

## 第7回大学発バイオベンチャー協会（BVAU）総会・講演会

第7回大学発バイオベンチャー協会（BVAU）総会は、11月9日、東京・丸の内の東京ステーションコンファレンスサピアタワーで開かれ、活動状況や2008年度会計進捗状況報告などが行われた。冒頭挨拶にたった黒川清会長（政策研究大学院大学教授）は、大学発バイオベンチャーは大学に依存したり国内に留まっている場合ではなく、自ら海外のパートナーを見出すべく、積極的に対外アピールを進めるよう訴えた。西山利巳幹事長（東京CRO㈱代表取締役会長兼社長）も、政権交代の中で規制当局にお願いしていく姿勢から、自らがやるべきことをやるときがきた、と今後の取り組みへの決意を語った。

BVAUの提言活動に関しては、森下竜一会長代行（アンジェスMG㈱取締役、大阪大学教授）から報告された。今年に入り「ファイナンス」「規制緩和」の二つの分科会を設けて、意見のとりまとめを行い、「ファイナンス分科会」の意見はすでに今夏、経済産業省に要望書として提出した。しかし「規制緩和分科会」は、政権交代という事態の中で、提出のタイミングを見計らっている段階。

このほか、「株式会社産業革新気候支援基準（案）」及び、平成22年度税制改正に関する要望に対して、それぞれパブリックコメントを提出している。以上の詳細はBVAUのHPを参照されたい。

併催された講演会では、川上善之氏（日本製薬工業協会研究開発委員会・産学官連携部会部会長）が日本の創薬環境の現況とバイオベンチャーに対する期待を語ったほか、バイオベンチャー3社がそれぞれの企業の取り組みを紹介した（いずれも別掲）。

総会終了後の懇親会では尾身幸次STSフォーラム会長（元財務大臣、元科学技術政策大臣）がBVAUの取り組みやバイオベンチャー各社の活動を激励したほか、江角公男製薬協理事長付部長が製薬協理事長代理として挨拶した。

### ★川上善之氏（日本製薬工業協会研究開発委員会・産学官連携部会部会長）

産学官連携部会は今年6月に、従来の「制度研究部会」を改称したもので、「革新的創薬のための官民対話」など国が推進するライフサイエンス研究に関連した施策への提言を行うことを活動方針としている。特にバイオベンチャー支援は中心課題に据えており、いよいよ部会活動の本格化、という段階で政権交代という事態に見舞われた。仕切り直しとなるのか、今後は民主党連立政権との対話が不可欠となる。

官民対話で目指すところは、医薬品を《1丁目1番地》に据え、バイオベンチャー関連では、①基礎的科学に関する予算について、統一的な優先順位付けによる配分をめざす（日本版NIH、UK:OSCHR）、②バイオベンチャー育成に必要な施策、③アカデミア、インダストリーのトランスレーショナルリサーチの推進——などにある。

川上氏は創薬環境について、医療費に占める薬剤比率の低落、研究開発費比率の高止まり、高い基礎研究費比率——などの複合的要素により日本の医薬品市場が縮小され、BRICS

に厳しく追い上げられている現状を紹介。しかし課題はこれにとどまらず、創薬技術の高度化、多様化が、すでに国内大手と言えど、すべての創薬機能を 1 社で、あるいは製薬企業サイドだけで抱えることが不可能な状況を呈している、と説明する。

かつての偶然の発見→天然資源からの発見→既知医薬品・化合物の再チェック、といったプロセスは既に尽くされ、「新薬発見は今ではゼロから出発」（川上氏）。①医薬品候補の拡大（遺伝子組み換え、モノクローナル抗体、コンビナトリアル化学）、②薬物標的に関する知識の拡大（ゲノミクス、プロテオミクス、RNAi、システムバイオロジー）、③最適な鍵と鍵穴の探索（合理的薬物設計とスクリーニングの新しい方法）——これら多様化、高度化する方法を用いて、効率的に市場化を実現するためには、アカデミアやバイオベンチャーとの緊密な関係の構築が不可欠になっているのである。

ところが、日本のバイオベンチャーは、会社数は増加したが頭打ち（07 年 577 社←01 年 304 社）で、上場も減少、創薬系ベンチャーが少ない、国内製薬企業は海外ベンチャーとの提携が多い——のが現状だ。

ただ、状況に変化がみられることも、川上氏は新聞情報からピックアップしたものを紹介。国内企業が買収・提携したベンチャーは、これまで海外ベンチャーのケースが多く、国内ベンチャーは毎年 1～3 件にとどまっていたのに対して、07 年は国内 10 件、海外 12 件と二けた台に乗せ、08 年は 10 月までの数字で国内 12 件、海外 15 件と増大に転じている。国内企業のベンチャーに向ける目が俄然強まったことを表している。

それにしても状況は厳しい。川上氏は、産政研ニュースNo.24 に掲載された論文のデータを紹介、複数の国で上市されたバイオ医薬品 100 品目（IMS Life Cycle 2007.07）のうち、オリジネーターが製薬企業であるのは 44 品目、バイオベンチャーが 56 品目でベンチャーの方が上回った。そして国別でみると、米国は製薬企業 14、ベンチャー 46 で、米国は世界を圧倒しているばかりでなく、ベンチャーの大活躍が光っている。ちなみに日本は製薬企業 3、ベンチャー 0。

川上氏は、創薬環境のボトルネックとして、次の 4 点を挙げている。①ターゲットバリデーション（標的分子候補と疾病の関係を推定し新薬の目標を確定する）、②標的分子にヒットする物質の発見、③開発候補物質のヒトでの POC 確認、④治験基盤の整備強化。これらの隘路を解消するため、アカデミアとの連携、バイオベンチャーの育成、それを実現するための政府との対話が重要となる。

★加登住眞氏（㈱キャンバス取締役 CFO 兼管理部長）

キャンバス（2000 年 1 月設立）は、抗癌剤の作用メカニズムの有力な候補と考えられる「G2 チェックポイント阻害」のメカニズムに着目して創薬事業を進めてきた。

DNA に損傷のあるまま細胞分裂をすると多くの場合に細胞は死滅する。これを防ぐため、細胞には、DNA 損傷を修復する「チェックポイント」機構がある。「G1 期」及び「G2 期」のチェックポイントが主要なものとして知られている。しかし癌細胞にお

いては、その多くがG1チェックポイントを失い、G2チェックポイントに依存してDNA損傷をチェックしている。このG2を選択的に阻害することで、癌細胞特異的に細胞死を誘導するのが、「G2チェックポイント阻害」をターゲットとした創薬技術である。

従来型の抗癌剤の大半は、正常細胞・癌細胞の区別なく細胞分裂を阻害しており、結果として、細胞分裂・増殖の活発な癌細胞に効果を発揮する。一方で、たとえば消化管粘膜や骨髄の造血細胞、毛根細胞などは、癌細胞と同じように活発な分裂・増殖を繰り返して組織を維持している。このような細胞をも無差別に攻撃するため、これら組織の維持が困難になり、下痢や嘔吐、骨髄抑制、脱毛など、一般に知られているような抗癌剤の副作用の原因となっている。

「G2チェックポイント阻害」は正常細胞と癌細胞を差別化し、正常細胞への影響を少なくすることができる。また、米国FDA新薬承認基準では、Response Rate（腫瘍の縮小）からOverall Survival（余命の延長）の改善が最重要との転換が図られており、これにも呼応するものである。さらに近年の化学療法は併用投与が主流となっている中で、既存抗癌剤によるDNA損傷作用とのセットで機能する「G2チェックポイント阻害」は併用投与に適しており、既存抗癌剤との併用を前提とした医薬品開発が進められている。

同社創業の契機となったオリジナルペプチドTAT-S216をもとに最適化して獲得した同社最初の候補化合物CBP501は、07年3月に武田薬品とのプロフィットシェア型戦略提携を得て、順調に臨床開発を進めている。プロフィットシェアとは、ベンチャー側が開発費を分担し共同販促も行うことで、上市後、相応の利益配分を受けられるようにするもの。ちょうど単独開発とライセンス・アウトの中間的提携形態として、ベンチャーと製薬企業との契約のひとつのスタイルとしても注目されるようになっている。

さらに、「G2チェックポイント阻害」領域の特性に合致した同社独自の薬剤スクリーニング法は、日本電気株式会社から導入したデータマイニング技術などにより日々進化を遂げている。9月には東京証券取引所マザーズへの上場を果たしている。また、このスクリーニング法から探索・最適化を進めてきた後続パイプラインCBS9106も、2009年から前臨床試験に入っている。

★木村佳司氏（㈱メディネット代表取締役 CEO）

細胞医療分野のリーディング・カンパニーであるメディネット（1995年10月設立、2003年10月東京証券取引所マザーズ上場）の中核事業は免疫細胞療法支援サービス。免疫細胞療法は、患者自身の免疫細胞の働きを人為的に大幅に強め、がん細胞を排除、あるいは増殖を抑制するという治療法である。患者自身の血液から免疫細胞（リンパ球など）を取り出して体外で大幅に活性化・増殖させた上で、再び点滴や局所への投与で患者の体内に戻すという治療プロセスを繰り返す。

特徴は、①患者自身の細胞を増殖・活性化して用いるので、本質的に副作用はなく、稀

に免疫細胞の活性による微熱が見られる程度で QOL（quality of life：生活の質）を低下させることなく治療ができる②手術や放射線治療では取り除ききれない体内に残った微小ながんの排除に有効であり、手術後の補助療法として、再発予防効果が示されている③一部の血液がん（白血病、T細胞型の悪性リンパ腫等）を除くほぼ全てのがんが適用対象で、他の治療を阻害することがないのでどんな治療法とも併用できる。

これらのエビデンスは、これまで内外の主要な大学・研究機関と研究開発を進めてきた結果得られたものだ。設立初期にはなかなか免疫細胞療法の価値に理解が得られなかったが、いまや多くの大学・研究機関との研究提携、事業提携が実現し、また会社の体制も、研究開発センターをはじめ、東西 2 か所の学術センター、4 か所の細胞加工センター（CPC：Cell Processing Center）が設置され、万全な体制が敷かれている。CPC には東大 CPC も含まれている。

提供サービスも拡大しており、①アルファ・ベータ T 細胞療法、②ガンマ・デルタ T 細胞療法、③CTL 療法、④樹状細胞ワクチン療法、⑤樹状細胞ワクチン+アルファ・ベータ T 細胞療法など——患者のがんの状況、特徴に合わせてオーダーメイドの免疫細胞療法サービスを提供できるまでに進化している。

がん免疫機構の機能解明が一段と進み、外科療法、化学療法、放射線療法にならぶ第 4 のがん治療法と呼ぶにふさわしい治療法のひとつになってきたが、課題もある。細胞医療分野は、これまでの制度が想定していない全く新しい分野のため、制度が未整備になっていることがあげられる。現在の制度では企業が細胞加工を行う場合は、薬事法により規制される。現行の薬事法は、一つの医薬品を万人に販売することを前提にしており、患者自身の細胞を、患者自身の治療目的で細胞加工し、治療に用いる自己細胞医療にはなじまない。一方、医療の一環として細胞加工する場合は、医師法、医療法の範疇となり、安全基準などの基準も無く、言わば野放し状態になっている。メディネットは、患者自己由来細胞の加工は、患者自身の治療のためだけに行われる医療行為の一プロセスであり、一つの製品を万人に使用するために行ういわゆる医薬品の製造行為にはあらず、新たに細胞加工受託業という新しい産業を創設することが、今後の再生・細胞医療の健全な発展につながるという立場をとっている。

患者自己由来細胞の加工に当たっては、細胞加工プロセスの安全性を担保する適切な規準を制定し、それに合致する施設のみが細胞加工を受託することができるような新しい制度を創設すべき、との考えである。すでに免疫細胞療法にかかわる医療機関と企業で構成する免疫細胞療法連絡会を設置において自主基準を策定し、厚生労働省にも提出している。また、政府においても本年 3 月 31 日「ライフサイエンス分野の規制改革」を閣議決定し新たな制度の検討に乗り出している。再生・細胞医療に適した法整備、さらには高度医療評価制度の積極活用により、国民に優れた医療技術が迅速かつ最適に提供されることが望まれる。

★細野恭史氏（㈱セルシード取締役最高財務責任者）

培養皿の中で拍動する心筋細胞からなる細胞シート——東京女子医科大学教授先端生命医科学研究所所長が創出した画期的『細胞シート工学』については、数々の学会・講演会で取り上げられ、この驚くべき映像も同時に紹介されている。今回はこの技術から生み出された細胞シートを医療現場へ届けるべく、臨床研究開発を主導する大学発ベンチャー、セルシード（01年5月設立）の取り組みが紹介された。患者自身の細胞を培養するもので、免疫細胞療法と同様、高い安全性が特徴だ。

現在同社のパイプラインは5品目であり、このうち口腔粘膜シート（適応：角膜上皮肝細胞疲弊症）は、細胞シートを用いた世界初の治験（治験開始2007年9月、症例数～25、観察期間・術後1年間）として、フランスのリヨン国立病院で進められており、2011年をメドに、欧州医薬品審査庁による欧州30か国同時販売承認が目指されている。

上市が実現すれば、現在のところ、製造はリヨン病院ほか1社と契約・基本合意がすでに交わされている。マーケティング・販売についても欧州有力医薬品企業2社と契約済み。欧州以外についてもイスラエルやオーストラリアなどの企業と契約が進んでいる。

また口腔粘膜シートに関しては食道再生の適応が臨床研究段階にある。

次の期待の星は、心筋パッチ（ヒト骨格筋筋芽細胞シート／適応：拡張型心筋症、虚血性心疾患）。臨床研究は07年5月から大阪大学第一外科澤芳樹教授のもとで開始され、その第1例患者は、術後翌日にICUを出た後に、補助人工心臓の離脱に成功し、同年12月に退院できた、という快挙を成し遂げた。現在までに2例を実施。

今後は、早ければ09年末から、補助人工心臓を装着していない拡張型心筋症患者に対する臨床研究（2年間で10例程度を想定）を開始する予定。

このほか歯根膜シート（適応：歯周病）、軟骨パッチ（適応：変形性関節症）は前臨床研究段階にあるが、特に前者は大きな市場が形成される可能性があり、期待が寄せられる。

また、同社は培養器材の製品化も進めており、『細胞シート工学』の医療現場への導入は着々と準備されている。