしたが、いまでは数日、1,000ドルで可能となった。これにより、医学・生物学の研究は大きく変革した。ヒトゲノム解読まではサイエンス研究のツールであったが、ゲノム解析のスループットの向上、コストの減少に伴い、創薬ツールや臨床応用（リキッドバイオプシーの項を参照）にシフトが移っている。

2005～2007年には、Sanger法も電気泳動法も使わない新型シーケンサーが相次いで発表された。ABI社のSOLiD System、Roche社傘下の454ライフサイエンス社のGS FLX System、Illumina社の1G Genome Analyzerの3機種が代表的なものである。いずれも、短い配列をきわめて高速に読むことが特徴である。これらを次世代シーケンサー（NGS）と呼び、以降その略称が定着している。

NGS開発の歴史は大学発ベンチャーの設立と企業買収の歴史でもある。イルミナ社もサーモフィッシャー社も中国のBGI（MGI）も新興企業を買収して現在の形となっている。

イルミナ社（1998年設立）は、合成シーケンス技術、特に1,000ドルゲノムシーケンスを実現化したHiSeqX10やNovaseq6000等の技術開発力で長らく市場を牽引してきた。元はケンブリッジ大学発ベンチャーであるSolexa社（1998年設立）の技術であった。1990年代中盤にケンブリッジ大学では、表面に固定されたDNAを合成するポリメラーゼの動きを単一分子レベルで観察するために蛍光標識したヌクレオチドを使用、固相シーケンスを用いたショートリードの大規模同時シーケンスに関するアイデアが生まれた。

2001年、シリーズAで1,200万ポンド資金調達。2005年には、Solexaはゲノム解析のベンチャーLynx Therapeutics（1992年設立）を逆さ合併で買収、上場企業（NASDAQ）となる。2006年にSolexaの初のシーケンサーであるGenome Analyzer発売。2007年にイルミナにより買収（約6.5億ドル）された。

イルミナ社の台頭、実質的な市場の寡占により、シーケンスコストは長らく1,000ドル程度に高止まりしている状態であったが、近年、中国MGI社独自のRCR（rolling circle replication）技術を搭載した新たな次世代シーケンサーが登場。この新型シーケンサーは、イルミナ社より安価で同等のシーケンス精度・産出能力を有するとされ、高出力型のショートリードシーケンス市場の一家独占状態は崩れたとされる。

BGIは2012年に米国Complete Genomics（2006年設立）を買収（約1.2億ドル）しており、DNAの短い配列を完全なゲノムに組み立てるDNAナノボールシーケンシングは、Complete Genomics社の技術を活用している。

一方で2015年頃より、これらとは全く原理的に異なるロングリード型次世代シーケンサーが登場し、その後シーケンス産出能力が向上、2018年よりヒト全ゲノムの解析も可能なシーケンサーの登場によって、ショートリードで解析が困難な領域の異常による希少疾患の原因究明が期待され成果が出始めている。現在Pacific Bioscience（PacBio）社とOxford Nanopore Technologies（ONT）社の2社が、ヒト全ゲノム解析を可能とする技術を提供している。いずれも1分子シーケンス技術で、解析するDNAのPCR増幅を必要とせず、基本的にDNAをそのまま読む技術で10 Kb以上のDNA鎖を連続して読むことができる。ゲノムを連続して長く読めることで、ショートリードシーケンス技術では解析が困難であった反復配列領域やゲノム構造異常などが1リード内に収まることで包括的に解析できるようになってきた。一方でショートリードシーケンス技術に比べてシーケンス精度が低い（1リードのエラー率5～20%）こととショートリードと比較して高価であることが課題である

PacBio社（コーネル大学発）が開発したSingle-Molecule Real-Time（SMRT）シーケンス技術は、Zero-Mode Waveguide（ZMW）と呼ばれる小孔で単一ヌクレオチドの蛍光シグナルを検出しながら合成シーケンスを行い、最大で~200 Kb程度のシーケンスが可能。蛍光を利用するため検出系を備えた高価なシーケンサーが必要となっている。2010年に「PacBioRS」と呼ばれる同社の最初の科学機器をリリース、

2011年に商用化された。2010年10月に新規株式公開（IPO）を行った。

ONT社（オックスフォード大学発）が用いるバイオナノポアは、一本鎖DNA/RNR分子がタンパク質ナノポア孔を通過する際の異なる塩基毎のイオン電流の差で塩基を解読する技術である。最初の製品であるMinIONは、2014年に早期アクセス制度で試用導入され、2015年に市販された。解読には回帰型ニューラルネットワークなどのAI技術を用い、最大で～2 Mb程度のDNA鎖のシーケンスが可能である。

大阪大学発のQuantum Biosystemsは半導体ナノポア技術を用いた開発を行っている。

こうしたナノポアシーケンシングの概念は、1996年にPNASでBranton、Deamer etalによって、脂質二重膜に設定されたナノポアを介した核酸の移行が提示されたところに端を発する。商用的な実現まで20年弱を要している。

NGSにおけるもう一つの大きな潮流は、1細胞中に含まれるRNAをDNAシーケンサーで配列決定し、網羅的かつ定量的にその量や種類を決定する一細胞RNAシーケンス法の登場である。2009-2013年頃には、現在利用されている3つの技術が、スウェーデン（SMART-seq）、日本（Quartz-Seq）、イスラエル（CEL-seq）でそれぞれ開発された。その後、計測できる細胞数を向上させる高出力型と遺伝子領域全長をカバーしようとする完全長型に大別され開発が続いている。2018年に10x Genomics社が装置を市販化し、高出力型一細胞RNAシーケンスが盛んに実施されるようになった。

10x Genomics社は、2012年設立の後、SoftBank他から2億3,000万ドル以上を調達。2018年には、Epinomics（2013年設立、一細胞エピゲノム解析）およびSpatial Transcriptomics（2016年設立、一細胞空間トランスクリプトーム解析）を買収している。2019年に新規株式公開（IPO）を実施している。

2020年にHuman Cell Atlas計画の一環で高出力型一細胞RNAシーケンス法の国際的性能比較研究が行われた結果、理研が開発したQuartz-Seq2が他の手法の1.5-5倍程度の遺伝子検出感度を持ち、総合スコアでも他を圧倒した¹⁾。完全長型はRNAの全長を捉えようとするがその分、反応の煩雑さとコストからたくさんの細胞を観測できない。この手法としてはSMART-Seq3が発表され、日本からは非ポリA型RNAをも検出できる唯一の手法であるRamDA-seqが理研で開発され東洋紡社からキットが発売されている。また2018年頃からPacBio社やOxford Nanopore社が開発した長鎖DNAシーケンサーを利用し、SMART-seqで得られたDNAをシーケンスする技術、RAGE-seq、R2C2が開発された。これにより1分子1細胞レベルの選択的スプライシングの解析が可能になりつつある。

表9 次世代シーケンサベンチャー資金調達額（百万ドル）

	設立	シード	A	B	C	D	E	F	G	H	I	調達額 (IPO)	時価総額 (IPO)	時価総額 (2021.5)
Pacific Biosciences	2004		※	4.5 (2004)	7.7	50	168 (2009)	109 (2010)				200 (2010)	802	4,779
Oxford Nanopore Technologies	2005		18 (2009)	28 (2010)	41	51	64	59	109	234 (2016)	271 (2021)	IPO予定 (2021)		
Complete Genomics	2006		6 (2006)	12 (2007)	26.5 (2008)	45 (2009)	39 (2010)					54 (2011)	M & A 118 BG I (2012)	
10x Genomics	2012	4.7 (2012)	22.4 (2013)	55.5 (2014)	75 (2016)	85 (2018)						390 (2019)	3,700	15,070

※ Pacific Biosciencesはステルスモードでスタート

※ OxfordについてはCB insightsから引用

※ OxfordのシリーズAについてはイルミナからの出資

※ Oxfordはアムジェンから\$66mの出資（2018）の他、\$345mを調達（2018-2020）

この分野はヒトゲノム解読まではサイエンス研究のツールであったが、ゲノム解析のスループットの向上、コストの減少に伴い、創薬ツールや臨床応用にシフトが移り、リキッドバイオプシーなどによる早期診断も含め、今後ますます市場が大きくなっていくことが予測される。

90年代は日立なども参入し、「キャピラリー式シーケンサー」を開発して、世界で利用される時代もあったが、現在利用されているほとんどの技術は海外製である。試薬や解析ソフトを含めた事業展開で対応が遅れたという指摘がある。

例えば、一細胞 RNA シーケンス法では一細胞を容器に取り分けて、分子生物学的反応を行う。細胞の採取方法には、主にマイクロ流体装置や液滴形成流路、FACS ソーティング技術、マイクロウェルなどを利用する。FACS ソーティングを除けば、半導体技術である微細加工を利用して作製されるもので、かつては日本で先行した技術であるが、もともと異分野連携が必要な世界でもあり、プレーヤーが多くなかったことに加え、やはり次々に新しい技術が出てくる中で、スタートアップ・ベンチャーの機動力に勝てなかった面もあるように思う。

イルミナ社（1998 年設立）の独占が続いてきたが、2012 年中国の BGI は米国 Complete Genomics を買収（約 1 億 1,760 万ドル）、現在、イルミナに並ぶ解析技術を獲得している。ビッグテックが各社に大規模投資を行っており、日本からもソフトバンクがパシフィック・バイオや 10x Genomics 社に投資していることが印象的である。

参考資料

1) Meru et al. Nature Biotech. 2020

2.10 まとめ バイオベンチャーへの投資のトレンド

以上見てきたように 9 つの注目動向のすべてスタートアップ・ベンチャーによってイノベーション（社会実装）が起こった（起こりつつある）と言っても過言ではない。

バイオ産業は、扱う生物そのもの、あるいは適用対象となる人の生物学的理解がまだまだ完全でないことから、不確実性、複雑性があり、また技術進展の早さが特徴である。不確実性からはリスクと収益の分担が、複雑性・学際性からは異分野連携やオープンイノベーションが、技術進展の早さからはアカデミアや大企業などの組織のあり方が問われる。

硬直した組織や自前主義では何もできないのは、科学研究でもビジネスの世界でももはや自明である。こうしたことに対応するために、米国ではバイオ医薬品による第一次バイオベンチャー設立期の 1980 年頃からスタートアップエコシステムが構築されはじめ、2000 年代のバイオ医薬品の成功により加速・発達してきた。

近年の特徴としては、VC ファンドのボリュームが大きくなり続けていることから、スタートアップとしては上場せずとも大きな資金を調達しやすくなっている。早期の収益を目指すのか、成長性を優先するのか、によって IPO をするか、未上場のまま資金調達を繰り返し、規模を拡大させていくかの選択がなされている。

先に見てきた遺伝子治療や細胞治療などのハイブリッド型ベンチャーは早期の収益見込みが立ち、設立から間もなく（3 年程度で）IPO しており、mRNA 医薬や AI・ロボット、次世代シーケンサー等のプラットフォーム技術系のベンチャーにおいては、未上場の状態で必要な資金を大きく調達し、成長に向けての準備期間を十分長く取ること（10 年前後）でユニコーン化していくプロセスが確立していることが見て取れた。

世界のバイオテクノロジーベンチャー資金は近年急増している¹⁾。同時にバイオテック分野では投資の大規模化が起きている。2019 年、1 億ドル以上の投資を受ける 52 のメガラウンドが登場した。11 回は A ラウンドであり（2020 は 7 回）、2019 年の平均 A ラウンドは、2,830 万ドルであった。2020 年は平均 3,400 万ドル

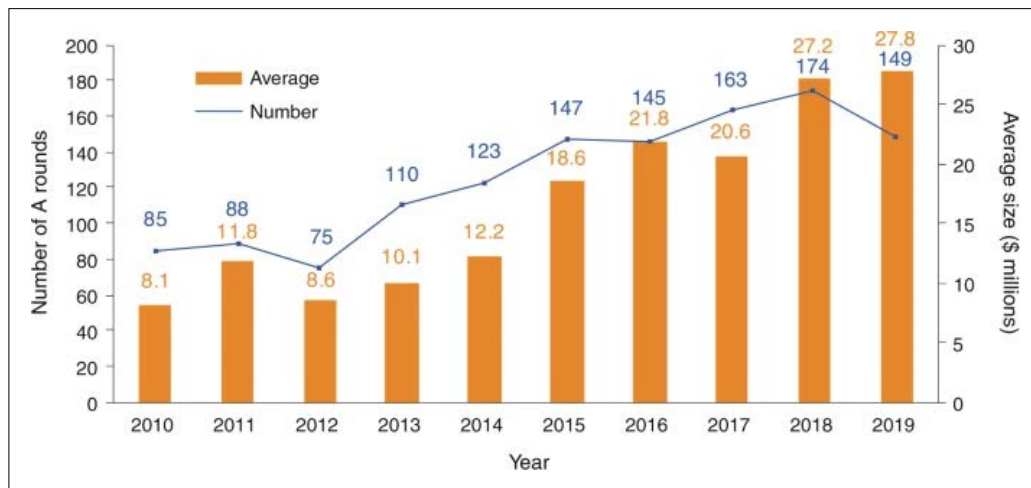


図33 シリーズAの平均ラウンドサイズ

出典：Europe's biotech renaissance

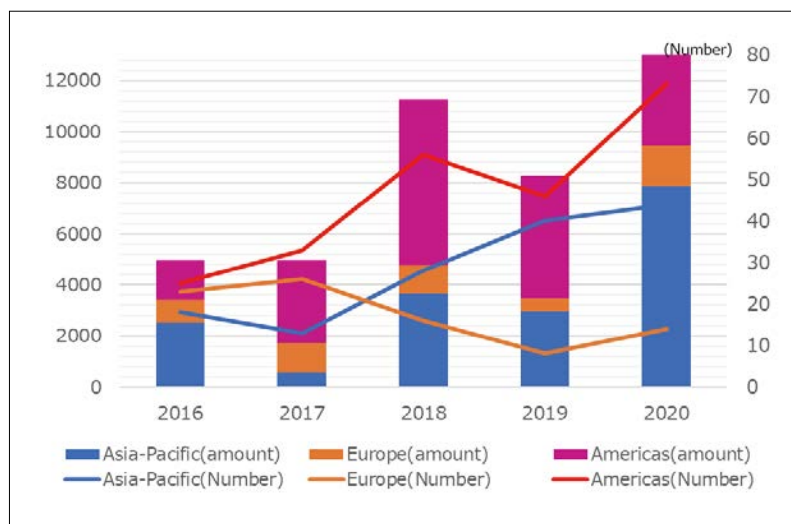


図34 IPOの件数

出典：Financing breaks all records in 2020 Nature Biotechnology (2021)

となり、ほぼ 30% 増加した。

特に細胞および遺伝子治療、リキッドバイオプシーの勢いが顕著である。

IPOでは、2020年、73を超えるバイオ企業が合計220億ドルを超える資金を調達した²⁾。うち33のバイオ関連の特別目的買収会社（SPAC）が66億ドルを調達した。2019年、ジェンマブ（1999年にデンマークのコペンハーゲンで設立され、がん治療における独自の抗体治療薬の開発）がナスダックで5億8,200万ドルを調達した。2019年のIPO評価の中央値は4億ドルを超えている。一方、2019年の日本のマザーズ新規上場企業の初値時価総額中央値133億円となっている（全産業）³⁾。

参考までに、日本の主なベンチャーの資金調達事例を示す（表10）。海外事例に比して、明らかに資金調達額が低いことや、IPO後の時価総額は一部を除いて大きく上昇していないことなどが見て取れる。

表10 日本のバイオベンチャー資金調達（億円）

		シード	A	B	C	D	調達額 (IPO)	時価総額 (IPO)	時価総額 (2021.5)	領域	由来
アンジェス	1999		—				31.2 (2002)	180	1,295	遺伝子治療	大阪大学
リプロセル	2003		3.6				18.9 (2013)	266	292	iPS細胞	東京大学
サイバーダイ ン	2004		58 (2008-)				41.6 (2014)	401	770	パワードスーツ	筑波大学
カイオム・ バイオサイ エンス	2005		6.2 (2007)	4.5 (2011)			4.7 (2011)	55	85	抗体医薬	理研
ユーグレナ	2005		—				7.8 (2012)	45	960	バイオ燃料	東京大学
ペプチド リーム	2006		1.5 (2007)	6 (2008)			38.2 (2013)	322	6,002	ペプチド医薬	東京大学
Spiber	2007		292 (2011-)			250 (2020)				微生物発酵素材	慶應義塾大学
ヘリオス	2011		30 (2013)				66.9 (2015)	477	821	iPS再生医療	九州大学
Quantum Biosystems	2013	1.3	3.8 (2014)	24	8.9 (2018)					NGS	大阪大学
Molcure	2013	2	3 (2018)							AI創薬	慶應義塾大学
CureApp	2014	0.91 (2015)	3.45 (2017)	13.6 (2018)	20.9 (2019)	19.1 (2021)				デジタル医療	—
エルピクセル	2014		37 (2016)							AI画像	東京大学
ノイルイ ミューン・ バイオテック	2015		非公開	非公開	21.6 (2021)					細胞医薬	山口大学
モダリス	2016	1.1	14.2 (2017)	25 (2019)			23.2 (2020)	326	421	ゲノム編集	東京大学
シンクサイト	2016	3.6	16.5 (2020)							イメージング	東京大学
バイオパ レット	2017	9.2	10 (2020)							ゲノム編集	神戸大学
Craif	2018	～5	非公開 (2020)							リキッドバイ オプシー	名古屋大学

参考資料

- 1) Europe's biotech renaissance Nature Biotechnology | VOL 38 | April 2020 | 408–416
- 2) Financing breaks all records in 2020 Nature Biotechnology (2021) VOL 39 | February 2021 | 123–134
- 3) KPMG 「2019年のIPO動向について」

コラム1

日本のアカデミアシーズが医薬品に繋がった例

これまでに日本（日本人）のアカデミアシーズが「死の谷」を渡って医薬品になった例を図35に挙げた。ノーベル賞の受賞対象となった研究成果をもとにしたイベルメクチン、ニボルマブの他にも、低分子化合物、ペプチド、抗体、核酸、ウイルス製剤、再生医療等製品など様々な治療モダリティが創出されている。リュープロライド、トシリズマブ、フィンゴリモド、ニボルマブはブロックバスターとなり、商業的にも成功を収めたと言える。

満屋が開発したジドブジンは世界初の抗HIV治療薬であり、現在でも抗HIV治療ガイドラインに掲載されている。ダルナビルは、2019年にダルナビルをキードラッグとした抗HIV配合剤が発売され、プロテアーゼ阻害剤として初回治療に選択すべき推奨薬として挙げられている。

間野らは、2007年にEML4-ALK融合遺伝子が一部の非小細胞肺癌の発癌原因であることを示し、ALK阻害薬の開発に繋がった。第1世代のALK阻害薬クリゾチニブは、MET阻害剤として消化器がんなどを主な対象に臨床試験が行われていたが、野間らの発見を受けてEML4-ALK陽性肺がんを対象を絞って試験を進め、わずか4年後の2011年に米国での承認を得た。その後、ALKの二次変異や脳転移例への対応を目指した改良が進み、日本では2021年に承認された第3世代ALK阻害剤ブリグチニブまで5製品が上市されている。

国立精神・神経医療センターは日本新薬との共同研究を通じて、日本発の核酸医薬品を開発し、海外への展開を実現した。ジストロフィン遺伝子のエクソン53スキッピングに基づくデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬ビルトラルセンは、臨床試験の結果から先行するSarepta Therapeutics社エテプリルセン（2016年米国で承認）、ゴロディルセン（2019年米国で承認）を上回る運動機能の改善又は維持が期待され、また安全性にも優れることが示されている。こうした成果に繋がる日本が有する優れた基礎研究成果を、革新的な診断・治療法開発に継ぐトランスレーショナル・リサーチを後押しする施策は、文部科学省が平成16年度（2004年度）に開始した「革新的ながん治療法等の開発に向けた研究の推進—トランスレーショナル・リサーチ事業の推進—」に始まる。その後、平成19年度（2007年度）から「橋渡し研究支援推進プログラム」事業、平成24年度（2012年度）から「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」が行われ、橋渡し研究支援拠点のネットワーク化、シーズ育成能力の強化および恒久的な拠点の確立が図られた。平成29年度（2017年度）からは「橋渡し研究戦略推進プログラム」が開始されており、日本全体で日本全体で橋渡し研究を推進する体制をさらに強化・発展させている。また、並行して平成26年度（2014年度）からは、健康・医療戦略推進本部の下、「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」として、国際水準の臨床研究・治験の実施環境の整備を行う厚生労働省の臨床研究品質確保体制整備事業や医療法に基づく臨床研究中核病院等との一体的な運用により、基礎研究から実用化ま

で一貫した支援を行い、我が国発の革新的な医薬品、医療機器等を更に創出する体制の構築が行われた。しかし、健康・医療戦略推進会議「医薬品開発協議会」では、まだ官民ともにアカデミア発シーズの臨床試験への研究費拠出が少ないことや、アカデミアと企業のシーズに関する考え方に未だギャップがあることなどが指摘され、製薬業界の協力の下にAMED支援課題の実用化促進を図るための新たな取り組みとして、企業視点からの有望シーズの目利き機能と進むべき創薬プロセスのガイド役を担う「AMED アカデミア医薬品シーズ開発推進会議 (AMED-FLuX)」が2021年に設置された。

本編でも述べている通り、日本は新薬を連続的に創出することができる数少ない国のひとつである。創薬のオープンイノベーション化が進み、シーズの源としてアカデミアへの期待が増大している。アカデミアシーズを育成するためのトランスレーショナル・リサーチ推進戦略も、実効性ある取り組みが重要である。

医薬品	適応	国内発売	研究者 (当時)	開発企業
ジドブジン (レトロビル)	ヒト免疫不全ウイルス	1987	満屋裕明 (米国立がん研究所・熊本大学)	パロース・ウェルカム (現: GSK)
オザグレナトリウム (カタクロット)	脳梗塞	1988	早石修、山本尚三 (京都大学)	小野薬品工業
セルモロイキン (セルロイ)	血管肉腫	1992	谷口維昭 (大阪大学)	武田薬品工業
ジダノン (ヴァイデックス)	ヒト免疫不全ウイルス	1992	満屋裕明 (米国立がん研究所・熊本大学)	BMS
リユープロレリン (リユーブリン)	前立腺がんなど	1992	松尾壽之 (大阪大学、Tulane大学)	武田薬品工業
スプラタストシル (アイビーディ)	アレルギー性疾患	1995	江田昭英 (岐阜医科大学)	大鵬薬品工業
カルベリチド (ハンパ)	急性心不全	1995	松尾壽之 (宮崎医科大学)	サントリー (現: 第一三共)
ザルシタピン (ハイビッド)	ヒト免疫不全ウイルス	1996	満屋裕明 (米国立がん研究所・熊本大学)	ロシュ
イベルメクチン (ストロメクトール)	腸管糞線虫症、疥癬	2002	大村智 (北里大学)	米メルク
トシズマブ (アクテムラ)	関節リウマチなど	2005	岸本忠三 (大阪大学)	中外製薬
オキサリプラチン (エルプラット)	悪性腫瘍	2001	喜谷喜徳 (名古屋大学)	デビオファーム、ヤクルト
ボセンタン (トラクリア)	肺動脈性肺高血圧症	2005	柳沢正史 (筑波大学)	ロシュ、アクテリオン
タルナビル (アリジスタ)	ヒト免疫不全ウイルス	2007	満屋裕明 (熊本大学)	ヤンセンファーマ
モガムリズマブ (ボテリジオ)	悪性腫瘍	2010	上田龍三 (名古屋大学)	協和発酵キリン (現: 協和キリン)
フィンゴリモド (イムセラ、シレニア)	多発性硬化症	2011	藤多哲朗 (京都大学)	田辺三菱製薬、ノバルティス
グリナチニブ (ザコー)	悪性腫瘍	2012	間野博行 (自治医科大学)	ファイザー
ニボルマブ (オプジーボ)	悪性腫瘍	2014	本庶佑 (京都大学)	小野薬品工業、メダレックス (現: BMS)
トラメチニブ (メキニスト)	悪性腫瘍	2016	酒井敏行 (京都府立医科大学)	日本たばこ産業
ビルトラルセン (ビルテプソ)	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	2020	武田伸一 (国立精神・神経医療研究センター)	日本新薬
セツキシマブ サロタロカンナトリウム (アキアックス)	頭頸部がん	2021 承認済	小林久孝 (米国立衛生研究所・国立がん研究所)	楽天メディカル
テセルバツレブ (デリタクト)	悪性神経腫瘍	(2021) 承認済	藤堂具紀 (東京大学)	第一三共
フビピラビル (アビガン)	インフルエンザ	(2014) 承認のみ	白木公康 (富山大学)	富山化学工業 (現: 富士フイルム富山化学)

製品名	適応	国内発売	研究者	開発企業
再生医療等製品				
ヒト (自己) 軟骨由来組織 (ジャック)	膝関節における外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎	2013	越智光夫 (広島大学)	ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
ヒト (自己) 骨格筋由来細胞シート (ハートシート)	虚血性心疾患による重症心不全	2016	澤芳樹 (大阪大学)	テルモ
ヒト (自己) 骨髄由来間葉系幹細胞 (ステミラック)	脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害	2019	本望修 (札幌医科大学)	ニプロ
ベベルミノゲン ペルプラスミド (コラテジェン)	慢性動脈閉塞症	2019	森下竜一 (大阪大学)	アンジェス
ヒト (自己) 角膜輪部由来角膜上皮細胞シート (ネビック)	角膜上皮幹細胞欠損症	2020	西田幸二 (大阪大学)	ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
ヒト (自己) 口腔粘膜由来上皮細胞シート (オキュラ)	角膜上皮幹細胞欠損症	(2021) 承認済	西田幸二 (大阪大学)	ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

体外診断用医薬品				
OncoGuide NCC オンコパネルシステム	がん遺伝子パネル検査	2019	国立がん研究センター	シスメックス
医療機器				
甲状軟骨固定用器具 (チタンブリッジ)	内転型痙攣性発声障害	2018	一色信彦 (京都大学)	ノーベルファーマ

図 35 日本のアカデミアシーズが製品に繋がった例

コラム2

日本における医薬分野の産学連携の歴史

日本における産学連携は「企業が大学の研究者に知識や技術について相談する」あるいは「大学の研究者がシーズを大企業に実用化してもらう」形の共同研究が主流であり、これらは産学交流の場として機能してきた側面もある。また、製薬企業では、2000年頃まで、自前で創薬研究を遂行し、臨床開発へ進めることが一般的であった。これらが連続的な面的なイノベーションとはほど遠いのも事実である。

2001年に発表された「大学発ベンチャー1000社計画」では、大学等の研究成果を事業化する「大学発ベンチャー」を2004年度末までに1,000社設立することを目標に掲げた。日本経済のイノベーションを牽引するような大学発ベンチャーを輩出することはできなかった。

バイオ医薬品の台頭など新しいモダリティへの対応から開発競争が激しくなり自前主義では対応できなくなった結果、外部のシーズの活用がせまられるようになった。国内製薬企業の研究公募もスタートした。2007年に塩野義製薬が先駆けて開始し、11年には第一三共とアステラス製薬が立ち上げた。京都大学とアステラス製薬は、2007-2017年にオープンイノベーションの拠点である次世代免疫制御を目指す創薬医学融合拠点（AKプロジェクト）を設置し、ここでの協働を通じて臨床/基礎/創薬の研究における連携体制を構築してきた。

企業	プロジェクト	募集内容	条件
旭化成ファーマ	A-COMPASS	注力領域（神経変性疾患、自己免疫疾患、救急、骨・軟骨、筋疾患）における新規創薬シーズ（新規創薬標的分子または医薬品候補物質）（共同研究型、研究開発型）	日本国内の大学、研究機関（アカデミア、製薬およびベンチャー企業等）に所属している研究者
アステラス製薬	AAAP	● 最先端のバイオロジーやモダリティ・テクノロジーに基づいた、アンメットメディカルニーズの高い疾患に対する新薬候補およびそれに伴う基盤技術 ● 医療用医薬品とは異なるヘルスケアソリューション ● 東京大学ライフサイエンス連携研究教育拠点および東京大学COI「自分を守る健康社会拠点」のそれぞれと、Astellas Alliance Acceleration Program (AAAP)と専断協定を締結 ● 疾患の背景にある生物学的メカニズムに関する初期調査から、創薬標的の特定、新しい治療法の創製とその検証に至る、さまざまな段階における研究開発の提案	東京大学ライフサイエンス連携研究教育拠点および東京大学COIに所属する研究者
EAファーマ	Wish List	● 創薬・創薬標的候補：がんを除く治療満足度が満たされていない消化器系疾患に対する創薬候補、創薬標的候補 ● 疾患基礎技術：消化器系疾患に対する動物モデル・技術・バイオマーカー・評価技術・医療機器・スマートフォン用アプリケーションなどのITソリューション	日本国内の大学、公的な研究機関等に所属する研究者で、応募内容の研究を日本国内で実施可能
協和キリン		腎、がん、免疫・アレルギー、中枢神経領域を対象とした創薬シーズ、創薬標的・コンセプト、創薬技術・評価系	国内研究機関（アカデミア、製薬およびベンチャー企業等）に所属されている研究者
第一三共	TaNeDS	● 創薬技術研究：新規モダリティ、細胞治療、DDS・ターゲティング技術、安全性予測、AI研究、ライブラリーなど ● 創薬標的の探索・検証研究：がん、希少疾患、神経変性疾患、難治性免疫疾患など ● 第一三共のモダリティ技術活用研究	日本国内の研究機関に所属する研究者で、国内で研究遂行
大日本住友製薬	PRISM	● 研究ニーズ提示型：提示した研究テーマに沿ったアイデアを募り、共同研究などを実施（を創薬技術研究＜新規モダリティ、細胞治療、DDS・ターゲティング技術、安全性予測、AI研究、ライブラリーなど＞） ● 研究開発シーズ募集型：特定疾患領域における研究開発シーズを募集し、ライセンシングや共同研究などを実施	● 日本国内の大学や研究機関、企業などに所属する研究者で、応募内容の研究を日本国内で遂行可能 ● 医薬品候補品を保有されている方、所属（大学・研究機関・企業など）不問
武田薬品工業	● COCKPI-T® Funding ● COCKPI-T® Screening ● SKIT Open Innovation	● 指定の研究領域（全30課題）に関する新しい創薬アイデア（創薬ターゲット、創薬技術等） ● 神経・精神系疾患に関して脳の機能を反映する化合物スクリーニング可能なアッセイ系 ● 神経精神疾患、自己免疫疾患、がん免疫、免疫細胞・免疫細胞間について提供する選択的プロテインキナーゼ阻害化合物の疾患および免疫機能・細胞に関する細胞系表現型アッセイ	● 日本国内の大学、公的な研究機関、企業等に所属する研究者 ● 日本国内のアカデミア（大学または公的研究機関）、企業等に所属する研究者 ● 日本国内のアカデミア（大学または公的研究機関）に所属する研究者
日本新薬		注力領域（血液内科、難病・希少疾患、泌尿器科、婦人科、核酸医薬、創薬化学）における創薬シーズ、標的分子、創薬技術など	
日本ペーリンガーイングルハイム	opnMe	肥満の治療に関与する新規ペプチドの同定に関するアイデア	
持田製薬	MOIRé	産婦人科領域（子宮内胎座、妊娠高血圧腎症）、消化器領域（炎症性腸疾患）、整形外科領域（変形性関節症）に対する医薬品候補 子宮内胎座については、創薬標的候補および評価系	国内の公的研究機関・大学等に所属している研究者または研究の代表者（アカデミア発ベンチャー企業所属の研究者も対象）

図36 日本の製薬企業の研究公募

2013年には、研究成果の事業化により設立された大学発ベンチャーへ投資するため、東京大学、京都大学、大阪大学、東北大学に対して1,000億円の予算措置が取られた。14年には、設立したベンチャー経営者不足を解消するため、文部科学省においてグローバルアントレプレナー育成促進事業（EDGE）が13大学で運営され始めた。

日本の製薬企業と大学などの間において長期包括契約という新たな形が見られ始めた。大学の研究者が企業に出向するという新たな形での産学連携事例となっている。2015年には武田薬品と京都大学iPS細胞研究所（CiRA）との連携、2016年には中外製薬が大阪大学と長期の包括契約を結んだ。大阪大学免疫学フロンティア研究センター（IFReC）に対して10年間で総額100億円を拠出するものである。連携スキームとしては、①IFReCは従来どおり、学術的に自由な基礎研究を行う。②IFReCが取り組む自主研究テーマについて、IFReCが中外製薬へ年に2回研究成果の定期的開示（報告）を行う。③中外製薬は、報告された研究テーマから共同研究に進む研究テーマを選択、④IFReCの研究者が中外製薬と共同研究を実施、⑤非臨床研究後期以降は、中外製薬が単独プロジェクト等の研究開発を実施、となっている。

企業	大学	期間	内容
アステラス製薬	岐阜大学	2020～（3年）	細菌感染症治療法の創出を目指し「ファージバイオロジクス研究講座」開設
エーザイ	東京大学	2020～（5年）	標的タンパク質分解技術の開発と創薬に向けた共同研究契約を締結 東京大学薬学系研究科に社会連携講座「タンパク質分解創薬」を設置
	産業医科大学、大阪大学、北海道大学、東北大学	2020～	研究プロジェクト「産学連携オールジャパン体制による本邦Toll様受容体研究の実用化：全身体性エリテマトーデス薬の創製」について、4大学と産学官共同研究開発契約を締結 本プロジェクトは、AMED医療研究開発革新基盤創成事業（CICLE）に採択されており、新規経口Toll様受容体7/8阻害剤E6742を用い、産学官連携による日本発の全身体性エリテマトーデス治療薬の創出を目指す
塩野義製薬	北海道大学	2008～	共同研究施設「シオノギ創薬イノベーションセンター」設置
	京都大学	2018～（5年間）	メディカルイノベーションセンターSKプロジェクト「神経疾患治療のための創薬医学研究ラボ」
	長崎大学	2018～（5年間）	マラリアを中心とした感染症分野における包括的連携に関する協定
大日本住友製薬	大阪大学	2018～（5年間）	医学系研究科に「医療データ科学共同研究講座」設置
	京都大学	2016～（5年間）	メディカルイノベーションセンター-DSKプロジェクト「免疫とストローマ制御によるがん創薬研究ラボ」
武田薬品工業	京都大学	2015～（10年間）	CiRAとの協働により、iPS細胞技術の臨床応用に向けた研究を10年間行い、心不全・糖尿病・神経疾患・がん・難治性筋疾患などの領域で、再生医療や創薬といった革新的な治療方法の開発を目指す 10年間で200億円の研究費用の提供、10年間で120億円以上に相当する研究支援
	マサチューセッツ工科大学	2020～（3年間）	「MIT-Takeda Program」の名称で、健康と医薬品開発に恩恵をもたらすAIの開発と応用を促進 機械学習を中心として、診断、治療、新規バイオマーカー予測、創薬、臨床試験の最適化などの課題に焦点
田辺三菱製薬	京都大学	2011～（10年間）	メディカルイノベーションセンター-TMKプロジェクト「慢性腎臓病研究ラボ」
塩野義製薬	京都大学	2018～（5年間）	メディカルイノベーションセンターSKプロジェクト「神経疾患治療のための創薬医学研究ラボ」
中外製薬	大阪大学	2017～（10年間）	先端的な免疫学研究活動に関わる包括連携契約 免疫学フロンティア研究センターに対して10年間で総額100億円を拠出
大塚製薬	大阪大学	2017～（10年間）	免疫学フロンティア研究センターの先端的研究に関する包括契約
バイエル	京都大学	2019～	特発性肺線維症の新しい創薬標的を特定するための戦略的研究提携
製薬・検査会社など約20社	国立がん研究センター	2015～	産学連携がんゲノムスクリーニングプロジェクト 広範な固形がん患者さんを対象に、がんの遺伝変化を調べる世界最大規模のプロジェクト

図37 日本の製薬企業と大学などの共同研究事例（包括提携）

コラム3

医療機器の世界市場における日系企業の競争力

NEDOが公表した「2020 年度 日系企業のIT サービス、ソフトウェア及びモノの国際競争ポジションに関する情報収集」のデータを基に、医療機器における日系企業の世界シェアから日系企業の競争力を分析した。

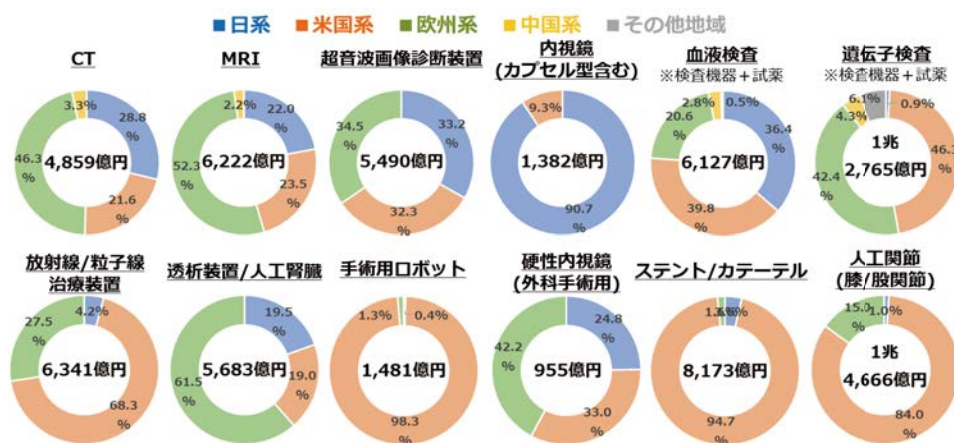


図 38 主な医療機器の日系/外資系企業の世界シェアと世界市場規模（2018年）

※「血液検査」「遺伝子検査」を除き、装置・デバイスの販売のみを集計し、消耗品やメンテナンスは含まず

この図より、日系企業は診断機器分野（上段）では一定の国際競争力を有するが、治療機器分野（下段）では海外企業、特に米国系企業が圧倒的なシェアを有するため、一部製品を除き競争力が弱いことが見て取れる。一般的な傾向として、診断機器よりも治療機器の方がリスク（侵襲性）が高い分利益率も高く、高い市場成長率が見込まれているが、そういった分野に日系企業は食い込めていない。また、診断機器についても、内視鏡を始めとしたイメージング機器やシスメックスが血球計数で競争力を有する血液検査については一定以上のシェアを確保するものの、市場が大きく今後も拡大が予想される遺伝子検査については、欧米はおろか中国・韓国に対しても競争力が劣っている。こうした状況が、医療機器の輸入超過の大きな要因であると考えられる。

これらから示唆されることは、治療機器のような高リスクの製品、遺伝子検査や手術用ロボットなど比較的新しい技術がドライブする製品において、日系企業は存在感が発揮できていないということである。大企業と比較して、スタートアップの方が高リスクの製品、新しい技術といったものに挑戦しやすいと考えられることから、起業促進によりこれまで日本の弱かった領域の競争力が高まることを期待したい。

3 | ベンチャー投資と起業の動向

ベンチャー投資に関するデータには、スタートアップ・ベンチャーが会社設立時の出資、有償第三者割当、株主割り当て、新株予約権等の権利行使、公募増資などでどれくらい資金を調達したかの視点のデータと、株式の購入などにより資本参加をするベンチャーキャピタル（VC）をはじめとした投資側視点からのデータの2つがある。

スタートアップへの投資は、事業法人の直接投資とVCからの投資の2つに大別される。VCはさらに、独立系のVCと、投資を本業としない事業会社（商社含む）によって設立されたスタートアップ投資を行うCVC（コーポレートベンチャーキャピタル）に分けられる。ベンチャーキャピタルによる投資は一般的に財務的リターンのみを志向するものであるが、CVCによる投資は財務的リターンと戦略的リターンの両方を志向し、特に後者を重視することも多く、その目的は異なっている。

ベンチャーキャピタル（VC）からの投資について、米国、欧州、中国における国内の年間投資金額および投資件数と比較したものが下記の図である（図39）。2020年の日本の国内投資金額は1,512億円で、前年の2,162億円と比較すると、650億円の減少となった。米国の国内投資金額は、円換算で16兆6,775億円と、前年の14兆7,449億円、13.1%増、また、中国の国内投資金額は3兆232億円で、前年23.8%の増となっている。欧州も投資金額を着実に増加させている（図40）。諸外国と比較すると、依然として日本のリスクマネー供給量の絶対額は少ない。

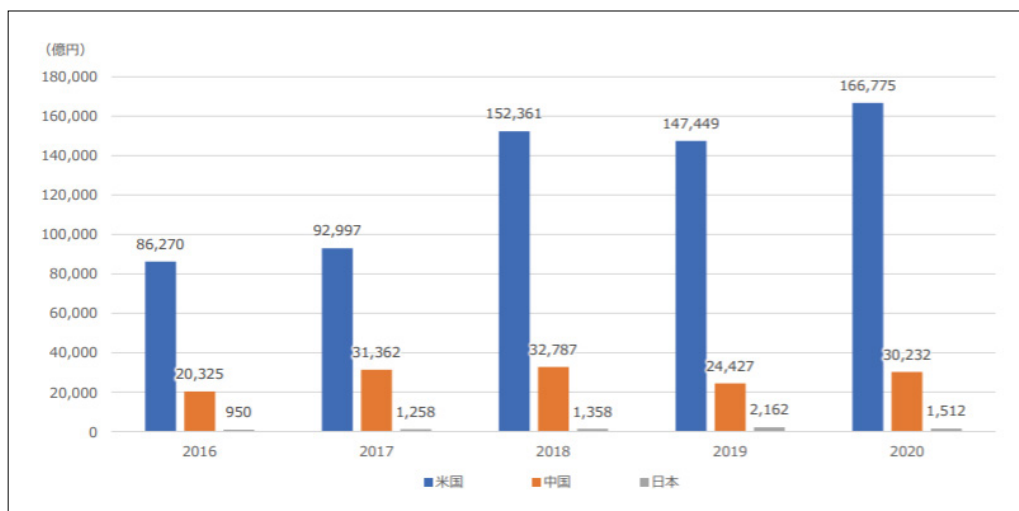


図39 2020年のVC投資動向 日本・米国・中国との比較

出典：VEC「2020年のVC投資動向 日本・米国・中国との比較」

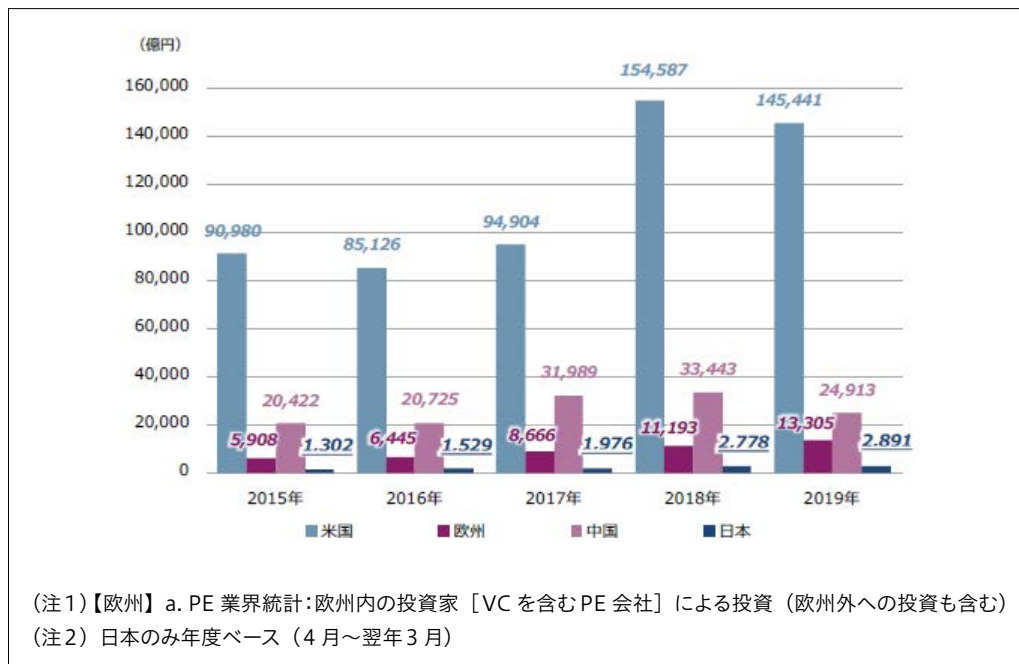


図40 VC投資の国際比較

出典：ベンチャー白書2020

ベンチャーに投資する側から見たデータから、日本における課題が2つ浮かび上がる。

VCファンドへの出資者は、米国では年金基金や財団など機関投資家が出資者の過半を占め、リスクマネー供給の中心となっている。また、海外投資家からの資金も3割以上を占める。日本は銀行、事業法人が中心であり、機関投資家・海外投資家からの資金獲得が進んでいないためにファンドの大型化が進まない状況になっている。

米国では、1958年の中小企業投資法の成立により、中小企業管理局(SBA)は、中小企業投資会社(SBIC)が中小企業に投資し、経営するためのライセンスを付与することができるようになった。SBAを通じて、連邦政府はSBICからの民間投資を融資の形で助成した。この融資は期間が通常10年で、ベンチャーファンドの標準的な返済期間は10年に設定された。1970年代初頭にKleiner PerkinsやSequoia Capitalのような現代の巨大VCを含む、いくつかの独立系投資会社が立ち上げられた。1978年に企業年金基金がリスクのある非公開会社に投資する制限が緩和された。年金基金からの圧倒的な資金調達は70年代から80年代後半のIntel、Apple、Genentechなどが大成功を収める原動力となった。これらの成功は、投資家に大きな利益をもたらし、さらにそれが投資の成長につながっている。

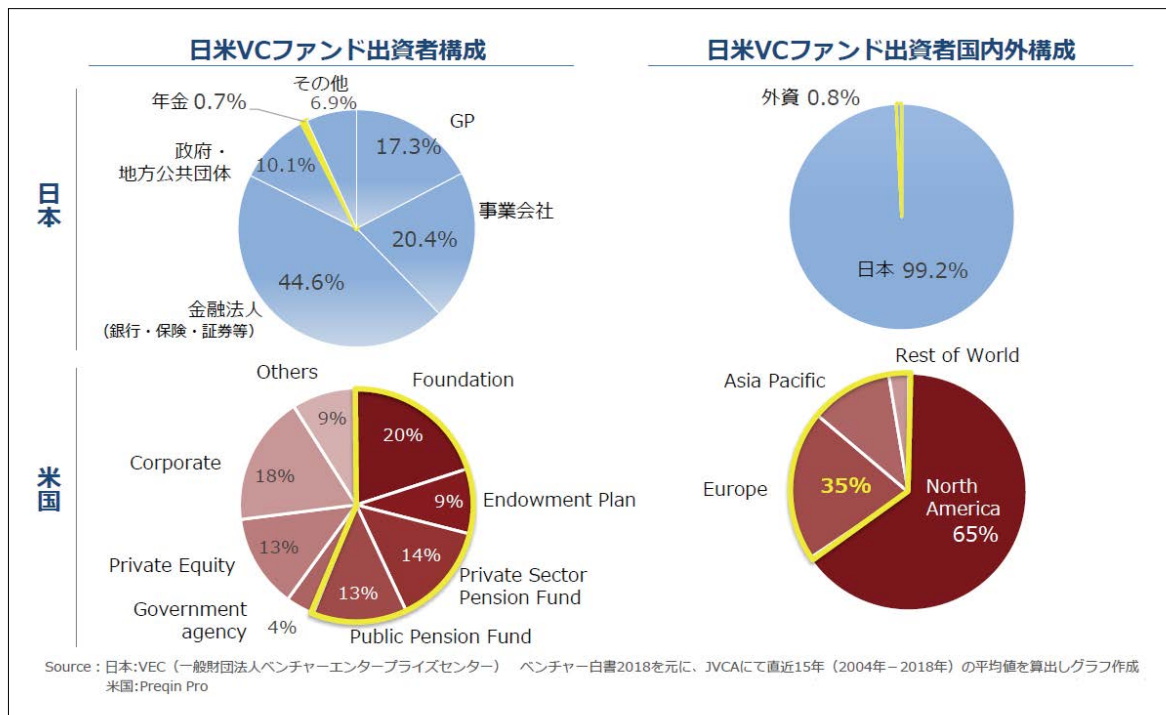


図41 VCファンド出資者構成

出典：一般社団法人日本ベンチャーキャピタル協会

創薬バイオベンチャーの株主構成からは、もう一つの課題が見える。日本の上場した創薬型バイオ系スタートアップの機関投資家の株主構成比率は1社平均約9%で、米国(76%)や欧州(34%)と比べてかなり少ない。IPO後は、個人投資家の保有比率が増加し、他の医薬品セクターと比較しても、個人投資家の保有比率が圧倒的に高い状況になっている。これによりボラティリティが大きくなり、機関投資家などが安定した投資がしにくい状況になっているとも言われている。

米国のように一定の確率で成功事例が出てくれば、投資家も投資をするという話になるが、投資がないと成功事例も出てこないというジレンマに陥っているのがいまの日本の状況といえる。

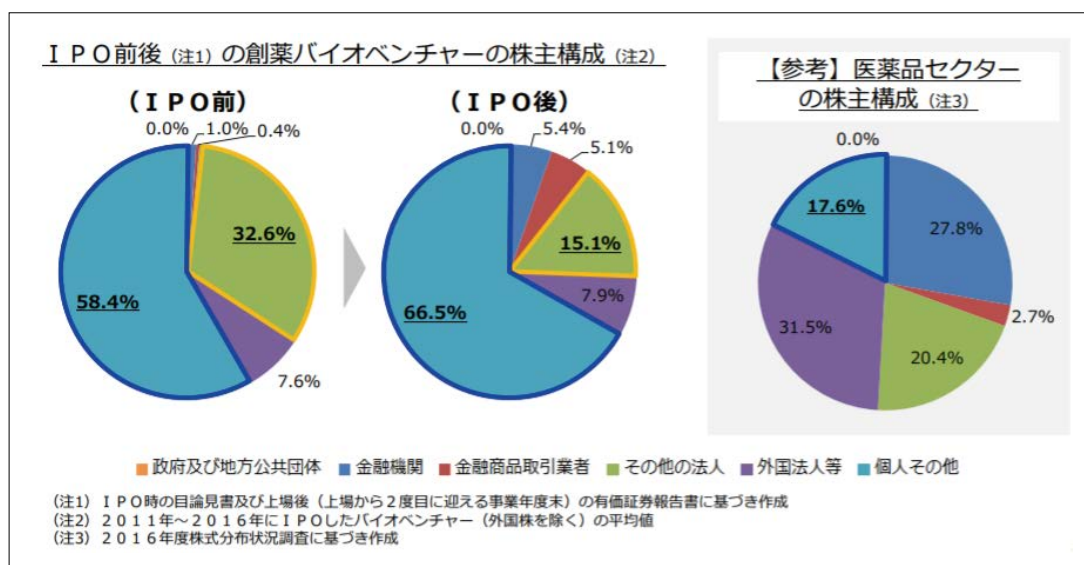


図42 創薬バイオベンチャーの株主構成

出典：東京証券取引所

3.1 米国

NVCA YEARBOOK 2021によれば、2020年末時点で約1,300社のVC（過去8年間にファンドを組成したVC）が存在し、2020年のVC投資金額は1,640億ドルとなっている。ここで注目すべきは過去10年で5倍近い規模に膨れ上がっていることである。

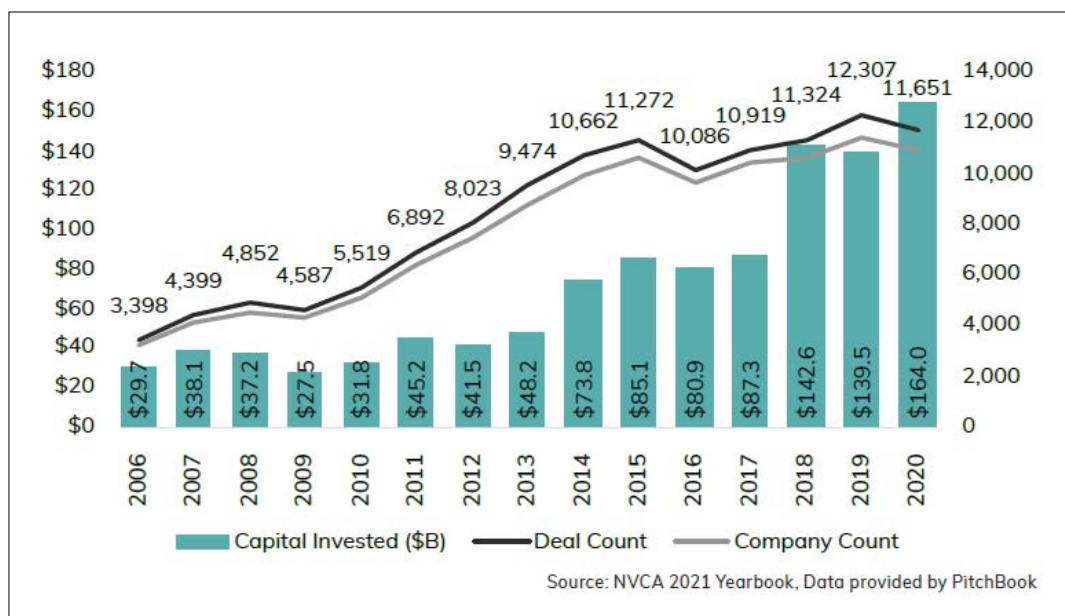


図43 米国のVCによる投資

出典：NVCA-2021-Yearbook

ステージ別投資金額は、「エンジェル/シード」がシェア6-7%、「アーリー」が30%前後、「レイター」が60-70%と、この3年間では、全体の傾向は大きくは変わっていない。

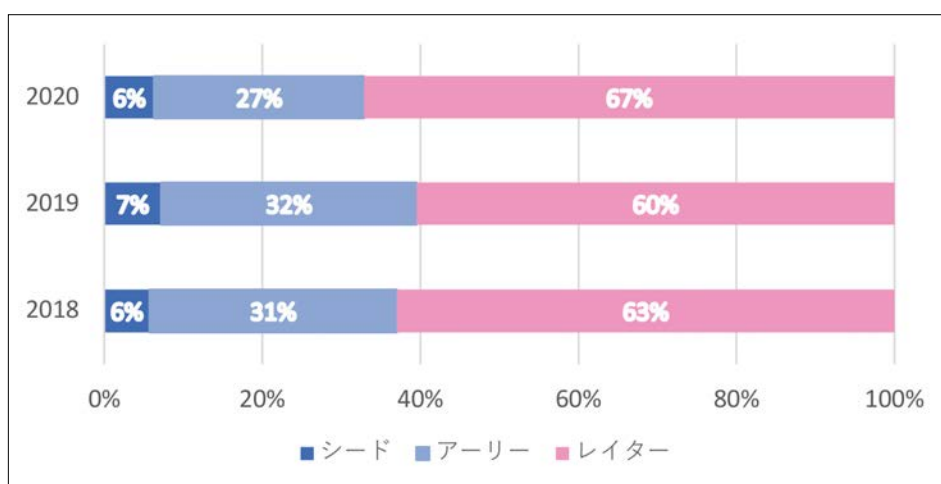


図44 投資先ステージ（金額比率）

出典：ベンチャー白書2020

内訳を業種別にみると、トップは「ソフトウェア」の516億ドル（シェア31.5%）、次いで、「バイオテックとファーマ」283億ドル（17.2%）、の順となっている。

バイオテックとファーマ以外の診断やデバイスも含めた表が下記の通りである。2020年度は2019年度から大幅に増加し、361億ドルとなっている。

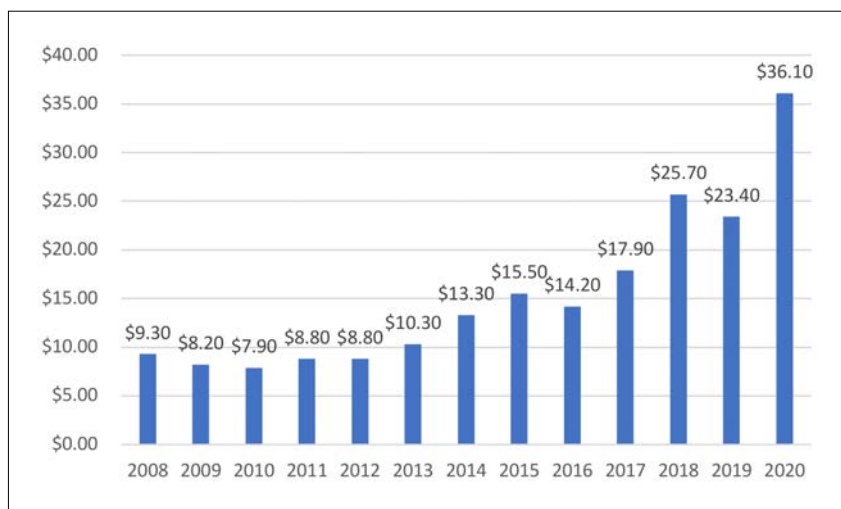


図45 バイオ分野へのVC投資額の推移（単位：\$B）

出典：NVCA-2021-Yearbook

投資先企業を所在地別に投資金額順でみると、トップ5州はカリフォルニア、ニューヨーク、マサチューセッツ、ワシントン、テキサスの順となっており、トップ5州の合計投資金額は1,049.2億ドルと全米総投資金額1,334.2億ドルの78.6%を占めている。

VCから出資を受けた企業の2019年のExit社数は全体で918社、うちM&Aが836社、IPOが82社と、M&Aが90%を超え、引き続き大部分を占めている。

AUTM 2019 Licensing Activity Surveyによると、米国における2019年の大学発ベンチャー設立数は1,040社で、2018年の1,080社からわずかに減少したが、減少の原因は調査の回答率の低下によるとしている。2019年末時点で活動している大学発ベンチャー企業数は6,725社で、2015年の5,057社から33%増加した。

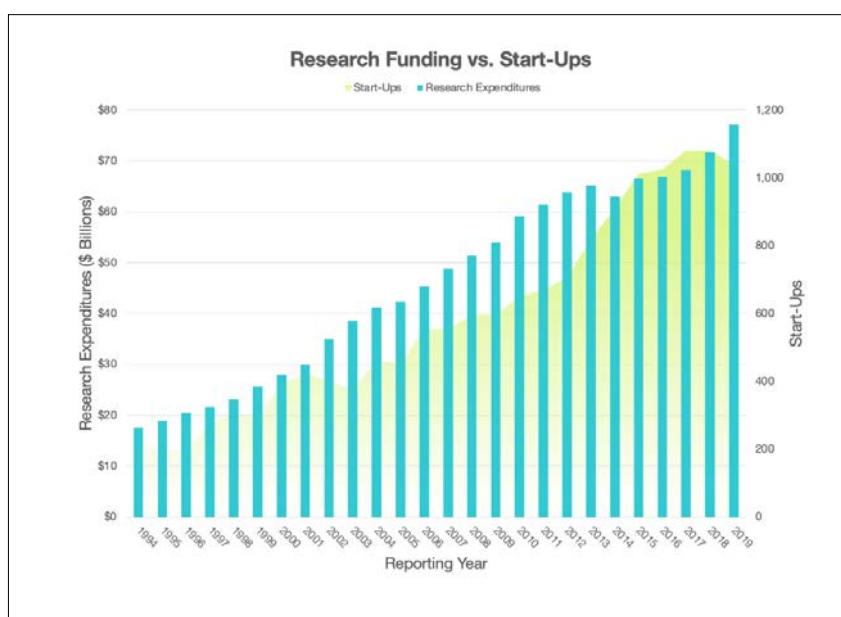


図46 米国における研究ファンド額と大学発スタートアップ設立数

出典：AUTM 2019 Licensing Survey

3.2 欧州

2019年の欧州内ベンチャー企業に対するVC投資金額（欧州外VCからの投資を含む）は106億ユーロに達し、国別にみると、英国が26.1億ユーロ、フランスが20.7億ユーロ、ドイツが19.1億ユーロと、これら上位3ヶ国が他の欧州諸国を大きく引き離している。

内訳を業種別にみると、トップは「ICT（通信/コンピュータ/エレクトロニクス）」の52.5億ユーロ（全体の49.5%）、次いで「バイオテック/医療」25.1億ユーロ（23.7%）となっている。

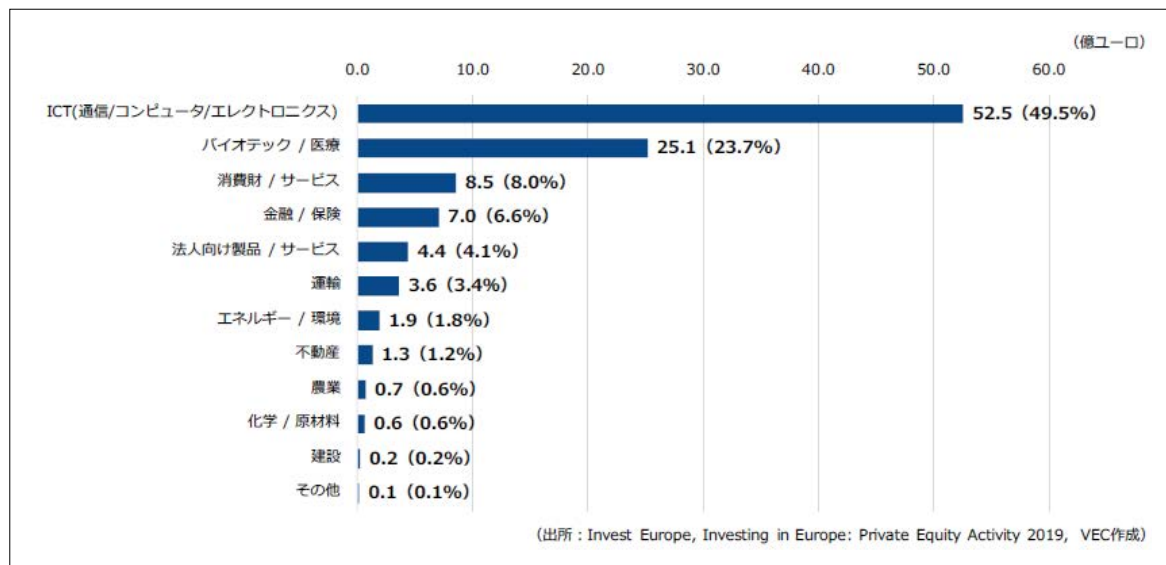


図47 VC投資先業種別内訳：欧州全体（2019年：金額・比率）

出典：ベンチャー白書2020

3.3 日本

日本国内のスタートアップが調達した資金額は、COVID-19の影響もあり2020年にはやや減少したものの、2012-2019年にかけて大きく伸びている。

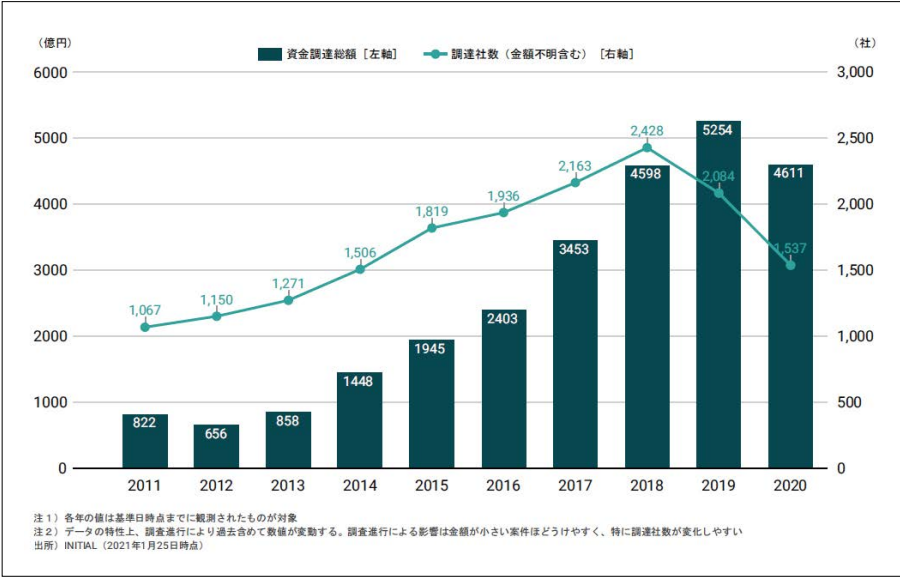


図48 国内スタートアップ調達額
出典：INITIAL 2020年 Japan Startup Finance

うち、大学発スタートアップの調達額を見ると、2016年までは全体の15%にも満たなかったが、2017年から伸び、2020年には全体の20%弱を占めるまでになっている。

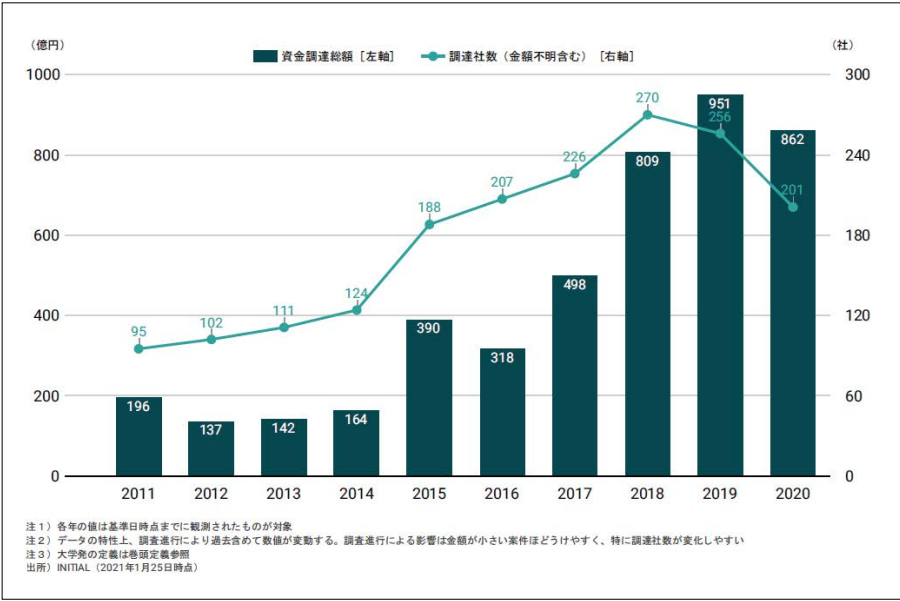


図49 大学発スタートアップの調達額
出典：INITIAL 2020年 Japan Startup Finance

日本では事業法人による投資も多い。2020年は総額は減少したが、事業法人による投資額は増加している。

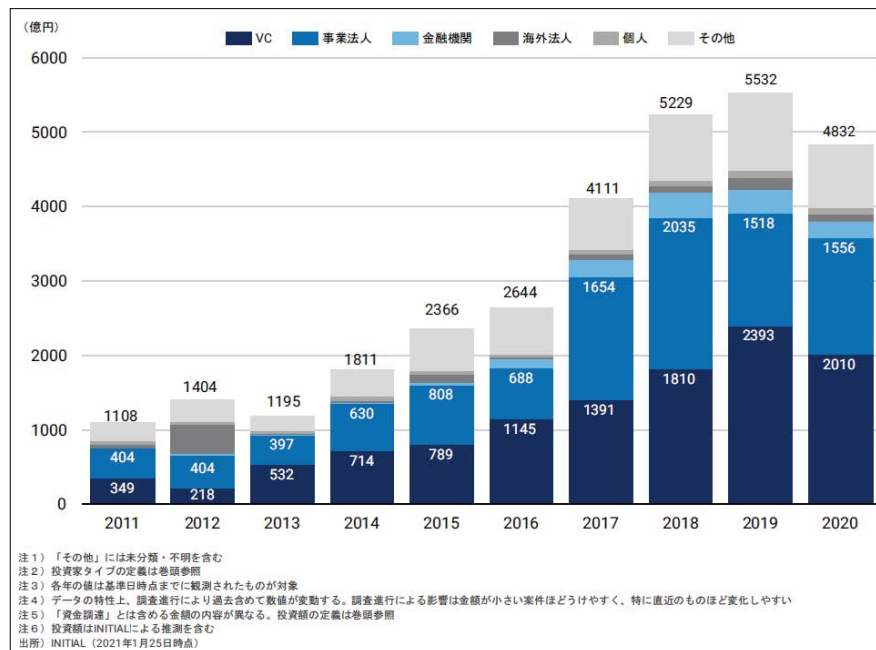


図50 投資家属性別投資額

出典：INITIAL 2020年 Japan Startup Finance

VCの属性別の内訳は下記の通り。事業会社が設立したCVCによる投資は着実に増加している。上の直接投資と合わせても、事業法人による投資は増加傾向にあると言える。

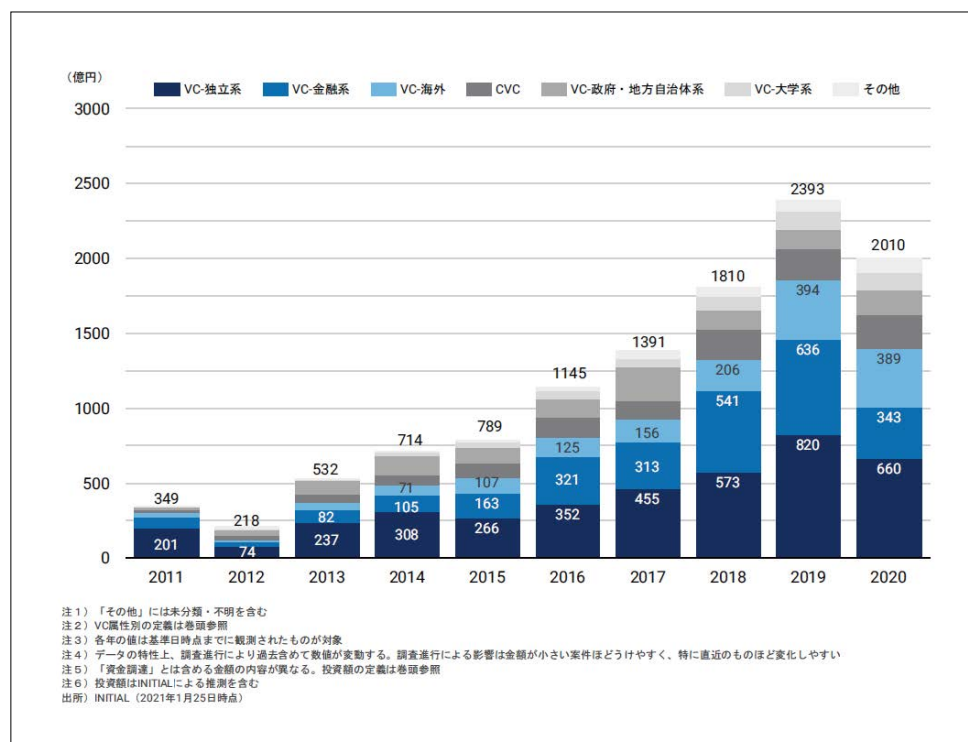


図51 VC属性別投資額

出典：INITIAL 2020年 Japan Startup Finance

2019年度(2019年4月～2020年3月)の、日本に籍を置くベンチャーキャピタル(VC)等によるベンチャー企業への投資金額は2,833億円、投資件数は1,671件であった。国内向け金額は2,124億円となり、2018

年度（1,706 億円）比で、24.5%増加と高い伸びを示している。

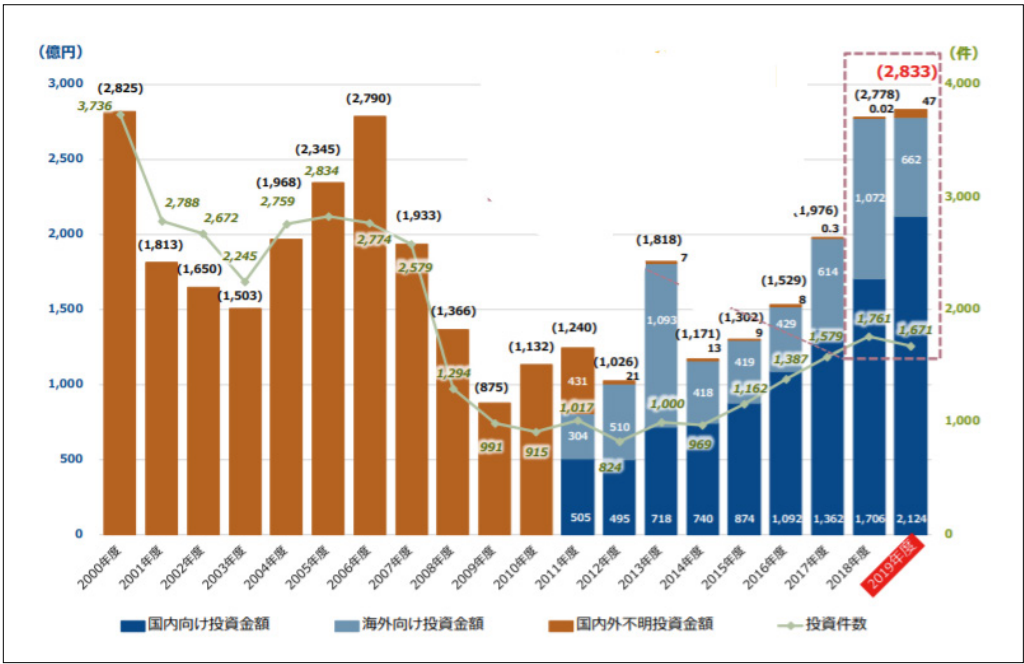


図 52 日本の VC 等による年間投資の推移
出典：ベンチャー白書 2020

国内投資先企業のステージを金額比率比較する。シードとアーリーの合算で全体の約 60%の比率を占め、エクспанションは25%、レイターは10%となっている。

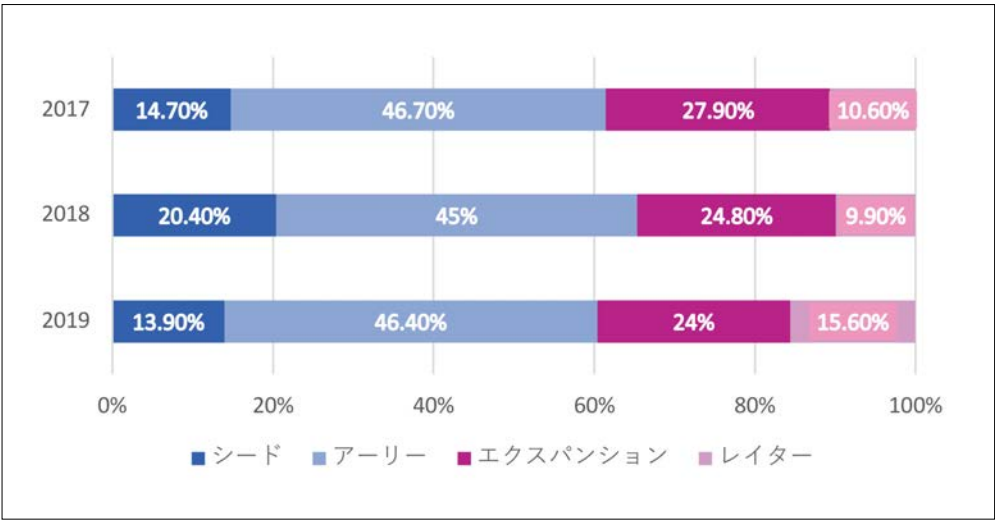


図 53 投資先ステージ（国内向け：金額比率）
出典：ベンチャー白書 2020

2019年度の国内向け投資の投資先業種（4分類）を金額比率でみると、「IT 関連」が57.1%を占め、2018 年度比で4.3ポイント増加。一方、「バイオ等」は388 億円で19.9%から18.4%へと若干減少している。

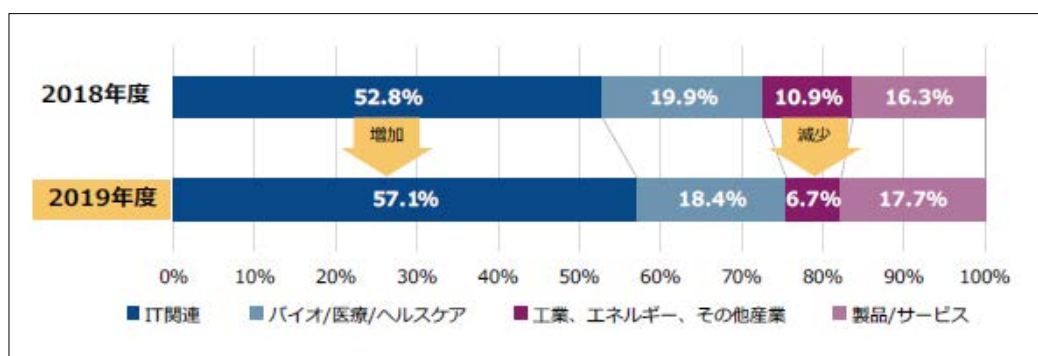


図54 投資先業種（国内向け：金額比率）

出典：ベンチャー白書2020

バイオ等のなかでも、医療機器・ヘルスケアサービスが伸びている。DX・AIの影響ではないかと推察される。

		(百万円)			
業種（4分類）	業種（9分類）	2018年度	2019年度	増減額	増減率
IT関連	通信・ネットワーク及び関連機器	2,871	1,888	-983	-34.2%
	コンピュータ及び関連機器、ITサービス	72,750	103,410	30,660	42.1%
	ソフトウェア	5,303	10,509	5,206	98.2%
	半導体、電機一般	4,534	4,700	166	3.7%
バイオ/医療/ヘルスケア	バイオ、製薬	21,954	24,133	2,179	9.9%
	医療機器、ヘルスケアサービス	10,325	14,634	4,309	41.7%
工業、エネルギー、その他産業	工業、エネルギー、その他産業	17,729	14,235	-3,494	-19.7%
製品/サービス	メディア、娯楽、小売、消費財	11,475	22,230	10,755	93.7%
	金融・不動産、法人向けサービス	14,996	15,175	179	1.2%

(VEC各年投資動向調査)

図55 投資先業種

出典：ベンチャー白書2020

2000年以降、大学発ベンチャー企業の設立は増加傾向となり、2005年をピークに2010年まで減少している。その後、2011年～2013年は増減を繰り返していたものの、2013年以降現在に至るまで設立数は大きく増加していることがわかる。

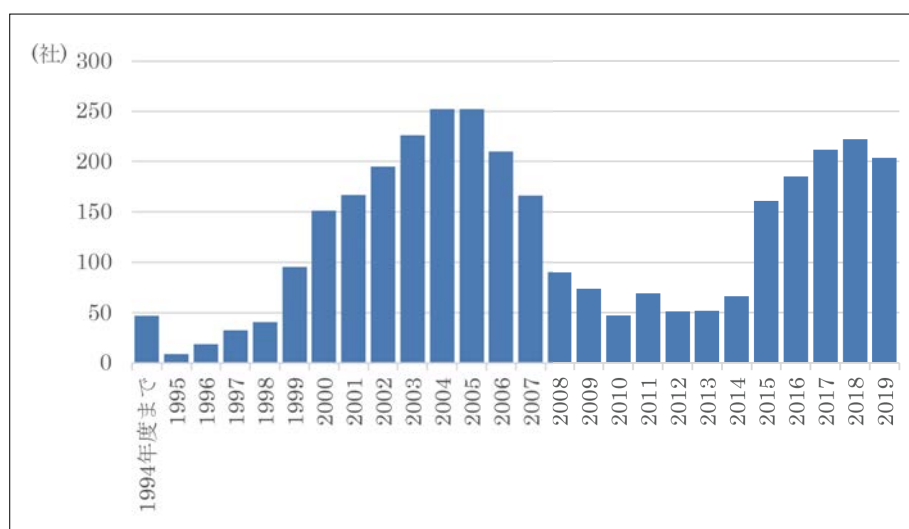


図56 大学発ベンチャー企業の設立数

出典：文部科学省「大学等における産学連携等実施状況について」

創薬系大学発バイオベンチャーが次々に設立された。ファンドは一般的に、満期が10年、延長で2年という設定であることやリーマンショックの影響から、事業を継続できなくなるベンチャーが相次ぎ、2000年代前半のバイオベンチャーブームはいったん冷え込んだ。日本では、IPO時の時価総額から伸び悩む、後の成長戦略を描くことに苦戦する大学発スタートアップも多い。

2016年度から2020年度にかけ、すべての業種において大学発ベンチャー企業数は増加。企業数については、IT（アプリケーション・ソフトウェア）、バイオ・ヘルスケア・医療機器、その他サービスがそれぞれ全体の約20%を占めている。

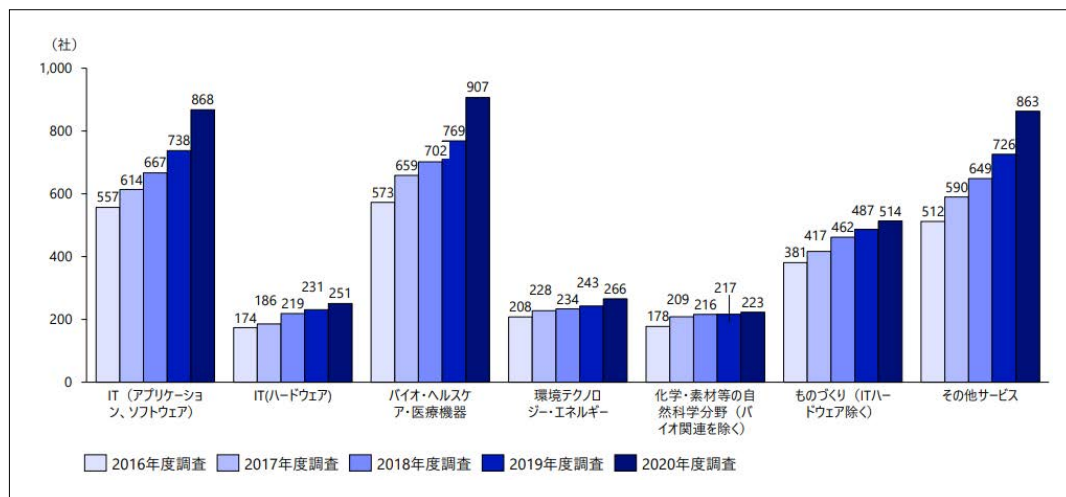


図57 業種別大学発ベンチャー企業数

出典：経済産業省「令和2年度大学発ベンチャー 実態等調査」

近年オープンイノベーションの一手段として、事業会社によるコーポレートベンチャーキャピタル（CVC）を介したスタートアップ企業への投資が盛んになってきている。製薬業界のバリューチェーン上で最もハイリスクな側面が強い研究機能を、外部リソース活用によりリスク緩和する。有望な外部のシーズや技術を抽出し、出資という形で先鞭をつける形式が一般的で、M&Aやライセンスインよりも小額の投資で自社のパイプライン増強が可能である。

具体例として、ノバルティス、ロシュ、ファイザー等は自社の注力疾患領域の治療薬開発を進めるスタートアップ企業への共同研究、ライセンス、投資、買収を積極的に進めている。武田薬品工業は、アメリカ支社である武田アメリカ・ホールディングスの子会社として武田ベンチャー投資を設置しており、研究投資活動に加えて、新規ビジネスにつながりうる外部リソースの新技术への投資を推進している。また、大塚製薬の子会社で売上高の約9割が腫瘍領域からなる大鵬薬品工業も、2016年にTaiho Venturesを設置し、抗がん剤の研究開発や創薬技術に特化して投資を行っている。

スタートアップ企業が多額の資金を調達することによって、無秩序な支出や過剰な企業評価につながる可能性がある」と疑問視する声も上がっている。エコシステム自体が医薬品の高額化を助長している側面があるとも言われている。大学や研究機関から生まれたシーズをベンチャーが育て、製薬大手が花開かせるシステムに流れ込む大量の資金が、イノベーションを支えていることは確かだが、薬価を引き上げる要因にもなっている。

米国では原則、企業が自由に決めることができ、薬価に投資の回収という側面がある。民主党は、高齢者向け公的医療保険であるメディケアから支払われる医薬品の費用を削減しようとしており、共和党のトランプ米大統領でさえも薬価の透明性を高める取り組みを実施したり、外国での価格に基づいて薬価を引き下げる制度の創設を検討中と表明してきた。

参考資料

- ・一般財団法人ベンチャーエンタープライズセンター『ベンチャー白書2020 / ベンチャービジネスに関する年次報告』
- ・INITIAL 2020年 Japan Startup Finance
- ・NVCA 2021-Yearbook

コラム4

健康・医療分野のVC投資と国の研究開発予算の日米比較

これまでにバイオ分野へのVCの投資は米国で361億ドル、日本は388億円と約100倍の差が見て取れた。ここでは国の基礎・応用研究への投資を見てみる。

NIHは傘下に27（2020年10月現在）の研究所、センターを擁する世界最大のライフサイエンス・臨床医学研究の機関であり、FY2021 予算総額は387億ドルである。FY2019（予算総額393億ドル）における外部向けグラントは総額226億ドル、NIH全体予算のおよそ58%を占める。

NSF、DOE、DARPA等にもバイオ関係の予算が存在する。

日本の科学技術関連予算を見ると、2021年度の健康・医療分野は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）向け（競争的資金）に1,261億円（総5、文595、厚476、経185）、インハウスの研究費、つまり理研、国研、産総研等の国立研究所の基盤経費（運営費交付金）として835億円（文269、厚487、経79）の計2,096億円となっている。

その他、ライフサイエンス関連は、競争的資金研究として、JSTの戦略的創造研究推進事業やセンター・オブ・イノベーション（COI）プログラム等の拠点事業、世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）、内閣府主導のSIP、ムーンショット等の中で取り組まれている。科研費でも年間予算2,300億円弱のうちの約850億円程度が生物・医学系への配分となっている。

このように国による基礎・応用研究費は約20倍の差となっていることがわかる。

コラム5

中国と欧州のベンチャーの動向

中国のバイオベンチャーは、政府がハイテク産業育成策「中国製造2025」の重点分野にバイオ医薬品を盛り込んだため活況である。中国人が創業者であっても米

国を拠点に活動する企業や、中国に拠点があっても経営陣に欧米人を多く含み、国外のベンチャーキャピタルから資金調達をする企業も多い。研究開発領域は、がん免疫、遺伝子・細胞治療などの領域が多い。

BeiGene社（2010年設立、北京）は、中国をベースに抗がん剤の研究開発を行うことを目指して設立された。米FDAからBreakthrough Therapy指定を受けていたブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤Zanubrutinibが2019年にマントル細胞リンパ腫に対して承認され、中国で主導的に研究開発された抗がん剤として初めて米国で販売されることとなった。2016年、NASDAQでIPOし、1億5,800万ドルを調達した。2019年には、米Amgen社が27億ドルでBeiGene社の株式20.5%を取得している。2021年には、スイスNovartis社がBeiGene社の抗PD-1抗体Tislelizumabの開発、販売権を契約一時金6億5,000万ドルおよびロイヤルティー、マイルストーンを支払う条件で取得した。

D3_Bio（2014年設立、上海）は、がんおよび免疫領域において精密医療アプローチを実現すべく、低分子および高分子医薬を開発している。パイプラインの詳細は公表されていない。2020年、シリーズAで2億ドルを調達した。

JW Therapeutics社（2016年、上海）は、Juno Therapeutics社と中国の医薬品開発受託大手WuXi AppTecがジョイントベンチャーとして設立し、CAR-T技術を用いた免疫細胞ベースの次世代がん治療に取り組む。2018年に9,000万ドルのシリーズA、2020年に1億ドルのシリーズB資金調達を終えている。

Mabwell（2017年設立、上海）は、がん、自己免疫疾患、感染症、代謝性疾患、眼科用に14のパイプライン（主にmAbと長時間作用型組換えタンパク質）をもち、1つは承認申請済み、4つはフェーズ3試験中である。2020年にシリーズAで19.7億元（約306億円）を調達した。

RemeGen（2008年、煙台）は2020年に香港でIPOを果たし5億1,400万ドルを調達した。自己免疫疾患、がん、眼科疾患に焦点を当てており、全身性エリテマトーデス治療薬Telitaciceptが中国で2021年に承認、2020年に米FDAからファスト・トラック指定を受けている。抗体-薬物複合体Disitamab-vedotinも2021年6月に中国で承認された。

CanSino Biologics（2009年、天津）は、中国軍事科学院軍事医学研究院と組み換えウイルスベクター・ワクチン（アデノウイルス）の共同開発で一躍有名になった。設立者の宇氏は、カナダでサノフィのワクチン事業幹部として働いていた。2014年、カンシノはカナダ国立研究機構（NRC）からワクチンの大量生産に必要な「HEK 293細胞」のライセンス供与を受けた。2019年、香港で1億6,050万ドルのIPO、2020年、上海市場で7億4,800万ドルのsecondary public offeringを完了している。

Legend Biotech（2014年、ニュージャージー州）は、がんおよび感染症治療のための新しい細胞治療法の発見と開発を行う。Johnson & Johnsonをパートナーにもち、CAR-T細胞療法薬ciltacabtagene autoleucelが米FDAからBreakthrough Therapy指定、欧EMAからPriority Medicines指定を受け、臨床第2相試験中である。NASDAQで2020年IPOを実現し、4億2,380万ドルを調達した。親会社であるGenScript社は2002年、中国人であるZhang氏が米国の大学で学位を取得後、製薬会社勤務を経て、ニュージャージー州で設立した会

社である。

Viela Bio社（2017年、メリーランド州）は、炎症や自己免疫疾患の治療法を探索するため中国の科学者によって英AstraZeneca社傘下の米MedImmune社からスピンオフして設立された。2018年、中国のVC3社が主導したシリーズAで、2億5,000万ドルの調達が行われた。2020年、視神経脊髄炎スペクトラム障害治療薬Inebilizumabが米FDAで承認されている。2021年には、米Horizon Therapeutics社がViela Bio社を30億ドルで買収することが発表された。

中国が医薬品の市場、製造拠点から新薬創出国へ変貌しつつある状況で、バイオベンチャーが存在感を示している。

欧州は、スタートアップの設立数、テック分野の人材、資金調達ラウンド、IPO、エグジットなどの面で、米国やアジア（中国やシンガポール等）に比べて遅れをとっている。バイオ分野では、2章でも挙げたBabylon Health社やExscientia社などを擁する英国が一步抜き出ている。アーリーステージにおける資金調達環境には改善がみられるものの、多額の資金調達を目指す段階において欧州で設立されたバイオベンチャーの多くがNASDAQで上場していることは、本文でも触れた。

このような状況を改善するため、EUでは2021年「Startup Nations Standard (SNS)」と呼ばれる文書がまとめられ、スタートアップの迅速な創出、人材、ストックオプション、規制の革新、資金調達へのアクセスなど、さまざまな視点から競争条件を整えるための8つの指針を策定した。現在議会（委員会）で審議中である。

4 | ボストンのイノベーションエコシステム

米国では50年以上前からシリコンバレーを中心に多くの起業家が生まれ、成功者がエンジェル投資家としてスタートアップに投資するというエコシステムが生まれた。ライフサイエンスの米国3大クラスターは、ボストン、ベイエリア（サンフランシスコ、パロアルト近郊）、サンディエゴと言われている。ボストンとシリコンバレーの違いについて、ボストンは病院や大学などの公的研究機関主導であるのに対し、シリコンバレーはVC主導であるとも言われている。

4.1 概要

ケンブリッジ市のMIT及びケンダルスクエアを中心とした非常に狭いエリアに、バイオベンチャー、メガファーマ、大企業、VC、スタートアップ支援組織、行政組織などが密集したエコシステムが形成されている。

世界のトップを走るハーバード大学とマサチューセッツ工科大学（MIT）のキャンパスがあり、メルクやノバルティス、アムジェンをはじめとした数多くのグローバルファーマが研究所を構える。ファイザー（米）、グラクソ・スミスクライン（英）やバイエル（ドイツ）、武田薬品工業（日）、ジョンソン・エンド・ジョンソン（米）などの会社が拠点を置いている。

ハーバード大学メディカルスクールを中心に16の提携病院が存在。その全てに研究所がある。研究だけでもかなりの人数を擁し、ほとんど全員がハーバードのアカデミックタイトルを持っている。

1980年前後のBiogen社とGenzyme社の設立を始め、MITやハーバード等の大学を中心とする研究者によってバイオテクノロジー・スタートアップが創設され、1990年代には企業と大学との共同研究が進み、1990年代後半以降、大手グローバル製薬会社が次々とケンブリッジ周辺に研究施設を置くようになった。バイオ産業を中心に徐々に復調し、リーマン・ショックを契機に創薬の街として飛躍をみせた。

この過程でマサチューセッツ州は、2008年には10年で10億ドルを投じるイニシアチブを打ち出してライフサイエンス関連の企業誘致に力を入れた。2010年以降、ノバルティス、サノフィなどの世界的なメガファーマがケンダル・スクエアに拠点を移したことによって、この地域が世界的なバイオ集積地であることが決定的となり、2010年以降にバイオ産業の世界的なイノベーションの拠点となった。比較的最近の出来事である。メガファーマは、自社で開発するリスクを取らず、最先端の開発を行うバイオベンチャーとの連携や合併買収を通じて新薬候補を取り入れる方法を取るようになった。

成功の要因は、公的研究機関、VC、大企業、ハイテクスタートアップなどの多様な組織があること、それによって、多様なスキルとリソースが存在したことである。そうした多様な組織間の連携を主導する場の存在である。企業間の移動による組織間の知識の移転だけでなく、コラボレーションが頻繁に行われる公的空間があることが重要であった。

MIT REAP（Regional Entrepreneurship Acceleration Program）は、ボストンのエコシステムをモデルとして、世界の各都市でのエコシステムの形成を模索する実践型の教育プログラムを行っている。彼らによると、ボストンのエコシステムの特徴として、政府、企業、学界、リスクキャピタル、起業家コミュニティの5つの主要なステークホルダーが存在し、各々が緊密に連携していることであると結論づけている。

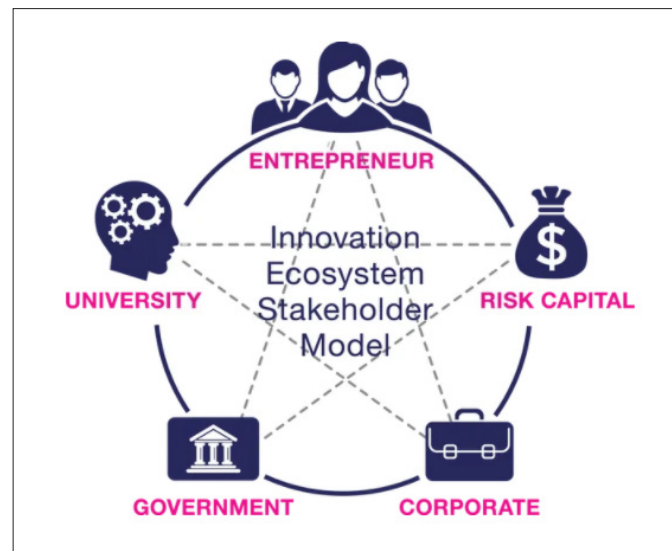


図58 イノベーションエコシステムのステークホルダーモデル

出典：MIT REAPのHPより

4.2 ベンチャーキャピタル（VC）

未公開企業に出資・株を取得し、経営に関与して10年未満の短期間で成果を得ることを目標することが多い。経験則として、ほとんどのVCは、資金に対して少なくとも3倍の利益を得ようと言われている。そのためのポートフォリオの組み方は多様である。

バイオテクノロジーはラウンド数が多く、リターンが低いが、投資額も大きいため、絶対的な収益の可能性は同じと言われている。

リスクの高い初期段階の研究の投資に特化したVCが存在し、大学の技術移転オフィスやアクセラレーターなどと連携しながら、研究シードの発掘に努めている。これらは、ビジネスではなくサイエンスに対する投資を重視するという特徴がある。

- ・ Flagship Pioneering（1999年設立）は、ボストンを拠点とするバイオ分野のベンチャーキャピタル。100以上の企業を設立を支援し、毎年6～8社の新しい企業を追加している。2013年以降20のIPOがあり、世界中で2,500を超える特許が付与されている。2019年に3つのシリーズAプロジェクトに参加。ModernaやEditas Medicineの設立を支援してきた。協力者のネットワークには、アストラゼネカ、バイエルクロップサイエンス、ネスレヘルスサイエンスが含まれる。
- ・ Third Rock Ventures（2007年設立）は、ボストンを拠点とし、サンフランシスコベイエリアにもオフィスを構える。バイオテクノロジーの新興企業にのみ投資。50以上の企業を設立を支援し、ポートフォリオには、鎌状赤血球症の原因にアプローチする米国で最初の治療薬についてFDAの承認を最近受けたGBT（Global Blood Therapeutics）が含まれている。2019年に2つのシリーズA取引に投資した。
- ・ ARCH Venture Partners（1986年設立）は、シカゴ大学によって開始された革新的な技術の商業化イニシアチブからのスピノフ企業である。1社あたり5万ドルから1億5,000万ドルの投資を行うことで、破壊的科学を支援することをビジネスにしている。イルミナ社等への投資実績がある。シカゴ、シアトル、サンフランシスコなどバイオテクノロジーの上位3都市にオフィスを構える。

西野ら（一橋大学）によると、こうしたVCはサイエンスの案件を探しており、良さそうな案件だとわかればビジネスプランはVC側で考案するということである²⁾。

具体的な例としては、Flagship Pioneeringが独自に行なっているパイオニアリング・プロセス

(Pioneering Process) がわかりやすい。学術文献からアイデアを外挿することを避け、代わりに「他の人がいる場所から遠く離れた」イノベーションを掘り起こすプロセスを開発。「存在すれば価値を生み出す可能性のある現実」に飛躍し、ラボでそれらをテストしようとしている。

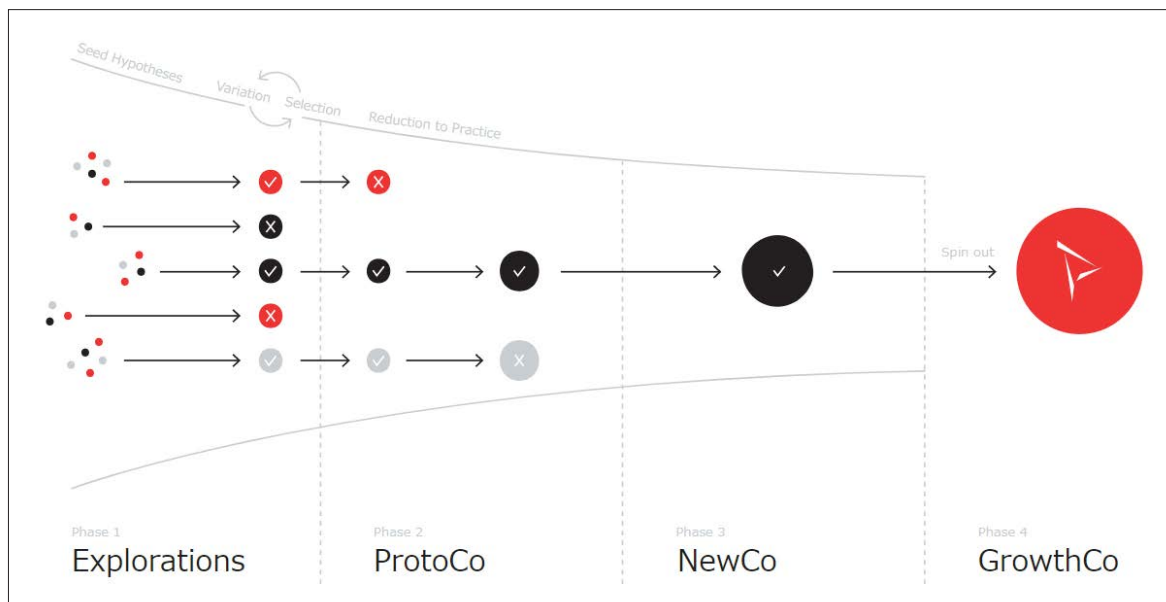


図59 Flagship Pioneeringによる開拓のためのプロセス

出典：Flagship PioneeringのHPより

まずフェーズ1は、「エクスプローラ」と呼ばれ、仮説形成のフェーズである。4～8週間程度かけ、VCの社員が案件の技術に関して業界関係者へのヒアリングや市場調査を行い、リスクを洗い出す。続いてフェーズ2は「プロトカンパニーズ」と呼ばれ、実現可能性のテストを行う。1年程度かけ、ある程度の資金を投入し、6人程度のチームを作り、フェーズ1で作成したシナリオを検証する。次のフェーズ3は「ニューカンパニー」となり、厳選された案件について会社の立ち上げを行うフェーズである。一般的なVC投資はこの段階と考えられる。大人数を組織し、取締役を設置し、投資金額は数十億にのぼり、ビジネス面での主導権はフラグシップが持つ。最後のフェーズ4が「ベンチャー」と呼ばれ、VCのリソースから切り離され、独立したベンチャー企業となるフェーズである。CEOを雇用し、取締役会のガバナンスのもと企業運営が行われる。

特徴は、通常の投資と比べてフェーズ1やフェーズ2にVCが関与すること、その段階で大勢のサイエンティストVCが精査にあたること、そして投資が決定したらビジネスの側面をVC側が主導することがあげられる²⁾。

4.3 インキュベーター・アクセラレーター

インキュベーターは、起業前あるいは起業まもないスタートアップ企業がもつビジネスアイデアを実現し、事業成長を支援する。

アクセラレーターとは、シード段階あるいはそれを過ぎたスタートアップのビジネス拡大に焦点を当てた資金投資やノウハウなどのサポートをする組織で、数週間～数ヶ月の短期間のプログラムの中でメンターシップと教育的リソースを提供することで他のベンチャーキャピタルなどから投資を受けられる状態まで育てる。

・Y Combinator（2005年設立）

カリフォルニア州のシードアクセラレーターである。主にスタートアップ企業の初期段階にシード投資を行う（YCでは15万ドル）。これまで、Airbnb、Dropbox等をてがけてきた。日本の大学生や起業家予備軍向けのセミナーを開催している。

・CIC（ケンブリッジ・イノベーション・センター）（1999年設立）

ボストンのスタートアップ支援企業。ステークホルダーを結びつける場として、重要な役割を担っていると言われている。スタートアップだけでなく、大企業、政府機関、ベンチャーキャピタル、会計や法律などの専門組織、研究機関などのあらゆるステークホルダーが入居する。Googleに買収されたアンドロイドをはじめ、現在までに5,000社以上のスタートアップや大企業やVCなどがCICを利用してきた。中国や英国、フランスなどは政府の公式なベンチャー支援機関がCICに支部として入居し、自国のベンチャーの支援を行っていた。近年ケンブリッジでの成功を背景にマイアミやロッテルダムにも展開し、2020年、東京にスタートアップや大企業のオープン・イノベーションを支援する施設を開設した。

4.4 人材

バイオ・スタートアップは、Ph.D.取得前後の院生から見ると、研究の場としても働く場としても極めて魅力的な場所となっている。その理由は、最先端のサイエンスがスタートアップで行われており、トップ人材がスタートアップに進むということがある。さらに現実的な点としては、潤沢なVC資金によりスタートアップのメンバーとしての収入や生活は高い水準にあるという点もある²⁾。

若林（京都大学）は、「地域エコシステム研究開発活動推進人材」という概念を提示し、その中身は、①研究開発人材、②支援技術人材（実験補助など）、③商業化支援人材（ビジネス、マーケティング、投資など）に分類されると示している⁴⁾。

さらに投資家自身が元々サイエンティストであることも多く、VC等は投資判断を行うための大勢のPh.D.取得したサイエンティストを雇用している。米国は博士号を取得した後の進路は多様であり、大学生・大学院生の間でもVCは人気の職業となっており、自然科学のPh.Dコースに在籍しながらMBAを掛け持ちするなどしてVCを目指す人もいる。

また、スタンフォード大学やハーバード大学の学内規定には、ベンチャー企業設立等のために最大2年の長期休暇をとることが可能と定められており、大学に所属する研究者のビジネス活動やコンサルティング活動が促進されている。

ボストンのイノベーションエコシステムの形成には時間軸に沿って下記の側面があることが見て取れる。

- ・知識と人材が集積する大学等の存在
- ・起業とベンチャー企業の成長を促す制度基盤



- ・知識を基盤とする産学官の集積
- ・ヒト、知識（技術）、カネの循環によるイノベーションの連続的な創出

参考資料

- 1) JST研究開発戦略センター「(海外調査報告書) 海外の研究開発型スタートアップ支援」
- 2) 西野史子「イノベーション・エコシステムと地域・専門職労働市場 ―米国東部ボストン地区の事例―」(共著)『一橋社会科学』通巻12号, p.1-26, 2020.3
- 3) 医薬産業政策研究所「新薬を生み出し育てるライフサイエンスクラスターとは～ボストンのイノベーション・エコシステムからの示唆～」
- 4) 有斐閣「ハイテク産業を創る地域エコシステム」

コラム6

大学から大学発ベンチャーへの技術移転

大学の研究成果を基に事業化を進める大学発ベンチャーにおいて、特許権等の知的財産権は多くの場合大学が保有している。大学は大学発ベンチャーに対し、知的財産権を譲渡するか、もしくは大学保有のまま知的財産権の実施権を設定することにより大学発ベンチャーへ技術移転を行うことができる。

大学からベンチャーに知的財産権を譲渡すると、ベンチャーとしては知的財産権のハンドリングがしやすくなるほか、自社保有の知的財産があることが資金調達の際にメリットとなる場合がある。一方、資金不足の大学発ベンチャーでは知的財産権を買い取り維持することは困難である場合も多い。大学としては、譲渡先のベンチャーがたちゆかなくなった場合に知的財産権が死蔵する、M&Aやライセンスアウトにより知的財産権が散逸する等の懸念が考えられるため、積極的にはベンチャーへの知的財産権の譲渡は行わない大学もある。

技術移転を行う上で、知的財産権は大学保有のまま、実施権を設定する場合が多い。ベンチャーに対しては、事業優位性を確保するために独占的な実施権を付与することが考えられるほか、試行的に実施させて実施許諾を受けるか否かの選択権を与えるオプション契約、研究開発の達成度合いに応じた対価を支払うマイルストーン契約等も、研究開発に時間を要するバイオベンチャーとの契約形態としては有効と考えられる。日本の大学の実施許諾契約件数のうち、ベンチャーに対する実施許諾契約は2%程度にとどまる¹⁾。一方米国では大学からのライセンス件数の15%がベンチャーに対する実施許諾であり、大学の研究成果をベンチャーで実用化するエコシステムが構築されていることがわかる²⁾。

また、知的財産権の譲渡や実施許諾権設定の対価としては現金での支払いが主流であるが、株式等の取得も選択肢となる。資金が潤沢でない場合に、株式発行により技術移転が可能となることはベンチャーにとってメリットと考えられる。海外の大学では、日本に先行して大学発ベンチャーの株式等の取得が開始され、現在では米国等の多くの大学で一般的に行われている。米国の大学は2019年に821社のベンチャーから株式等を取得しており、全ライセンス関連収入額のうち株式売却分が占める割合は2010年から2016年にかけて1.9倍近く伸びたとされている²⁾。一方で、日本の大学における株式等の取得の実績はごく少数にとどまる。日本の大学における令和1年度の株式売却による収入は0円であった³⁾。日本では生株を保有すると議決権行使、監査等のデメリット大きいと考えられており、無償の新株予約権の取得が一般的である一方、米国では、大学による株式の取得に関しては制約が少ないことから、新株予約権ではなく株式での取得が一般的である。

参考資料

- 1) 一般社団法人大学技術移転協議会 大学技術移転サーベイ
- 2) FY2016 U.S. Licensing Activity Survey, AUTM
- 3) 文部科学省 大学等における産学連携等実施状況について（令和元年度実績）

コラム7

無形資産の特徴を捉えたベンチャー育成

GAFAに代表されるように、目に見える「有形資産」ではなく、ソフトウェアや研究開発などの目に見えない「無形資産」が企業価値の源泉となる企業が増加している。バイオ分野においても研究開発型ベンチャー（＝無形資産集約企業）の存在感が大きくなっていることは本報告書からも明らかである。

Haskel J. and S Westlake（2017）によると、無形資産には以下の4つの経済的な特徴がある。

- ・ Scalability：拡張しやすい
いったん無形資産を作れば、何度も、同時に複数の場所で使用できる。
- ・ Synergies：組み合わせやすい
異なるアイデアの組み合わせによりイノベーションが生まれる。
- ・ Spillovers：コピーされやすい
アイデアは他社に簡単に真似られる。
知的財産権はスピルオーバーを部分的に防ぐことができる。
投資の便益を自社が得られるかわからないので投資が減る。
- ・ Sunkness：価値の算出が難しい
価値を過少評価した場合は投資が減る。
価値を過大評価した場合は過剰投資を招く（サンクコスト効果）。

スケーラビリティやシナジーはビジネスにおいてポジティブな影響がある一方で、スピルオーバーやサンク性はネガティブな影響がある。これらの無形資産の特徴をうまく捉えて、無形資産集約企業である研究開発型ベンチャーの起業や成長を促進していくことがエコシステムの構築においては重要である。

たとえば、シナジーを生むためのインフラ整備として、知識を基盤とする産学官の集結、研究者とコミュニケーションできる商業化支援人材の育成が必要と考えられる。米国では、第4章のとおり複数のバイオクラスターが形成されており、多様な組織・人材が密集して活発な連携が行われ、シナジー効果を得ている。

また、企業はスピルオーバーのリスクがあるため、基本的な無形資産には投資をしたがらず、基本的な無形資産は大学に求めることになる。大学における基礎研究

はますます重要性を増し、大学に所属する研究者にも起業意識が求められることから、研究者のビジネス活動を促進するための教育制度や、学内規定の整備が必要となると考えられる。

5 | 日本の課題と示唆

バイオ分野はスタートアップ・ベンチャーがイノベーションにおける主要な役割を担っていること、言い換えると、アカデミアが基礎研究シーズの実装をスタートアップ・ベンチャーに委ねていること、大企業は新しい技術・モダリティに対する基礎・応用研究をスタートアップ・ベンチャーに委ねていること、さらにそれらがイノベーションエコシステムの中で行なわれることでイノベーションの確率が格段に上がることを見てきた。

科学の探究をビジネスとするバイオテクノロジーは、ソフトウェアやコンピュータのビジネスとはまったく違い、新しいサイエンスやテクノロジーがそのままビジネスのコアになる。一方、その実装のためには広範な技術のすり合わせが必要で、その上にリスクの管理がきわめて難しい。創薬では、前臨床試験および3段階の臨床（ヒト）試験による緻密な検証を経て、政府当局による試験についての精査を受けるという法規制が存在する。これに応じた参入障壁があるし、資金も相応に要する。何よりも投資した資金の回収に時間を要する。こうした特徴に対応した上で、イノベーションが高い確率で連続的に起こる環境を構築していくためにエコシステム（新しい組織や社会的な制度）が必要とされる。

ボストン等のエコシステムの本質はハイリスク・ハイリターン（キャピタルゲイン）の各プレーヤー（起業家・スタートアップ、大学等、VC等の支援機関、大企業）における共有にある。

バイオ分野のエコシステムが構築されるための要件は、時間軸も考慮すると以下のように構造化できる。

1. 知識と人材が集積する大学等の存在
 2. 起業とベンチャー企業の成長を促す制度基盤
- ↓
3. 知識を基盤とする産学官の集積
 4. ヒト、知識（技術）、カネの循環によるイノベーションの連続的な創出

自律的なエコシステムの成立要件としては下記の様なサイクルが回ることが必要である。

- ①新たなシーズの継続的創出
- ②起業の継続的創出
- ③ベンチャーの成長（科学技術成果）
 - （ア）シードステージのマネー供給
 - （イ）成長ステージのマネー供給
- ④大企業による提携・出資・買収
- ⑤機関投資家による投資
- ⑥ ①から⑤を触媒する多様な人材の輩出

日本においても、基礎・応用研究と開発研究のスムーズな循環が駆動するメカニズムを真剣に考えて実装していくべきであろう。企業、行政、起業家や投資家などと学界から構成される、いわば“熱量の大きい”コミュニティの形成を通じてイノベーションエコシステムの構築を目指し、情報、人材、資金等が自由かつオープンに交流することで「多くの智慧が交差する場」を抜本的に推進・強化していくことによってこそ、これからの姿に光が見えてくるのではないだろうか。こうした文脈を通して真の国際化の意義・在り方も自ずと見えてくるのであろう。大学としても、株式売却などの形でシーズの事業化による利益を還元する、将来の寄附の担い手を育てるという大学の財政を支える意味でも大学発スタートアップの推進は重要である。大学改革は大学のみではなく、エコシステム全体の改革の一環として行う、という方向性が今後ますます重要となってく

るのではないだろうか。

以上に述べてきたような特徴を持つバイオ分野のエコシステムの一員として、大学等に求められる役割としては大きく以下の3つがあると考えられる。

1. 基礎研究を通じた新たな科学的知識の発見、および知識がもたらす新しい技術等の価値の創出
2. 大学病院や連携病院での臨床研究を通じた、社会実装の前段階としての小さな実践
3. 高等教育を通じた研究開発人材や起業家、商業化支援人材の育成

特に1.の基礎研究を通じた新たな知識の発見は、大学・国研といったアカデミア以外が担うことが難しい、最も重要な機能であると言える。これまで本報告書で見てきた通り、得られた知識に基づいた社会実装・事業化は大学だけでできるものではなく、スタートアップ等が担うべきである一方、その起点としてまずは大学からスタートアップが生まれてくる必要がある。そのために大学に求められる機能が、知識が社会にもたらす新しい技術等の価値の創出、およびそれを促進するための人材育成である。

世界で最も注目されるイノベーション・エコシステムであるシリコンバレーでは、ボストンを始めとしたバイオ分野におけるエコシステムと比較すると大学の存在感は大きくないが、その一因として、上記の3つの機能がIT分野においては必ずしも求められず、特に1.と2.がバイオ分野特有の特徴だからではないかと考えられる。

なお、2.に関する国際ベンチマークと日本への示唆については、CRDSの調査報告書「医療研究開発プラットフォーム ―大学病院における研究システムの海外事例比較―」¹⁾にまとめたので興味のある方は参照されたい。

5.1 日本の現状と課題

日本の課題を下記のように構造化した。

- ①大学等を求心力としたエコシステムの不在
 - 1) 新しい科学技術の創出の不足
 - 2) 基礎研究者の起業意識の不足
 - 3) 起業や商業化に関する多様な人材の不足
- ②スタートアップ（アーリーステージ）への資金供給の不足
- ③スタートアップ・ベンチャーの出口の偏り

5.1.1 大学等を求心力としたエコシステムの不在

ベンチャーを基盤とするスタートアップ・エコシステムの発展に必要不可欠なのは「人」「金」「情報・知識・技術」の循環である。まず、日本には産学（大学、ベンチャー、事業会社、VC、金融等）の間にヒト、知識（技術）、カネの循環がないに等しい。国の産業振興や産学連携施策等はまだまだ大企業を中心としたシステムが優勢である。つまりエコシステムはないと言っても差し支えない。

米国では、企業で長い経験のあるシニア人材が、大学等で研究に移ったり、産学連携の担当になってはいるものの、日本は終身雇用制の社会であり、この点で大きくハンデが存在する。

その上で、エコシステム構築の初期要件である下記の1.と2.について、日本の状況を見てみよう。

1. 知識と人材が集積する大学等の存在
2. 起業とベンチャー企業の成長を促す制度基盤

後者は国の支援が充実してきた。官民ファンドの設立が最たるものである。令和2年3月末時点で、官民ファンドへの政府からの出資等の額は約1兆1,266億円、民間からの出資等の額は約4,791億円であり、官民ファンドは、政府及び民間から、合計約1兆6,057億円の出資等を受け入れている（官民ファンドの運営に係るガイドラインによる検証報告）。ここではそのうち科学技術の色が強いものを挙げる。

- ・2012年度、「官民イノベーションプログラム」において補正予算（一般会計）で東京大学、京都大学、大阪大学、東北大学の4つの国立大学に対して合計1,000億円が出資された。この出資を基に、2014年以降に4大学はVCを設立。
- ・2014年に産業競争力強化法が施行され、国立大がVCへ出資することが解禁された。
- ・2014年に研究開発力強化法が改正され、JSTの研究開発成果を事業活動において活用する大学発ベンチャーへの出資、人的・技術的援助が可能になり、一般会計から25億円が出資された。
- ・2018年、産業競争力強化法改正法の施行に伴い、株式会社産業革新機構（2009年7月設立）から株式会社産業革新投資機構（JIC）に商号を変更し発足。財政投融资特別会計（投資勘定）から総額3,670億円の出資。

さらには、民間・産業界からの投資が活発になることが肝要であるが、大規模とは言えないもののCVCの設立や出資が相次いでいる。

2019年頃からは、内閣府ではマクロ戦略として、都市や大学を巻き込み、起業家教育やアクセラレーター機能を抜本的に強化すること等を通じて、起業家がこれまでの制約を超越し（Beyond Limits）、日本の潜在能力を開放する（Unlock Our Potential）、スタートアップ・エコシステムの拠点を形成「世界に伍するスタートアップ・エコシステム拠点形成戦略」や「バイオ戦略」が策定された。また、SBIR制度の実効性を向上させるため、内閣府を司令塔とした省庁横断の取組（支出目標や統一ルールの策定等）を強化するための見直しを実施している。

バイオ分野は基礎研究シーズがスタートアップのコア技術となり得る一方で、基礎研究者は起業に関心がないことも多いことから、国の基礎研究開発ファンディングとVCの受け渡しをもっと積極的に進めていくことが必要である。

このように、バイオ分野ではまだ課題が残るものの、後者の「起業とベンチャー企業の成長を促す制度基盤」については充実しつつあると言える。

前者の「知識と人材が集積する大学等の存在」はどうであろうか。

ボストン、ケンブリッジ、オランダ・フッドバレー等のいずれにも共通して、アカデミアに一定の分野に関する知識・技術等の集積があり、エコシステムの求心力になっていることが認められ、さらに産学官が物理的にも近く（同じキャンパス内）で研究開発を行っている。

日本では、行政が主導する神戸医療産業都市、殿町国際戦略拠点、鶴岡バイオサイエンスパーク、民間主導で進めている湘南ヘルスイノベーションパーク、ライフサイエンス・イノベーション・ネットワーク・ジャパン（LINK-J）では、近郊に大学や臨床研究で不可欠な（大学）病院が無く、新しい技術シーズへの持続的なアクセスに欠ける。

ヒト、モノ、カネを組織の中で抱え込でしまう日本の大企業の自前主義文化も産学官の集積が進まない一因であると考えられるが、やはり大学が真に魅力がある存在であれば、集積は自然発生的に構築されるものではないだろうか。

俯瞰から見てきた15の注目動向を挙げたが、日本はこれらの新しい科学技術の潮流を生み出す研究力に乏しいのも事実である。大学や研究機関の基礎研究の充実が不可欠である。一方、新しい科学技術は異分野連携から出てくることがほとんどである。大学等において、日本が強みを有する分子生物学などの要素還元主義的な分野において研究が細分化・蛸壺化するのはその性格上いわば自然なことであり、文部科学省やFA

(ファンディングエージェンシー)の役割はこれら要素を統合し、異分野連携による新しい科学技術を創出する仕組み作りである。そのためには基礎研究のための基盤・拠点整備が喫緊の課題と考える。

科学技術の進展により、研究開発の方法論が大きく変わってきている。特にデータ駆動型の科学やデジタル化の影響は大きい。日本の大学等の研究環境はこうした変化に対応する、あるいは複雑かつ高価な新しい技術にアクセスする基盤が整備されていない。例えば、欧米では、機器の共用(コアファシリティ)文化が根付いており、原則ラボ単位でミドルレンジ以上の機器を購入できない。研究支援人材が非常に充実している。欧米の国研は基盤的経費が厚く、研究機器も国研単位で購入配置計画をもつが、日本は国研も競争的資金をとりにいかないといけな。また欧米は研究所、研究科単位で定量的に評価が行われ、結果によって予算の削減や廃止などの厳しい処置もあるが、日本は大学単位あるいは研究者単位での評価になっており、囲い込みが起きやすい、などの要因がある。

このあたりの人材を含む新しい科学技術を推進するための拠点・基盤整備の必要性については、CRDSの調査報告書「研究力強化のための大学・国研における研究システムの国際ベンチマーク～米国、英国、ドイツおよび日本の生命科学・生物医学分野を例に海外で活躍する日本人研究者に聞く～」²⁾にまとめたので参照されたい。

エコシステムの最重要構成因子は人である。スタートアップに必要で、大学等から生み出される人材には、研究人材、研究支援人材、起業家人材(アントレプレナー)、商業化人材(VC等における目利き)の4種がある。いずれも目利き能力が必要とされるため、欧米では博士取得人材のキャリアパスとなっている。経営者についても、バイオがわかることが必要だが、日本は博士号取得者が欧米に比べ少なく、こうしたキャリアパスに向けた教育も必要である。現在行なわれている人材育成の取り組みの一例として、医療機器において、米国のエコシステムを参考とした教育プログラムが展開されている。医療機器のイノベーションエコシステムが存在するシリコンバレーでは、スタンフォード大学のバイオデザイン・プログラムが商業化支援人材の育成に貢献していると言われている。2001年にスタンフォード大学のDr Paul Yock博士らが、デザイン思考をもとにした医療機器イノベーションを牽引する人材育成プログラムであり、医療現場のニーズをスタートとしたアプローチが特徴である。日本でも、2015年より文部科学省・AMEDの「橋渡し研究戦略的推進プログラム」事業による支援の下、ジャパンバイオデザインプログラムを開始し、修了者がスタートアップを起業するといった効果も出てきている。こうした取り組みをきっかけに起業家人材や商業化人材が増え、人材循環が活性化することが期待される。

また、起業のきっかけとなる新しいアイデアが生まれやすい環境を整えることも重要である。医療機器については、第2章で、異分野人材、特に臨床現場を知るMDと工学・情報科学の技術者・研究者の協働が起業のきっかけになっている事例が見られることから、異分野人材が共に課題探索・課題解決を考えるような場の提供が必要であろう。大学病院や多様な学部を有する大学は、それに適した環境と言えるのではないだろうか。

加えて、バイオ系の難しいところはやはり研究と開発の違いの理解、規制官庁の許可を得る行程である。スタートアップにとって事業化のためには製薬企業や医療機器メーカーにおける開発の経験者は必要不可欠である。現に、米国では、創薬系ベンチャーの経営者は、製薬企業の出身者が90%であると言われている。やはり人材流動が必要である。

起業家人材には、成功した人が、また新しく創業する、あるいはエンジェル投資家として出資する、アドバイザーとして知識を次世代の起業家に伝える、といったことも望まれる。

研究者への起業家教育に注力するだけでなく、スタートアップを支援するベンチャーキャピタルなどの商業化支援人材を質量ともに充実させていく必要があると考えられる。

5.1.2 スタートアップへの資金供給の不足

前の章で見たとおり、圧倒的に不足している。

1. シード期スタートアップへのファンディング支援、あるいは国からの出資

スタートアップを設立した時点でコアとなる技術の科学的裏付けが整っている事例は少ない。また開発していくなかで新たな基礎的課題が見つかることが大半である。一方で、日本ではベンチャーの資金では基礎研究はやりにくい。従って、科学的裏付けをとるための研究支援（大学等との共同研究）が必要である。

また、日本では機関投資家による資金の参入がないことから、エコシステムが回る呼び水として、VCからの投資に加え、国による出資がまだまだ意味のある状態である。

2. 海外からの資金調達

「スタートアップ国家」とも称されるイスラエルは、自国の研究開発費の実に半分近くを海外から調達しており、その中にVCによる投資が多く含まれている。イスラエルが海外VCからの資金の誘導に成功したのは、政府プログラムであるヨズマプロジェクトに起因するところが大きいと言われる。そのポイントは2つで、官民ファンドにおいて官の株式など持ち分をプレミアを付加した上で民側が買い取れるようにしたこと、官民ファンドからの配当に対する課税を軽減したこと、である。

日本のスタートアップに対して海外からの出資がほとんどないことは、英語での情報発信が少ないことも大きな要因であろう。最近では国や自治体等の支援で海外でピッチコンテストを開催するような取組も増えてきている。また、米国以外のスタートアップがアールリーステージから米国エコシステム（創薬はボストン、医療機器はシリコンバレー）の中に拠点を設置する事例も多く見られ、国内でもボストンに研究開発拠点を置くモダリスのような事例も出てきている。

近年IT分野では、SaaS分野を中心に海外からの割と大きな出資が見られはじめている。

- ・ 2019年7月、企業が行う入社手続きや雇用契約、年末調整などのあらゆる労務手続きのペーパーレス化を可能にするクラウド人事労務ソフトを扱う株式会社SmartHRは、Light Street Capitalなど国内外の投資家により合計約61.5億円の資金調達
- ・ 2019年8月、データマーケティングプラットフォーム「b→dash」を開発し提供するフロムスクラッチが、米大手投資会社のKKRを含む引受先から約100億円の資金調達を発表
- ・ 2020年8月、米プライベートエクイティ（PE）ファンドのベインキャピタルは、電子商取引（EC）や決済サービスのヘイ（東京都渋谷区）に70億円を出資
- ・ 2020年10月、建築・建設現場向けの施工管理サービス「ANDPAD」を開発し提供するアンドパッドは、リード投資家のMinerva Growth Partnersに加えて世界最大規模のVCであるSequoia Capital Chinaを引受先とする、約20億円の資金調達の実施を発表

バイオ分野でもバイオパレット（2017年設立）（神戸大学発のスタートアップで独自のゲノム編集（塩基編集）技術の事業化を目指し、マイクロバイオームの中でも特に口腔と皮膚を戦略的注力領域と定める。）は、Eight Roads Ventures Japan、F-Prime Capitalの2社（ともに資産運用会社フィデリティグループ傘下のVC）から出資を受けており、両者にとって初の日本でのバイオテクノロジー分野の投資となっている。

5.1.3 バイオベンチャーの出口の偏り

Crunchbaseのデータに基づいた集計では、バイオベンチャーのエグジットのうち、IPOは約3割に留まり、残りの大半はM&Aであった。IPOが10%にも満たないIT系スタートアップと比べると多いものの、やはりエ

グジットの大半はM&Aである。このM&AかIPOかについては、本報告書2章の事例から、プラットフォーム、パイプライン、ハイブリッドのどのパターンかによっても異なること、さらにIPOの場合は、米国以外のスタートアップも自国市場ではなく、リスク資金が潤沢に存在する米国NASDAQ上場を目指すことが見て取れた。一方、1章で見た通り、日本のバイオ系スタートアップがM&Aの対象となった事例自体が非常に少なく、エグジットは日本国内市場へのIPOがほとんどである。

M&AではVCの保持している株式が他社に譲渡されることによって、ベンチャー企業は新しい大株主との関係がうまくいかない場合も含め、大きな影響を受ける可能性がある。IPOの場合には通例市場で株式をある程度時間をかけて売却していくので、大株主が一度に現われる可能性は低い。しかし株式を公開することは、信用力や資金調達力といった様々なメリットがある反面、一般投資家にとってバイオ系スタートアップのリスクとリターンの適切な判断が難しく、市場参加者から短期での黒字化・利益創出を求められる可能性があるというデメリットもある。創業期のベンチャー企業は、外部からの委託研究費等を除き開発期間中の製品売上げはゼロなので、開発費が嵩み、相当な自己資本を用意しないと債務超過に陥ってしまう。開発していくなかで新たな課題が見つかり、さらにコストがかかる。こうした事情から、成長期になり、急いでIPOを実施しても株価は低位になることが往々にしてある。

上場の目的の一つは資金調達であるが、調達できる金額は時価総額の10%から20%が新規発行の目線になり、上場時点で時価総額数十億円の企業であれば数億円に留まることになる。実際に米国では直近（平均）約200億円³⁾となっているが、日本におけるマザーズ新規上場時の公募による資金調達額は2020年の中央値は5.8億円（2019年は6.9億円）となっている⁴⁾。上場するとVCから資金調達はできなくなるので、再び資金調達をしたいと思ったら公募増資をするか、MSワラント（新株予約権の一種）などの手段で調達することになる。公募増資は時価総額が500億円以上、MSワラントでも300億円以上になっていないと実施は難しい。このように上場すると増資の手段が少ない上にハードルも高くなる。したがって、海外では未上場の状態で必要な資金を大きく調達し、成長に向けての準備期間を十分長く取ることユニコーン化していくプロセスも多く見られる（特にプラットフォーム系）。

また、VCは機関投資家と視点が違う。米国では、VCとスタートアップの対話は、「サイエンス中心」とのことである。それに対し、日本では出口までのプロセスであることが多いと言う。具体的には、マーケットサイズがどれくらいあるのか？ビジネスプランで利益がどれくらい上がるのか？売上計画はどうなっているのか？といったことが中心という話もある。サイエンス重視の米国VCに対し、日本は目先の資金回収を重視しやすいとの声もある。さらに、米国でIPOの比率が低い理由として、日本はIPOのハードルが低い（東証マザーズの最低時価総額は10億円）のに対して米国ではハードルが高いことや、M&AによるEXITを前提に起業を繰り返すシリアルアントレプレナーの存在などが挙げられている。

エグジットの選択肢が増えれば起業家も投資家も増える可能性も指摘されており、国内のお金の循環を促進する上でも出口の多様化が望まれる。

5.2 日本への示唆

こうした課題を踏まえた上で、大学等のシーズが連続的に確率高く社会実装されることにより、大学等の社会的価値が高まり、人材、知識、資金が集まるというエコシステムの醸成に向けて、日本への示唆は下記の通りである。

- ①新しい科学技術を生み出す研究力強化のための基盤・拠点整備【国・FA】
- ②バイオも経営もわかる起業・商業化人材育成のための高等教育（修士・博士学生）【大学】
- ③大学等シーズの起業の促進（シーズを事業化できる人材と研究者とのマッチング）【大学・FA】

1. FAとインキュベーター、アクセラレーター、VCとの連携
- ④スタートアップ（アーリーステージ）の支援の充実【JST・AMED】
 1. スタートアップと大学等の共同研究（基礎研究）を促進（優遇）
 2. スタートアップに関連する知財の海外出願支援
 3. 官民ファンドによるスタートアップへの出資の大拡充（VCとの共同出資）
- ⑤海外からの出資の呼び込み／海外にもベンチャー拠点の設置／海外でのEXIT等の支援【国・自治体】

科学技術（基礎研究）の重要性は言うまでもない。特に新しい科学・技術の研究がないとイノベーションの求心力が生まれない。しかし、科学技術（基礎研究）だけを支援して、あとは大企業に委ねるというユニアモデルではイノベーションにつながる確率が低い。科学技術（基礎研究）の段階からファイナンス、ガバナンス（規制科学）、ELSIなどを見越して研究をしないと、一向にイノベーションは生まれない。大学等のシーズが社会実装されると社会における大学の価値が向上し、大学の環境が良くなることは米国などの事例を見ても明らかである。

大学内で自然科学と人文・社会科学が連携を促進させることはもちろんのこと、大学とインキュベーター・アクセラレーター、VC等との密接な連携も求められる。

参考資料

- 1) JST研究開発戦略センター「（調査報告書）医療研究開発プラットフォーム ―大学病院における研究システムの海外事例比較―」
- 2) JST研究開発戦略センター「（調査報告書）研究力強化のための大学・国研における研究システムの国際ベンチマーク ～米国、英国、ドイツおよび日本の生命科学・生物医学分野を例に海外で活躍する日本人研究者に聞く～」
- 3) KMPGあずさ監査法人「2020年 IPOレポート（総括）」
- 4) 東京証券取引所「市場構造の在り方等に関する市場関係者からのご意見の概要（補足資料）2019年5月」

有識者インタビュー

本報告書を執筆するにあたり、大学発バイオベンチャーの創業関係者、バイオベンチャーに関わるVC等の関係者あわせて10名程度と個別に意見交換させていただいた。この場を借りて御礼申し上げたい。ここでは、その中からお二方のインタビューをご本人の許可を得た上で掲載させていただく。

1. 大学シーズの社会実装におけるベンチャーの重要性

東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻 教授 濡木理氏

プロフィール

東京大学理学部生物化学科卒業後、1993年同大学院理学系研究科博士課程修了。同研究科で助手、助教授を務めた後、東京工業大学教授、東京大学医科学研究所教授を経て2010年より現職。X線結晶構造解析やクライオ電子顕微鏡を用いてタンパク質や核酸の立体構造研究を行い、数々の成果を『Nature』や『Science』などのトップジャーナルに発表。並行してゲノム編集のプロジェクトも始め、2014年にCRISPR-Cas9の立体構造を世界で初めて解明した。2016年に、CRISPR技術を用いた医薬品開発を行う株式会社モダリスを立ち上げた他、2019年にはクライオ電顕による構造解析を行う株式会社キュライオを立ち上げるなど、研究成果の医療応用にも積極的に取り組む。2018年紫綬褒章受章。

モダリス立ち上げからIPOまで

AMED革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業に採択された際に、プロジェクトが終わるまでにベンチャーを立ち上げなければならないという確約の下で研究費をいただいた。その頃、ゲノム編集に関する市民講座をよく頼まれていて、そこに森田晴彦さん（現株式会社モダリス代表取締役CEO）が聞きにきていた。森田さんは、キリンビールからスピンアウトしてレグイミューンを立ち上げたが、そこを退いたという経歴だったので、是非一緒にやりましようとなり、1株1円から5万株ずつつづつ10万円で立ち上げた。エンジェル投資も知り合いの先生に話をするなどして、1,000万円弱だったがスタートした。

本拠地はボストンにしようと考えていたので、エンジェル投資のお金を使ってボストンで研究員を雇った。医学部血液内科出身の山形哲也さん（現株式会社モダリスチーフテクノロジーオフィサー）がいることが非常に大きかった。ボストンでは、ハーバードのポスドクよりもベンチャーの研究員の方が、給料が高く格上のため、ハーバードの優秀なポスドクがこぞって面接に来た。ハーバードのポスドクからえり抜いた人を5人ぐらい採用して始まった。シリーズAで15億円を調達したが、シリーズAまでは、ボストンの研究員の給料も払えず森田さんが自腹を切っていた。その後、アステラス製薬やエーザイとのライセンス契約もあり、会社が黒字化できたことや、Editas Medicine社からゲノム編集の基本特許をライセンスングすることができて上場準備が整い、2020年8月に上場を果たした。

研究拠点をボストンにおいた理由

研究拠点をボストンにおくことは森田さんの考え。ゲノム編集のメッカというとボストンで、十年来の共同研究者である、MITのブロード研究所のFeng Zhangがいることもそうだし、いろんな製薬企業が集中していて、非常に情報が早い。投資家もたくさんいる。一番いいのは働き手で、ハーバードのポスドクがすぐに受けてくれる。日本でやっていると、これは間違った安全志向だと思うが、安全志向なので、優秀な人はベンチャーには来ない。アメリカだったら給料が高ければ、優秀な人がハーバードを捨ててどんどん来る。モダリスと共同研究していたときも、すごく信頼性のあるデータだと思った。人材の面、それから、情報の交換とか

投資家だとか、そういう条件を出すと、やはりゲノム編集だとボストンが一番いいということになる。森田さんは結構大変だったと思う。半分日本、半分ボストンというのを2年間ぐらい繰り返したから、よく体を壊さなかったと思う。

ゲノム編集基本特許ライセンスの整理

Feng ZhangのEditas Medicine社から、ゲノム編集の基本特許をライセンスすることができた。手法と疾患の切り分けによってうまくライセンスさせてもらったということだと思う。手法としては、我々のCRISPR-GNDMのように、dead-Cas9に転写調節因子をつけて転写を調整するというタイプの手法はまだ新しかった。同じようなことをやっている会社がもう一つ大きなのがあるが、比較的少なかった。

あとは、疾患で分けられる。使える病気はまだ限られているから取り合いのようになっている。今のところ一番よくやるのは、液中のCAR-Tとか血液疾患の病気、あるいは、外から触れる目とか耳とか筋肉とか、そういうところはゲノム編集の対象になっている。体の中でというのは、デリバリーの技術自体が未熟なので、肝臓、脳神経辺りに限られており、切り分けはほぼ済んでいる状態。例えばデリバリーの自治医大村松先生の技術で、新しいAAVが開発されれば、そういうところは特許が取れて新たなライセンスの要因になると思う。

自社特許出願

東大のTLOは自ら進んでやってきてくれて、発明書を1枚出せばよく、あとは弁理士の先生がいろいろ書いて出してくれたので助かった。しかし、出願後に維持費がかかるので、どこでもいいからすぐに実施許諾したいという感じがある。知財はすごく大事だが、その生かし方によってベンチャーが成功するかしないか決まるので、やすやすと商品売るのはではなく、その行き先をちゃんと考えてほしいと思う。

それでも東大TLOは知財を出願している方だと思う。ある国研の共同研究者が知財を出すと言ったら、そんなお金がかかるものは出すわけにいかない、今すぐに論文にしたら誰かが使うからそれでいいと言われたと聞いた。国研だとそもそも知財に対する理解がないところもある。特許が最後どう使われるかまで考えが及ばなくとも、少なくとも知財を出してくれるところまではやってくれるような部署というのは、国研にもちゃんとつくったほうがいいと思う。

ベンチャー立ち上げに必要な人材

アカデミアや国の機関の人では、ベンチャーを立ち上げて運営して成功させるという体験がないので、その人が入っても、何か間違ったことと言って邪魔になるだけだと思う。結局、企業に勤めていた人が、ビジネスの経験やコネを持ってスピントウトして、そういう人と我々が組むことによって初めてベンチャーが成功する。ベンチャーの業界というのは、投資家兼ベンチャーを運営するビジネス畑の人が結構いて、そういうソサエティーがある。そういう人を連れてきて組ませてベンチャーを組むとうまくいくが、例えばアカデミアや国の機関の人だとうまくいかないように思う。やっぱり餅は餅屋でそういうところを自由にやらせたほうがいいと思う。

国に求めること

例えば国債で投資したらいいのではないかな。ベンチャーキャピタルみたいな感じで投資して、上場したら株を売って国のもうけにすればいいと思う。外国では富裕層は投資家として投資もするし、大学に寄附して研究所もつくるしとなっているが、日本では、投資もそんなに起こらないし、寄附によって大学に研究所ができることもない。これは日本の弱点で、是正しないといけないかもしれない。日本のベンチャーも、外資がどんどん入って最終的に外国に乗っ取られてしまう。

また、アカデミアと企業を、無理やり結びつけようとしたら絶対にうまくいかない。考え方が違う。共同研究はできるが、一番愚かなのがマッチングファンドで、企業が1,000万出したら省庁も1,000万出しましょうというのは、無理やり結びつけているが、考え方が違うためうまくいくわけがない。そこにベンチャーが介在

してアカデミアのことも理解して吸い上げつつ、企業とも共同研究契約を結んで、企業に売っていくというやり方が良いと思う。無理やりアカデミアと産業界と、離れたところを結びつけるよりは、ベンチャーをつくる努力をしたほうがいい。ベンチャーをうまく生かすには、やはりその畑の人を連れてこなければならぬので、なるべく国の機関とかそういう人が入らないのが大事で、自由にやらせることだ。国が、企業からスピンアウトした人を紹介、あっせんするのはいいと思う。そして、国は投資して、それでお金をもうけてもいいと思う。

製薬会社との共同研究

製薬の人には、こういう疾患はこういうふうはこの技術を使ってこういう遺伝子をノックダウンすると良いのではないかというアイデアがすごくあって、とても勉強になった。彼らは技術がないからできないだけであって、我々と組むことによって現実に病気を治せる。企業の方はそういうアイデアがすごくあるので、我々アカデミアの技術をベンチャーが吸い取って、技術を使えるような形にして契約を結んで実現すれば、非常にいい商品になる。製薬会社が薬にして、そうやって経済が復興していけばいいと思う。

やはり企業の知恵を絞った考え方でいくとうまくいくので、企業との共同研究には重きを置いている。どうしてもアカデミアの考えは現実的ではない場合があり、企業の方が薬という観点で見ると優れている。アカデミアには企業が知らないような新しいシーズがあるが、それを薬にするアイデアは乏しい。企業は、ターゲットが分かっている、それを薬にするノウハウがすごい。だから、そこにベンチャーが介在して、アカデミアのシーズを使って共同研究すれば、新しいシーズで薬になるものを開発できると思う。

アカデミアと企業の間にはベンチャーが必要で、そこにはまることによって、欧米はうまくいっている。しかも、そういったベンチャーがIPOをすれば、今の外資系の製薬会社のように、非常にフットワーク軽くいろんなことができる製薬会社ができると思うので、それは日本の企業を塗り替えていくと思う。

モダリスが早くにIPOを選んだ戦略的な理由

ゲノム編集という技術を使って治せるというのがもう間近で、もうすぐ薬になるだろうということだったので、早いIPOを選んだ。もちろんまだまだ我々の目から見れば技術的に未熟なところは残っているが、このCRISPR-GNDMという技術においてはもうほぼ成熟していて、あとはもういろんな疾患に広げるだけというステージへ入っていたので、だったらもう早く共同研究を進めてIPOをして、自分たちの自社開発もまたそれで進めることもできるしということで、早いIPOを選んだ。

ベンチャーを担う研究者人材

日本では、特に研究員がいい人が来ない。日本だと、ベンチャーは不安定じゃないかと、大きな企業に行く。大きな企業に行っても、自分の役割がそんなに感じられないし、結構早くに退社を勧められるということもあるが、そういうことを学生は分からないので、みんな名ののあるところに行こうとする。しかし、最近うちの学生も、大企業の内定を取っておきながら、ベンチャーが面白そうだと、うちのベンチャーに来るようになり、少し変わってきた。今は、そういうことを大学のオープンキャンパスで言うと、1、2年生が、高校生の頃からベンチャーに興味ありましたと訪ねてくる。そういう人にいろいろ話をして、将来ベンチャーに行きたいとかベンチャーをやりたいとかと言う人が増えてきた。

日本は特に人材のところが大きい。これからどうしても世の中変わっていくと思うが、東大生が最終的にどうなるかということ、みんな大きな会社に行くが、嫌になって辞めてベンチャーに行ったりしている。学科の60周年というのを一昨年にやったが、そのときはみんなほとんどベンチャーだった。それも未上場が多くて、結局、大きな会社行っても歯車になって好きなことができないとか、自分の役割が全然感じられないというところで辞めてしまって、ベンチャーの方が、生きがいがあるとなるのだと思う。国の機関が、ベンチャーをうまく育てていってくれると非常に日本は伸びると思う。

ベンチャー立ち上げ時に必要な国からの支援

例えばアカデミアとベンチャーとの共同研究に研究費を出す、大学側に研究費を出して、ベンチャーも少し分担で使えるようにするというのはすごく有用だと思う。国が一番できることは、やはり研究費を出すこと。研究費を出すなら、どうしてもアカデミアが出しやすいと思うが、アカデミアを中心にしてそれがつくったベンチャーと共同研究をすることでより社会実装に導く。そういう形で共同研究費を出すのはすごく助かると思う。

ベンチャーには大企業から来たえりぬきの人が入ってくるので、そういう人が大企業につないでくれる。そうすると、自然と大企業に流れていくので、スタートアップやベンチャーを支援すると、将来的に産業界、大企業のためにもなる。大企業は幾らお金をもらってもしょうがないと思う。ベンチャーを挟めば、秘匿事項、機密事項とか、絶対に名前を明かさないと、コンピューターも分けると、セキュリティもきちんとしているので企業も安心して共同研究ができる。だから、ベンチャーを立ち上げた研究者にお金を出しつつ、その共同研究を促進するというのが一番役に立つと思う。そのような制度が既にあるので、もっと重点化すると思う。

ベンチャーにお金をつけて、共同研究者のアカデミアも分担に入れるというのもいいと思う。研究費を出すのはアカデミアとベンチャーどちらでもいいと思う。ベンチャーは基礎研究から応用研究まで全部やるので、それが恐らく今の新しいドクターを取った学生には魅力的。海外のベンチャーを見たら分かるが、Editas Medicineも、基礎研究から臨床応用までやっている。基礎研究とか応用研究とか分ける時代ではない。日本の大企業は途中からの応用だが、ベンチャーは基礎からできる。ベンチャーキャピタルの投資となるとどうしても議決権などの話になるが、そういうのがない、純粋に研究を促進するような形で出してくれるのであれば、すごくベンチャーとしてもありがたいと思う。ベンチャーを育てるという意味では、ベンチャーに研究費を出して、アカデミアの共同研究者にも一緒に出すとしても、審査員はビジネスの人、企業の人がいいと思う。研究者がそこに審査に入ると、この研究は面白いからやろうとなる。ベンチャーがうまくいくには、研究が面白くても、ビジネスが相当よくないと駄目。やはりそこは製薬会社の社員、偉い人とか所長とか、そういう人が審査をするということが大事だと思う。

日本のバイオベンチャー

日本のバイオベンチャーは、上場のときに一瞬だけ黒字になって、後ずっと赤字でいって、最後、一花咲かせて終わりというのが多い。なぜかという、一緒に立ち上げた教授がCEOになると、やっぱりビジネスは分からない。優秀な人材だけ集めればいだろうとなっても駄目で、つり合いが取れていないといけない。やはりアカデミアでもそれ相当の人と、ビジネスもそれ相当の人が組み合わさって一つのベンチャーをつくるのがすごく大事だと思う。海外の事例に倣ったほうがいいように思う。

ベンチャーキャピタルの人材

ベンチャーキャピタルも最近は、東大の医学部の博士などを登用していて、よく分かっている。今、銀行でも証券でもそうだ。みずほ証券主体で我々の上場を目指したシンポジウムを開いてくれたのだが、みずほ証券に、理学部の博士を取った人がいて、すごくよく分かっていた。今、金融もそういう人をどんどん引き抜いてきていて驚いた。

大学シーズの大企業への橋渡し

大学シーズの大企業への橋渡しの際には、ベンチャーを介することのように、義務づけたほうがいいかと思う。大企業と共同研究をやったことがあるが、リード化合物までアカデミアで見つけて、これはいけるぞと、いろいろな企業をどさ回りして、最後、大企業が拾ってくれたが、母核をどんどん変え出して、特許外しを始めた。そっちに専念したために、結局、薬はできなかった。結局、権利のことばかり考えるようになってしまう。あまりに違うアカデミアと企業を結びつけるのは無理があって、そこに必ずベンチャーをかますことというのは

必須条件にしたほうがいいぐらいと思う。我々理学部の教授が会社をやると、会社のほうへ全部吸い取られてしまう。医学部の先生でも、スタートアップ、ベンチャーを立ち上げる先生は最近増えてきている。知財はもちろん、非常に大事なので、そこはしっかりと各研究所、大学でTLOみたいなところがちゃんとそんなに負担にならないように知財を出す。そして、産業界とアカデミアを結びつける枠組みをちゃんとつくって、そこを育てていくということは、最終的には日本の経済を改善することになると思う。

ベンチャー経営のできる人材

大企業からスピンアウトする人の中からは結構いい人が出てくる。そういう人と、研究でいい知財を持っている人が結びつくと思える。

そういう意味では、企業もそういう人材を輩出しているのでもいいとは思える。製薬は55歳ぐらいが定年になっている。そういう人を我々は引き抜いて、CSOに据えてやっていけるので、そういう意味ではある程度企業を使ってやっているということになると思う。そういうところを助長していけば、非常に滑らかにアカデミアと産業がつながっていく。日本はシーズを生むというところはすごいと思う。片や、企業もものづくりということはすごいと思う。その2つはすごいが、その間がないので、つながっていないだけだ。そこを無理やりつなげないで、ベンチャーを促進してうまく滑らかにつながったら、こんな強大な国はないと思う。

2. メドテック・エコシステムについて

日本医療機器開発機構（JOMDD）代表取締役 内田毅彦氏

プロフィール

株式会社 日本医療機器開発機構（JOMDD）代表取締役。内科・循環器科専門医として従事した後、ハーバード公衆衛生大学院修士・ハーバード経営大学院GMP修了。現在の医薬品医療機器総合機構（PMDA）でのインターンを経て、日本人として初めて米国食品医薬局（FDA）にて医療機器審査官を務める。さらに、臨床開発支援のBaim Institute、世界的な医療機器大手 Boston Scientific 米国本社 Medical Director、米シリコンバレーにて医療機器スタートアップ企業へのコンサルティング業を経て、日本初の本格的医療イノベーション・インキュベーターとして医療機器、再生医療、デジタルヘルスサービスなどの事業化を行なうJOMDDを2012年に設立。日本医療研究開発機構AMED 革新的先端研究開発支援事業インキュベータタイプ（LEAP）プログラムオフィサー、厚生労働省 医療系ベンチャー振興推進会議構成員等公的機関の役職も多数兼務。

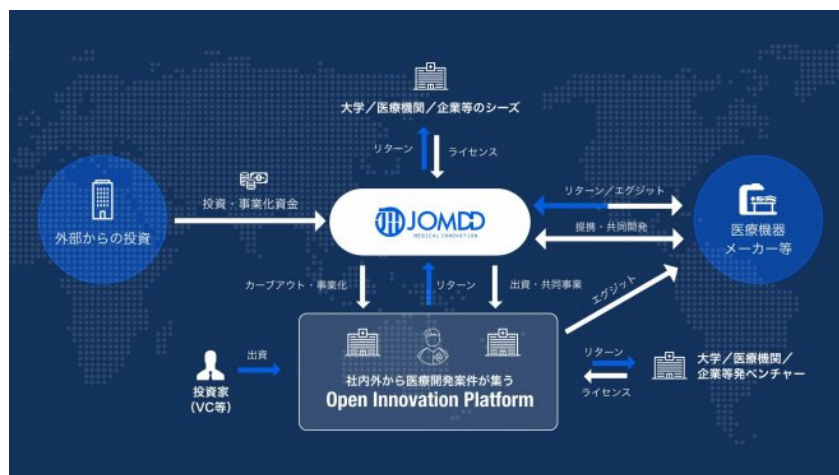


図 60 JOMDDのビジネスモデル

出典：JOMDDのHPより

シリコンバレーの特徴

シリコンバレーはメドテックのエコシステムが充実している。豊田の周辺が自動車のエコシステムがあるというのと同じで、時間をかけて醸成されたエコシステムであると感じる。

豊田の場合、トヨタがあって、下請工場がいっぱいあって、デンソーやアイシン精機のような複合的な大企業もできていて、全体が回っていると思うが、シリコンバレーはそのエコシステムのプレーヤーがさらに細分化されたモデルだと考えている。豊田の場合、大企業もスタートアップに投資はしているものの、基本的にR&Dは自社で行なうイメージ。シリコンバレーの場合、R&Dをスタートアップが担い、スタートアップが必要とするリスクマネーはベンチャーキャピタルが注入し、そのお金をもってスタートアップが花開く、その循環だと思う。その成長の過程で、エンジェル投資家やVCが、ネットワーキングを利用してさらに大きな調達の手助けをしたり、その後のスタートアップの創出を手助けしたり、といったサポートの仕組みもある。スタートアップがイノベーションを実装するに当たり、重要な要素の「ヒト、カネ、モノ」のうち「ヒト」が潤沢であることも特徴的である。優れたシーズがあってもお金があっても、スタートアップはうまくいかない。会社のかじ取りができる、経営できる人材のプールがあることがシリコンバレーの一番の肝であり、シリコンバレーのエコシステムの特徴ではないかと思う。

見逃してならない点は、基本的には実装をちゃんとできる人たちがいて成功しているということである。シリコンバレーにいてエコシステムに乗っかれば自動的にうまくいくわけではなく、また豊富な資金が自然と成功に導いてくれるわけでもなく、自力で成功したところだけが生き残っているの、シリコンバレーにも当然淘汰はある。シリコンバレーはスタートアップの数が多いため、確率としてあまり高くなくても成功しているスタートアップの数は必然的に多く、結果的に優れたスタートアップが生き残っているということかと思う。

経営できる人材

シリコンバレーを支える経営できる人材は、シリアルアントレプレナーや、成功したスタートアップでトップをつぶさに隣で見ていたメンバーである。特に、大きく成功するところは、やはりスタートアップ経験者が多い。アーリーステージからミドルに差しかかるようなアメリカの目立ったスタートアップを見ると、CEOはスタートアップ経験2回目とか3回目であることも多い。

日本は、シーズ、お金、人材でいうと、人材がボトルネックであると考えている。シリコンバレーでは、CEOはこのようにスタートアップや大企業にいたとしても、医療機器の早期からプロジェクトに関わることでプロジェクト全体を俯瞰する経験を持っている人が多いように思う。その意味では医療機器メーカーに勤務していたとしても、いくつもあるプロセスのうち自分の専門分野に特化して勤務している場合は、プロジェクト全体のマネジメント経験は乏しくなる。新しい開発を上流から下流までプロジェクトマネージする経験を積むことが日本からスタートアップを経営できる人輩出するために必要だと考えている。

出資の判断に際して、いいスタートアップでも、マネジメントを理由に出資しないケースがあるのはそうしたプロジェクトマネジメントの観点を重視しているからである。また、評価のキーワードの一つに「Coachable」というのがある。つまり自分が得意でない部分については人の話を聞いて柔軟に対応できるかどうかというスキルである。JOMDDの顧問を務めていた松本晃氏（ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社代表取締役社長やカルビー会長を務めた）が「医療機器は足し算じゃなくて掛け算だ」とよく言っていた。製品の良し悪し、薬事承認、保険償還、営業、知財といった多くの要素がある中で、どれか一つゼロがあっても掛け算だからゼロになる、ということである。大抵のスタートアップのCEOが自らのプロダクトやサービスのいい点を強調する一方で、ゼロがないことを追求できるCEOはあまりいない。いくら優れた医療機器であっても、全てのプロセスに強みがあることは少ないので、柔軟性に欠けるスタートアップはうまくいくことが少なく、逆にちょっと粗削りでも、支援を積極的に自分のものにしようとするところの方がうまくいくケースが多い印象である。

インキュベーター・アクセラレーターについて

JOMDDのロールモデルとして、英国のインペリアル・イノベーションズがある（注：インペリアル・イノベーションズは、インペリアル・カレッジ・ロンドンの技術移転オフィスを出自として、知的財産の事業化に取り組んでいる企業。2017年より、英国のスピンアウト設立支援会社であるIntellectual Property Group傘下）。インペリアル・カレッジ・ロンドンがシーズ、知財、技術力を世に出すために、事業化できる人たちを専門に組織したインペリアル・イノベーションズに託してきた。大学としてではなく、企業として運営したことには注目している。日本でも、例えばイノベーションの成果が出てきている東大などは、VCなどを外出したことでよりビジネス寄りの秩序ができ、外部からいろんな人が参画できるようになった。

インペリアル・イノベーションズ社やJOMDDのような事業化そのものをやっている企業は、少なくとも日本のメドテックでは少ないと認識している。実は、シリコンバレーでもJOMDDのようなインキュベーターというのは意外となく、ジョンソン・エンド・ジョンソンのラボのようにスペースをかして、ネットワークを提供するところが多い。インキュベーター側が設備を整えた箱を提供して対価として株を取得する。スタートアップに対しては投資家を呼び込んだり、スタートアップにブランドを付加する、あるいは、ネットワークを活用してもらうといった支援を行なっている。

メドテックと創薬の相違点

メドテックと比較すると、創薬の方がハイリスク・ハイリターンというイメージがある。かなりいいと思って進めていても第Ⅲ相試験で逆転負けということも創薬では散見される。ハイリスクな分、当たるとマーケットが大きい、お金も集めやすい。一方で、医療機器は開発の過程で成否が読みやすく、その点、創薬と比較すればローリスクだと思う。ただ医療機器は大化けしづらく、将来の成長限界が開発の早い段階で結構見えてしまう。また、特許も比較的回避しやすい、当たってもすぐに追いかけるという弱点もある。そういう意味で、創薬と比較して堅実でありながらビジネスとしての面白みが欠けるというのはあるかもしれない。せっかく開発しても、売上10億円程度のスケールとなることも多く、ホームランを当てるのは難しい。

また、創薬と比較して、医療機器はよくニーズ主導の分野だというような言われ方をするが、革新的なテクノロジーから革新的な医療機器が生まれるケースはある。例えば、イメージングを用いた医療機器では、新しい光源によって今まで見えなかったものが圧倒的に見えるということがあり得る。光の周波数を自由に変えられる、安全に光の出力が上げられる、といった新しいテクノロジーは何かを変える可能性はあると思う。

医療とヘルスケア

デジタルヘルスケアが出てきたり、AIやクラウドを活用した医療機器が出てきたり、といった中で、医療機器としての承認を取らないといけな医療機器と非医療機器ヘルスケアの境界が少なくなっていると感じる。予防、未病に世間の注目が集まっている中でアプリなどの役割が増えてくると思うし、画像診断が先行しているAIについても、人がやっていたところを機械がやったほうがいいというのはまだまだある領域だと思う。

JMODDでも非医療も少しやっているが、基本的にはグレーゾーンであればあるほどむしろ医療機器にちゃんとしたほうが競合に対する参入障壁となるという認識があるため、グレーゾーンのものについてはわざわざ医療機器として開発するという取組に力を入れている。一番の理由は、医療機器に参入できない企業から製品を守れるという優位性である。

日米でのエグジットの違い

米国ではM&Aが圧倒的に多いのに対し、日本はほとんどのスタートアップがIPOを目指す傾向があると思う。日米で異なる理由について自分でもまだ納得できる理由は見いだせていないが、私自身は、スタートアップにとってメリットがあればM&Aでもいいのではと思っている。M&Aをもう少し常態化させるほうが日本のスタートアップ環境にとってはいいと思う。

米国では、IPOかM&Aかはケース・バイ・ケースで判断している。スタートアップ側が最初からM&Aを目指しているケースも多い。エグジット先の大企業をあらかじめいくつか想定した上で、製造部門を見据えていない、セールスフォースを抱え過ぎないといった方針の下で資本政策を考える。かつて大企業に在籍して買収に関わった人材というのが周囲にいるため、そういった発想が出てくるのだと思う。投資する側もスタートアップの事業計画をちゃんと見て、想定するM&Aに蓋然性があると考えて出資する。

一方、日本では、スタートアップ側の意向だけでなく、投資する側のVCもIPOがゴールじゃないと投資できないというマインドセットというか何かがあるように感じる。IPOしないと出資が受けられないとしたら、スタートアップとしては資本政策や事業計画に制約ができてしまうと思う。

日本の行政、アカデミアへの期待

支援するインキュベーター、アクセラレーターに対しての支援が少ないと感じる。スタートアップは立ち上げてからが大変なのにも関わらず、作るまでの支援はあっても、作った後の支援の仕組みがない。JOMDDもプロモーターとして参画するJSTのSTART事業は、やや起業自体に目的を置きすぎている感じを受けるものの、VCなどの外部に支援させるプログラムのためよいと思う。

JSTがどちらかというと大学寄りであるのに対し、AMEDの方が民間支援しやすいと思う。JSTのSTARTは大学発スタートアップに特化しており、大学発ではないスタートアップを支援できるエンティティが足りないことから、そちらはAMEDの方に期待したい。CiCLE/VIVLEについては、創薬・医療機器の区分や受託金額の大小に即した制度設計になれば、もっと使い勝手が良くなると思う。

また、経産省のInnoHubや厚労省のMEDISOのような支援については、MEDISOの（将来規制する側からの）規制に関するアドバイスなど、有用性が高いと思う。

裾野は広げたほうがいいので、AMEDの産学連携支援のようなアーリーステージのリスクマネーはもっと供給して欲しいと思う。一方、現在の国の評価軸は確実性が重視されていて、奇抜だけどポテンシャルが高そうだったシーズに十分な資金がいかないという状況も生じていると感じる。また、基本的には最初は広くお金を配分するという方針でいいが、事業性などの要素もある程度スクリーニングプロセスに入れた方がいいのではと思う。

JOMDDの目指すところ

日本にはモノとカネは結構あるのに対し、医療機器のアーリーステージのプロマネができる人材が圧倒的に足りない。スタートアップが増えるのは喜ばしいことだが、医療機器のプロジェクトマネージ、数あるプロセスの全てに長けたスタートアップばかりではない。JOMDDが不得意部分を手当するとボトルネックが解消されるのではないかとというのが我々の仮説であり、JMODDを立ち上げた理由の1つである。

我々は、スタートアップのインキュベーターであるJOMDDは人材のインキュベーターでもあり、メンバーに対して、自分で事業を切り盛りできるようにオールラウンダーを目指して育てている。まずJOMDDでプロジェクトを成功させ、さらにここから出ていった人たちが経営するスタートアップを次々成功させることで、JOMDDの人材育成という価値が見いだされるのではと思っている。

メドテックのスタートアップが数多く誕生するイスラエルではスタートアップネーションというのが掲げられており、そもそもスタートアップを起こすことに対する閾値が低く前向きなマインドセットがあり、その上でそれを支援する大学やVCの仕組みがある。日本のメドテックにおいてもそういう閾値が下がってきて、実際に大学あるいは国研発スタートアップが出てくるケースが最近増えてきていると感じている。スタートアップの数が増えてくれば、スタートアップで働き、CEOや創業者を横目で見ている、こうやれば自分もできると学んだ人が次にCEOになる、といったケースも、今後増えてくると期待している。

参考資料

1. ベンチャー支援に関連する代表的な国の政策

中小機構起業・成長支援ファンド

ベンチャー企業への投資に関するものは、「起業支援ファンド」と「中小企業成長支援ファンド」であり、個々のファンド総額の50%かつ80億円を上限にLP（Limited Partner）出資している。

産業革新投資機構（JIC）

2018年9月、産業競争力強化法改正法の施行に伴い、株式会社産業革新機構（2009年7月設立）から株式会社産業革新投資機構（JIC）に商号を変更し発足した。JICは、オープンイノベーションを通じた産業競争力の強化と民間投資の拡大という政策目的の実現に寄与することを目的とする組織

国：出資総額3,669億9,996万7,724円、政府による出資は、財政投融资特別会計（投資勘定）による。

企業：出資総額135億円

2020年7月、JIC Venture Growth Investments（以下、JIC VGI）が設立された。ファンド総額は1,200億円と国内最大のスタートアップファンドとなっている。

官民イノベーションプログラム

2014年4月、改正産業競争力強化法及び改正国立大学法人法の施行により、国立大学法人が出資を行い、国立大学の研究成果を活用する大学発ベンチャーを支援するベンチャーキャピタル（VC）やファンドの設立を可能とする制度改正を措置し、官民イノベーションプログラムを開始。

出資型新事業創出支援プログラム（SUCCESS）

JSTの研究開発成果の実用化を目指すベンチャー企業に対し、出資や人的・技術的援助を行っている。JSTがベンチャー企業の株主になることで民間の資金が集まってくる「呼び水効果」を狙っている。2014年に事業を開始。

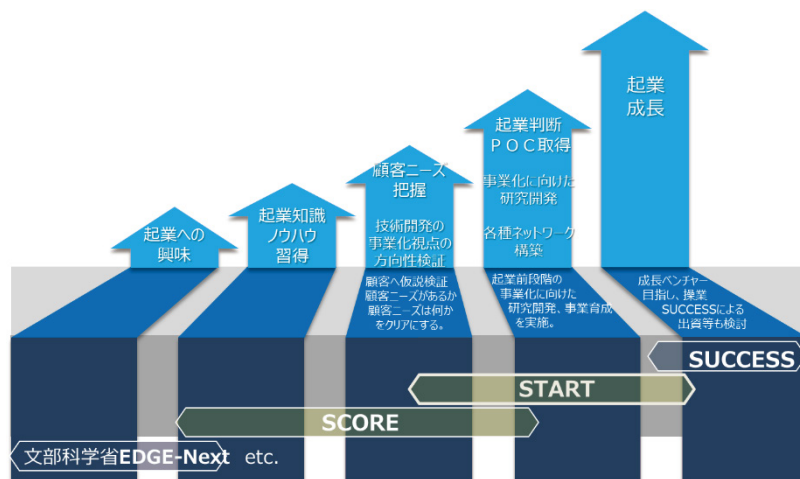


図61 文部科学省/JSTによるベンチャー支援事業

出典：START（大学発新産業創出プログラム）公募説明会資料改

NEDOシード期の研究開発型スタートアップに対する事業化支援（STS）

研究開発型スタートアップを支援する国内外のベンチャーキャピタルやシード・アクセラレーター等（以下、「VC等」という。）を認定し、VC等が出資するシード期の研究開発型スタートアップの事業化（実用化開発、企業化可能性調査等）を助成する事業。2015年度から開始。



図62 研究開発型スタートアップ支援事業／シード期の研究開発型スタートアップに対する事業化支援

出典：NEDOのHPより

統合イノベーション戦略2020（令和2年7月17日閣議決定）

- ・研究開発型スタートアップの資金調達等促進（Gap Fund）

スタートアップ・エコシステムの拠点都市において優れた技術、研究に立脚した成長性の高いスタートアップを多数創出するため、産学連携によるシード発掘やGap Fundによる資金支援を行う。

- ・研究開発型スタートアップに対する公共調達の強化

新たな日本版SBIR 制度において、研究開発の特性等を踏まえつつ各省ごとに一定の研究開発予算に対する一定割合を革新的な研究開発を行うスタートアップ等向けの支出目標とする方針の策定を検討するとともに、課題設定、多段階選抜による連続的支援を軸とした統一的なルールでイノベーション創出を目指す各省の補助金等の指定、その執行・運用に当たり技術的な知見や経験を有するプログラムマネージャーの配置などを盛り込んだ運用指針の策定を検討し、各省庁の強みをいかしたプログラムを一体的に推進することでその効果の向上を図る。

オープンイノベーション促進税制

イノベーションの担い手となるスタートアップ企業への新たな資金の供給を促進し成長に繋げていくため、国内の事業会社やCVC（コーポレート・ベンチャーキャピタル）から、設立10年未満・未上場等の要件を満たしたスタートアップに対する、オープンイノベーションを目的とした1億円以上の株式取得（5年以上の株式保有を予定）について、25%の所得控除を講じる。

令和2年4月1日～令和4年3月31日の間に行った出資が対象。

エンジェル税制

一定の要件を満たすベンチャー企業に対してエンジェル投資をする投資家を税制優遇する。

2. バイオベンチャーの上場基準の考え方

東証では、「先行投資型バイオベンチャーの上場についての考え方と審査ポイント」において、バイオベンチャーが、それぞれのビジネスモデルを踏まえ、上場に向けた準備を進めていただくため、汎用的な「上場の考え方と審査ポイント」を明確化している。

先行投資型バイオベンチャーの上場についての考え方と審査ポイント		
【基本的な考え方】 市場における公正・円滑な価格形成及び投資者保護の観点からは「投資者による企業価値評価に必要な情報が開示可能な状態で存在しており、かつ、その情報が上場後を含め的確に開示されていること」が必要		
事業計画の合理性		開示の適切性
開発品の有効性	開発・事業化の見通し	
審査ポイント		
有効性が客観的なデータ等に基づき相応に評価されている状態であること	- 全社的な開発計画が合理的に策定されていること（開発の優先順位、リソース（人材・知財・資金）確保、開発中止時の対応方針） - 各パイプラインについて事業化に向けた計画が合理的に策定されていること - 研究・開発から製造・販売に至るまでの事業体制について自社で行うか、アライアンス先に委託等するかの方針が合理的に策定されていること	- 以下の内容等の適切な開示 - 開発品の内容（対象疾患、治療上の位置づけ、臨床試験デザイン、競合薬、販売地域等） - 開発品の安全性・有効性の評価 - 特許の内容（存続期間等） - 事業計画（開発計画、事業化に向けた計画等） （ある場合）アライアンスの内容 - 開発中止のリスク及び対応方針 ※上場後における企業価値評価に必要な情報の開示方針を確認
想定される事例（※）		
○典型的な医薬品開発プロセスで「臨床試験フェーズⅡaにおける薬理効果」が確認されている ○再生医療等製品や希少疾患向け製品で「早期相の臨床試験等（患者対象の投与）のデータに基づく薬理効果」が示唆されている ○基盤技術を基にしたビジネスで、前臨床のパイプラインを含め、製薬会社との多数のアライアンスを通じ、基盤技術の有用性が確認されている	○複数の化合物を開発している場合に、開発の優先順位が明確でリソースが確保されている ○同一の化合物や技術を複数疾患に適用する前提で開発を行うことも想定 ○対象患者数が多い医薬品を開発している場合に、主要なパイプラインについて、アライアンスが締結され、事業化を担保 ○再生医療等製品や希少疾患向け製品を開発している場合に、専門医・患者団体等との連携によって自社で販売ルートを確認 ○自社で製造を行う方針である場合に、製造方法が確立され、量産化に向けた見通しがある	○各パイプラインごとに現在の開発状況及び今後の開発スケジュールが示されている ○アライアンスを締結している場合、委託している業務の内容に加え、マイルストーンやロイヤリティなど投資判断に重要な情報が示されている ○開発中止のリスクが顕在化した場合の対応方針が示されている
※過去の審査事例などを踏まえ一般的に想定される事例を記載したものであり、実際の審査にあたっては、個社の状況を踏まえて判断を行うため、当該事例と異なる状態である場合でも、上場が認められるケースもありますし、一方で、当該事例と同じ状態であっても、必ずしも上場が認められるということではありません。		

図 63 先行投資型バイオベンチャーの上場についての考え方と審査ポイント

出典：東京証券取引所

参考資料

3. 国内の主な大学・国研発スタートアップ

創薬

アカデミア発ベンチャー	設立年	大学・国研	コア技術、モダリティ、領域
ファスタイド	2021	東工大	中分子創薬（ペプチド、核酸）、革新的IT創薬技術と人工核酸設計技術
PrimRNA	2021	東京医科歯科大	mRNA医薬を用いた変形性関節症治療
A-SEEDS	2020	信州大	遺伝子細胞治療、細胞治療用ベクター
セレイドセラピューティクス	2020	東京大、筑波大、慶応大	ヒト造血幹細胞を増幅・加工した再生医療等製品
HiLung	2020	京都大	iPS細胞技術を核とした呼吸器疾患領域の創薬
トレジェム バイオファーマ	2020	京都大	歯の再生治療薬
Veneno Technologies	2020	産総研	ジスルフィドリッチペプチド医薬品
NOVIGO Pharma	2020	九州大	次世代経皮吸収技術
Flying Cell	2020	広島大	磁気ターゲティングによる幹細胞を用いた変形性関節症治療
キュアディスク	2020	山梨大学	遺伝子組換えヒトMMP-7、椎間板ヘルニア
xFOREST Therapeutics	2020	京都大	RNAを標的とする低分子創薬
オプティウム・バイオテクノロジー	2020	愛媛大	難治性疾患に対する抗体医薬、CAR-T
エビトープサイエンス	2020	医薬基盤・健康・栄養研究所	抗体医薬
BTB創薬研究センター	2020	京都大	京都大学を中心としたアカデミア基礎研究成果の創薬支援
RAINBOW	2019	北海道大	自家骨髄間葉系幹細胞治療
オトリック	2019	慶応大	難聴治療薬
ファルネックス	2019	城西大、京都大	非ラメラ液晶DDSプラットフォーム
タイムセラ	2019	京都大	患者iPS細胞を用いた難病治療
AlphaNavi Pharma	2019	京都大、秋田大	疼痛治療薬
リジェネフロ	2019	京都大	iPS由来ネフロン前駆細胞による腎疾患の治療
MabGenesis	2019	宮崎大	抗体医薬
バーミリオン・セラピューティクス	2019	東京大	光応答触媒によるアミロイドーシス治療
リードファーマ	2019	国立循環器病研究センター	高脂血症の難病に対する核酸医薬
カムイファーマ	2018	旭川医大	プロバイオティクス由来炎症性腸疾患治療薬
TNAX Biopharma	2018	筑波大	抗体医薬
FuturedMe	2018	東京理科大、東大、東北大、福島県立医大	標的タンパク質分解創薬
アヘッド・バイオコンピューティング	2018	東工大	IT創薬
e-NA Biotech	2018	岐阜大	マイクロRNA医薬
iBody	2018	名古屋大	抗体医薬
aceRNA Technologies	2018	京都大	RNAスイッチ再生医療
KAICO	2018	九州大	カイコでの組換えタンパク質、ワクチン製造
MHペプチド	2018	大阪大	炎症性サイトカイン発現抑制ペプチド
リベロセラ	2018	理研	無細胞発現技術と非天然型アミノ酸導入技術、膜蛋白質に対する創薬
ユビエンス	2018	国立医薬品食品衛生研究所	標的タンパク質分解誘導薬
ReguGene	2018	京都大	ピロール-イミダゾールポリアミドを利用した2本鎖DNA標的薬
Craftide	2018	名古屋大	ペプチドの化学合成による中分子創薬
JUNTEEN BIO	2018	順天堂大	抗原特異的誘導型抑制性T細胞を用いた臓器移植後の免疫抑制療法
Epsilon Molecular Engineering	2017	埼玉大、産総研、北陸先端科学技術大学院大	バイオ、中分子医薬
ミラバイオロジクス	2017	東京大、大阪大	高親和性大環状ペプチド
メトセラ	2017	筑波大	線維芽細胞を用いた細胞治療
Chordia Therapeutics	2017	京都大	がん治療薬
BeCellBar	2017	名古屋大	吸収補助剤
クオリブス	2017	大阪大	他家iPS細胞由来心筋細胞シート
ルクサナバイオテック	2017	大阪大	核酸医薬
ユナイテッド・イミューニティ	2017	三重大、京都大	がん免疫療法
HuLA immune	2017	大阪大	自己免疫疾患治療薬
ひむかAMファーマ	2017	宮崎大	改良型アドレノメデュリン創薬
セラプロファーマ	2017	大阪市立大	認知症予防薬・治療薬
ペリオセラピア	2017	大阪大	病的ペリオスチンに対する抗体医薬
AdipoSeeds	2016	慶応大	脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた再生医療等製品（血小板）
HanaVax	2016	東京大、京都大、鹿児島大	次世代型経鼻ワクチン
レグセル	2016	大阪大、京都大	免疫細胞治療
カノンキュア	2016	鳥取大	間葉系幹細胞由来肝細胞シート、肝線維症再生医療
レイメイ	2016	大阪大	他家iPS細胞由来眼細胞再生医療
PuREC	2016	島根大	高品質間葉系幹細胞
マイオリッジ	2016	京都大	iPS細胞由来心筋細胞誘導
モダリス	2016	東京大	ゲノム編集遺伝子疾患治療薬
濃研究所	2016	国立がん研究センター	抗体医薬
スカイシーファーマ	2015	北海道大、金沢大	自閉スペクトラム症治療薬
Heartseed	2015	慶応大学	iPS細胞を用いた心筋再生医療
セルージュン	2015	慶応大	iPS細胞を利用した角膜上皮再生医療
Epigeneron	2015	弘前大	エピジェネティック創薬
ケイファーマ	2015	慶応大	医薬品、再生医療等製品
アキュルナ	2015	東京大	核酸/DDS創薬
ブレイゾン・セラピューティクス	2015	東京大、東京医科歯科大	血液脳関門突破DDS
サイアス	2015	京都大	再生T細胞による免疫療法
オリゴジェン	2015	京都大、大阪医科薬科大、筑波大	ヒト神経幹細胞を用いた細胞医薬
エディットフォース	2015	九州大	DNA、RNA編集
ノイルイミュン・バイオテック	2015	山口大、国立がん研究センター	Prime CAR-T細胞療法
アンビション	2015	理研	生体内NKT細胞活性化抗原提示細胞製剤
バイオス	2015	東京慈恵医大	iPS細胞を用いた腎臓再生医療
レナセラピューティクス	2015	東京医科歯科大、大阪大	ヘテロ核酸技術
ガイアバイオメディシン	2015	九州大	高活性化NK細胞を用いたがん免疫細胞療法
京都創薬研究所	2015	京都大	KUS剤(Kyoto University Substances)、眼難治疾患の新規治療薬

Trans Chromosomics	2014	鳥取大	染色体工学技術を活用した医薬品等
ときわバイオ	2014	産総研	ステルス型RNAベクター
遺伝子治療研究所	2014	自治医科大	アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターを用いた遺伝子治療
iHeartJapan	2013	京都大、東京大	重症心不全を対象とする再生医療製品
ファンベップ	2013	大阪大	ペプチド医薬
A-CLIP研究所	2012	千葉大	血管炎治療薬
オーダーメイドメディカルリサーチ	2012	東京理科大、東大、東北大、福島県立医大	抗体医薬
IDACセラノステイクス	2012	東京理科大、金沢大	抗体、がん免疫療法
糖鎖工学研究所	2012	大阪大	糖鎖の大量製造を可能とした化学合成による糖鎖修飾医薬
ヘリオス	2011	理研、横浜市立医大	再生細胞医薬
メガカリオン	2011	東京大、京都大	iPS細胞由来血小板
サイフーズ	2010	九州大	スキャフォールドを用いずに細胞のみで3次元組織体を作製
タグシクス・バイオ	2007	理研	独自の核酸基盤技術を用いた高機能核酸医薬品
SENTAN Pharma	2007	九州大、琉球大、大阪大、川崎医大、北里大	徐放性ナノ・マイクロ粒子
ペプチドリーム	2006	東京大	非標準のペプチド治療薬
ステムリム	2006	大阪大	ペプチド、再生誘導医薬
キノファーマ	2005	京都大	抗ウイルス薬
ティムス	2005	東京農工大	線溶系促進低分子化合物
Napajen Pharma	2005	北九州市立大、東京農工大、東京薬科大	核酸／多糖複合体を用いた免疫調節治療法
カイオム・バイオサイエンス	2005	理化学研究所	独自の創薬基盤技術であるADLib®システムを核とした抗体医薬
アネロファーマ・サイエンス	2004	信州大	ビフィズ菌を用いた抗がん剤
イミュノフロンティア	2004	三重大、京都大	がんワクチン
テラ	2004	東京大	樹状細胞ワクチン療法を中心としたがん免疫療法
オンコリスバイオファーマ	2004	岡山大	腫瘍溶解ウイルス薬
セルジェンテック	2003	千葉大	遺伝子導入ヒト増殖型脂肪細胞医薬
ツーセル	2003	広島大	滑膜由来間葉系幹細胞、膝軟骨再生細胞治療製品
ブライトバス・バイオ	2003	久留米大	がんペプチドワクチン
セルメディシン	2001	東京女子医大、筑波大	自家がんワクチン
セルシード	2001	東京女子医大、東海大	細胞シート、再生医療
オンコセラピー・サイエンス	2001	東京大	がん免疫療法
ジーンテックノサイエンス	2001	北海道大	バイオシミラー、再生医療
レナサイエンス	2000	東北大	PAI-1阻害薬、リビドキサミン
ゲノム創薬研究所	2000	帝京大	新規抗生物質

医療機器・ヘルスケア（2010年以降）

会社名	設立年	大学・国研	事業内容
INOWA	2019	早稲田大学	超音波検査ロボット
Luxonus	2018	京都大学・慶応義塾大学(キヤノン)	光超音波計測による診断装置
ライトタッチテクノロジー	2017	量子科学技術研究開発機構	非侵襲血糖値計測
リモハブ	2017	大阪大学	遠隔心臓リハビリテーション
ミルウス（MIRUWS）	2016	北海道大学	ライフログ収集・活用
Hirotsu バイオサイエンス	2016	九州大学	尿によるがん検査
Lily Medtech	2016	東京大学	超音波マンモグラフィ
PGV	2016	大阪大学	パッチ式センサによる脳波計測・解析
A-Traction ※	2015	国立がん研究センター	腹腔鏡手術支援ロボットの開発
メディカルデータカード	2014	慶応義塾大学（COI）	PHR プラットフォーム
リバーフィールド	2014	東京工業大学・東京医科歯科大学	手術支援ロボット
ジーンクエスト	2013	東京大学	個人向けゲノム解析サービス
Integral geometry science	2012	神戸大学	マイクロ波マンモグラフィ
テンクー	2011	東京大学	ゲノム医療のためのAI サービス

※ A-Traction は 2021 年に朝日インテックに買収された

「デジタルヘルス未来戦略」日経 BP 社などを参考に CRDS で作成

作成メンバー

	島津 博基	フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学ユニット)
	戸田 智美	フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学ユニット)
	中村 輝郎	フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学ユニット)
	宮藺 侑也	フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学ユニット)
監修	谷口 維紹	上席フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学ユニット)
	永井 良三	上席フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学ユニット)

調査報告書

CRDS-FY2021-RR-02

近年のイノベーション事例から見る バイオベンチャーとイノベーションエコシステム

～日本の大学発シーズが世界で輝く&大学等の社会的価値を高めるために～

令和 3 年 7 月 July 2021

ISBN 978-4-88890-746-0

国立研究開発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

〒102-0076 東京都千代田区五番町7 K's 五番町

電話 03-5214-7481

E-mail crds@jst.go.jp

<https://www.jst.go.jp/crds/>

本書は著作権法等によって著作権が保護された著作物です。

著作権法で認められた場合を除き、本書の全部又は一部を許可無く複写・複製することを禁じます。

引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

This publication is protected by copyright law and international treaties.

No part of this publication may be copied or reproduced in any form or by any means without permission of JST, except to the extent permitted by applicable law.

Any quotations must be appropriately acknowledged.

If you wish to copy, reproduce, display or otherwise use this publication, please contact crds@jst.go.jp.

FOR THE FUTURE OF
SCIENCE AND
SOCIETY



<https://www.jst.go.jp/crds/>